

Учредитель и издатель

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

Контакты редакции

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Сайт: umjusmu.ru

Дата выхода в свет 08.05.2024. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 14,5. Объем данных 6,5 Мб.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77 - 87080 от 22.04.2024.

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.

Редакция**Главный редактор**

О. П. Ковтун, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Екатеринбург, Россия

Заместитель главного редактора

И. В. Вахлова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Редактор по статистике

Е. Г. Бабыкина, PhD, Университет Лилля, Лилль, Франция

Редакционная коллегия

С. Т. Абдрахманова, д-р мед. наук, проф., Астана, Казахстан
В. А. Анохин, д-р мед. наук, проф., Казань, Россия
А. А. Астахов, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия
В. В. Базарный, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. А. Баранов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Е. А. Волокитина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Е. С. Ворошилина, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
З. У. Геворкян, канд. мед. наук, доц., Ереван, Армения
Е. З. Голухова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Гребнев, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Дарвин, д-р мед. наук, проф., Сургут, Россия
А. Т. Джурабекова, д-р мед. наук, проф., Самарканд, Узбекистан
А. И. Долгушина, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
О. М. Драпкина, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
О. М. Дроздова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Н. В. Изможерова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Н. В. Исаева, д-р мед. наук, проф., Пермь, Россия
Е. Л. Казачков, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Э. А. Казачкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
А. К. Катарбаев, д-р мед. наук, проф., Алматы, Казахстан
А. И. Кузин, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
А. В. Куликов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. М. Кутепов, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, Екатеринбург, Россия
О. И. Летяева, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия
И. Ю. Макаров, д-р мед. наук, проф., Благовещенск, Россия
Д. З. Мамарасулова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан
А. П. Надеев, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия
Л. С. Намазова-Баранова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Т. А. Обоскалова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Дж. Олсен, MD, DMSc, Копенгаген, Дания
Н. Б. Перунова, д-р мед. наук, доц., проф. РАН, Оренбург, Россия
А. А. Попов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Римаевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Л. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Сычёв, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Усачёв, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
М. А. Уфимцева, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. Ж. Хамраев, д-р мед. наук, проф., Ташкент, Узбекистан
З. Р. Хисматуллина, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Н. А. Цап, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. А. Чернядьев, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
И. И. Шапошник, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
К. Шен, MD, PhD, проф., иностр. чл. РАН, Пекин, Китай
О. А. Якубова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

Редакционный совет

М. А. Аксельров, д-р мед. наук, доц., Тюмень, Россия
Д. Ю. Борзунов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Т. О. Бродовская, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. П. Вавилова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Д. А. Валишин, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Е. М. Вишнёва, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Жиликов, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
И. Ю. Маклакова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Д. М. Максимов, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Г. Б. Мальгина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. А. Мелкозёрова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
А. А. Москалёв, д-р биол. наук, проф., проф. РАН, чл.-кор. РАН, Сыктывкар, Россия
М. В. Надеждина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
М. В. Нестерова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
С. В. Сазонов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. Б. Хаманова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
О. М. Хромцова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
С. А. Царькова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. С. Шишкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Содержание

О. И. Федотова, Е. В. Шестак, О. П. Ковтун Сравнение оценки дыхательных нарушений по шкалам Доунса и Сильвермана в родовом зале у новорожденных старше 35 недель гестации с респираторной терапией CPAP как предиктора перевода в отделение реанимации. Когортное исследование.....	4
С. И. Кузнецов, Я. В. Опатовская, М. Г. Аскерова, Р. А. Аскеров Гистероскопия с вакуум-аспирацией эндометрия при повторных неудачах имплантации: диагностическая значимость и влияние на успех ЭКО.....	17
С. В. Гюльназарова, С. М. Кутепов Аллотендопластика в лечении привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов	25
Е. А. Росюк, Т. А. Обоскалова, М. Г. Аскерова, А. Б. Бакуринских, А. М. Якушев, М. К. Киселёва, О. Ю. Севостьянова, В. И. Коновалов Предикторы предраковых заболеваний шейки матки	33
М. С. Качурина, Л. Ф. Зайнетдинова, Е. Л. Куренков, Б. И. Медведев, Т. Н. Шамаева, Л. Ф. Телешева, А. Ю. Канайкина Уровень мелатонина и активность районов ядрышковых организаторов в прогнозе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников.....	41
В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, М. Р. Бакеев Робот-ассистированная радикальная цистэктомия как современный метод персонализированного лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.....	54
Р. Р. Ахтямов, В. П. Ионин Нефротрансплантатэктомия с применением рентгенхирургических методов.....	65
И. В. Володин, Д. А. Маланин, К. Ю. Калитин, О. Ю. Муха, И. А. Сучилин, Л. Л. Черезов Вариативная анатомия коленного сустава и влияние отдельных ее параметров на топографию передней крестообразной связки	76
М. И. Прудков, М. А. Ранцев, П. А. Сарапульцев, О. Н. Чупахин Гемокоагуляционные нарушения и интоксикация при тяжелом течении острого постманипуляционного панкреатита в эксперименте.....	89
И. Е. Берест Коррекция нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте	98
Ю. В. Антониади, И. И. Гордиенко, М. В. Гилев, Е. Г. Дмитриева Опыт применения нового хирургического доступа к дистальному отделу лучевой кости при оскольчатых внутрисуставных переломах	106
Н. В. Чумоватов, О. Г. Комиссарова, Н. А. Черных Комплексный подход в лечении больной с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева	113
Л. К. Мошетова, Л. Б. Егорян, О. Ю. Виноградова, Д. И. Шихбабаева, К. И. Туркина Окклюзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования	123
А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова Холестерин, атеросклероз, гиполипидемическая терапия. Все ли предельно ясно?	131

Contents

<i>Olga I. Fedotova, Evgenii V. Shestak, Olga P. Kovtun</i> Comparison of the Assessment of Respiratory Disorders Using the Downes and Silverman Scales in the Delivery Room in Newborns Over 35 Weeks of Gestation with CPAP Respiratory Therapy as a Predictor of Transfer to the Intensive Care Unit. Cohort Study.....	4
<i>Semen I. Kuznetsov, Yana V. Opatovskaya, Marina G. Askerova, Roman A. Askerov</i> Hysteroscopy with Endometrial Vacuum Aspiration in Repeated Implantation Failure: Diagnostic Significance and the Effect on IVF Success.....	17
<i>Stella V. Gyulnazarova, Sergei M. Kutepov</i> Allotendoplasty in Treatment of Habitual Patella Dislocation in Adults.....	25
<i>Elena A. Rosyuk, Tatiana A. Oboskalova, Marina G. Askerova, Alexey B. Bakurinskikh, Alexander M. Yakushev, Marina K. Kiseleva, Olga Yu. Sevostyanova, Vyacheslav I. Kononov</i> Predictors of Precancerous Diseases of the Cervix.....	33
<i>Maria S. Kachurina, Larisa F. Zainetdinova, Yevgeny L. Kurenkov, Boris I. Medvedev, Tatyana N. Shamaeva, Larisa F. Telesheva, Anna Yu. Kanaykina</i> Melatonin Level and Activity of Nucleolar Organizer Regions in the Prognosis of Infertility in Women with Ovarian Endometriosis.....	41
<i>Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev, Marat R. Bakeev</i> Robot-Assistant Radical Cystectomy as a Modern Method of Personalized Treatment for Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer.....	54
<i>Rustem R. Ahtyamov, Vladimir P. Ionin</i> Nephrotransplantectomy Using Radiosurgical Techniques	65
<i>Ilia V. Volodin, Dmitry A. Malanin, Konstantin Y. Kalitin, Olga Y. Mukha, Ilia A. Suchilin, Leonid L. Cherezov</i> Variability of Knee Joint Anatomy and the Impact of Its Individual Parameters on the Topography of the Anterior Cruciate Ligament.....	76
<i>Mikhail I. Prudkov, Maksim A. Rantsev, Petr A. Sarapultsev, Oleg N. Chupakhin</i> Hemocoagulation Disorders and Intoxication in Severe Acute Post-Manipulation Pancreatitis in the Experiment.....	89
<i>Irina Ye. Berest</i> Correction of Nitrosative Stress During Reparative Regeneration of the Nasal Cavity Mucosa in an Experimental	98
<i>Yuri V. Antoniadi, Ivan I. Gordienko, Mikhail V. Gilev, Eugeniya G. Dmitrieva</i> Experience in the Use of Surgical Access to the Distal Part of the Radius in Comminuted Intra-articular Fractures	106
<i>Nikita V. Chumovatonov, Oksana G. Komissarova, Natalya A. Chernyh</i> Integrated Approach in the Treatment of a Patient with Tuberculosis of the Lungs and Tracheobronchial Tree.....	113
<i>Larisa K. Moshetova, Lidia B. Egoryan, Olga J. Vinogradova, Dgariat I. Shikhbabaeva, Ksenia I. Turkina</i> Central Retinal Vein Occlusion as the Debut of a Chronic Myeloproliferative Neoplasm	123
<i>Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova</i> Cholesterol, Atherosclerosis, Lipid-Lowering Therapy. Is It Completely Clear?	131

УДК 616-036.13

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.4>

<https://elibrary.ru/CMNKBVP>



Сравнение оценки дыхательных нарушений по шкалам Доунса и Сильвермана в родовом зале у новорожденных старше 35 недель гестации с респираторной терапией СРАР как предиктора перевода в отделение реанимации. Когортное исследование

Ольга Игоревна Федотова¹, Евгений Вячеславович Шестаков^{1,2✉}, Ольга Петровна Ковтун²

¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ shestakev@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Дыхательные нарушения (ДН) после рождения являются основной причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Для определения степени ДН разработаны шкалы, основанные преимущественно на клинических симптомах, однако прогностическая ценность шкал ДН остается не до конца изученной.

Цель исследования — определить и сравнить прогностическую значимость оценки ДН по шкалам Доунса и Сильвермана в родовом зале у новорожденных $\geq 35^0$ недель гестации с СРАР-терапией как предикторы госпитализации в ОРИТН.

Материалы и методы. В исследование включены новорожденные $\geq 35^0$ недель гестации с ДН в родовом зале. Исследование проводилось на базе Екатеринбургского клинического перинатального центра с 1 марта по 15 августа 2023 г. Предсказываемый исход — госпитализация из родового зала в ОРИТН. В общей выборке ($n=73$) выделены подгруппы по изучаемым предикторам при старте СРАР-терапии: подгруппа Д1 — оценка по шкале Доунса <4 баллов ($n=24$); подгруппа Д2 — оценка по шкале Доунса <4 баллов ($n=49$); подгруппа С1 — оценка по шкале Сильвермана ≥ 4 баллов ($n=31$); подгруппа С2 — оценка по шкале Сильвермана ≥ 4 баллов ($n=42$).

Результаты. В подгруппе Д2 относительный риск госпитализации в ОРИТН составил 3,9 с 95 % доверительным интервалом (ДИ) 1,3–11,7, чувствительностью 88,9 % и специфичностью 45,7 %; в подгруппе С2 — 2,1 с 95 % ДИ 1,021–4,300, чувствительностью 74,1 % и специфичностью 52,2 %.

Заключение. Оценка ДН у новорожденных $\geq 35^0$ недель гестации в родовом зале по шкале Доунса ≥ 4 баллов при старте СРАР-терапии позволяет прогнозировать неэффективность респираторной терапии и перевод ребенка в ОРИТН. Точность прогноза при оценке по шкале Доунса выше, чем по шкале Сильвермана.

Ключевые слова: новорожденный, СРАР, прогноз, дыхательные нарушения, шкала Доунса, шкала Сильвермана

Благодарности. Авторы выражают признательность сотрудникам Екатеринбургского клинического перинатального центра за создание условий для проведения исследования — главному врачу О. Л. Ксенофонтовой, заместителю главного врача по педиатрии Д. С. Додрову; за участие в проведении исследования — А. Е. Чащиной, Д. С. Сайнуловой, П. В. Спирину, Н. С. Милицыной, Ю. И. Нечаевой, К. А. Усанину, А. И. Гусевой, А. Р. Файрузовой, А. В. Пивоваровой, Н. Ю. Мясниковой.

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

Соответствие принципам этики. Этическая экспертиза исследования не проводилась, т. к. оно не подразумевало инновационных вмешательств, а только регистрацию клинических данных. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на использование клинических данных (с сохранением конфиденциальности персональных данных) в научных целях.

Для цитирования: Федотова О. И., Шестак Е. В., Ковтун О. П. Сравнение оценки дыхательных нарушений по шкалам Доунса и Сильвермана в родовом зале у новорожденных старше 35 недель гестации с респираторной терапией СРАР как предиктора перевода в отделение реанимации. Когортное исследование // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 4–16. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.4>. EDN: <https://elibrary.ru/CMNKBP>.

Comparison of the Assessment of Respiratory Disorders Using the Downes and Silverman Scales in the Delivery Room in Newborns Over 35 Weeks of Gestation with CPAP Respiratory Therapy as a Predictor of Transfer to the Intensive Care Unit. Cohort Study

Olga I. Fedotova¹, Evgenii V. Shestak^{1,2✉}, Olga P. Kovtun²

¹ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ shestakev@yandex.ru

Abstract

Rationale. Respiratory distress (RD) after birth is the leading cause of neonatal intensive care unit (NICU) admission. To determine the degree of RD, scales based primarily on clinical symptoms have been developed, but the prognostic value of RD scales remains incompletely studied.

Purpose of the study — to determine and compare the prognostic value of the Downes and Silverman RD scores in the delivery room in neonates $\geq 35^0$ weeks of gestation with CPAP therapy as a predictor of NICU admission.

Materials and methods. The study included newborns $\geq 35^0$ weeks of gestation with RD in the delivery room. The study was conducted at the Ekaterinburg Clinical Perinatal Center from March 1 to August 15, 2023. The predicted outcome was hospitalization from the delivery room to the NICU. In the general sample ($n = 73$), subgroups were identified according to the studied predictor at the start of CPAP therapy: subgroup D1 — Downes scale score < 4 points ($n = 24$); subgroup D2 — Downes scale score ≥ 4 points ($n = 49$); subgroup S1 — Silverman scale score < 4 points ($n = 31$); subgroup S2 — Silverman score ≥ 4 points ($n = 42$).

Results. In subgroup D2, the relative risk of NICU admission was 3.9 with a 95 % confidence interval (CI) of 1.3–11.7, sensitivity of 88.9 % and specificity of 45.7 %; in subgroup S2 — 2.1 with 95 % CI 1.021–4.300, sensitivity 74.1 % and specificity 52.2 %.

Conclusion. Assessment of RD in newborns $\geq 35^0$ weeks of gestation in the delivery room on the Downes scale ≥ 4 points at the start of CPAP therapy allows predicting the ineffectiveness of respiratory therapy and transfer of the child to the NICU. The accuracy of the forecast when assessed using the Downes scale is higher than that using the Silverman scale.

Keywords: newborn, CPAP, delivery room, respiratory disorders, Downes scale, Silverman scale

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Ekaterinburg Clinical Perinatal Center for creating the conditions for conducting the study — Chief Physician O. L. Ksenofontova, Deputy Chief Physician for Pediatrics D. S. Dodrov; for participation in the study — A. E. Chashchina, D. S. Saynulova, P. V. Spirin, N. S. Militsina, Yu. I. Nechaeva, K. A. Usanin, A. I. Guseva, A. R. Fairuzova, A. V. Pivovarova, N. Yu. Myasnikova.

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

Conformity with the principles of ethics. Ethical review of the study was not carried out, since it did not imply innovative interventions, but only the registration of clinical data. All legal representatives of patients signed a standard informed voluntary consent for the use of clinical data (with preservation of confidentiality of personal data) for scientific purposes.

For citation: Fedotova OI, Shestak EV, Kovtun OP. Comparison of the assessment of respiratory disorders using the Downes and Silverman scales in the delivery room in newborns over 35 weeks of gestation with CPAP respiratory therapy as a predictor of transfer to the intensive care unit. Cohort study. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):4–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.4>. EDN: <https://elibrary.ru/CMNKBP>.

Введение

Становление адекватного самостоятельного дыхания после рождения является ключевым процессом адаптации ребенка к внеутробной жизни. Этому способствует ряд механизмов, происходящих в кардиореспираторной системе: созревание альвеол и сосудов системы легких, выработка достаточного количества сурфактанта, своевременная реабсорбция фетальной жидкости [1, 2]. Однако существуют факторы, отрицательно влияющие на послеродовую респираторную адаптацию ребенка. Важнейшими из них являются недоношенность, врожденные инфекции и пороки развития, а также соматические и акушерские заболевания матери [3–5].

Первичная оценка дыхательных нарушений у новорожденных основывается на физикальном осмотре и данных сатурации крови. Дальнейшая дифференциальная диагностика включает в себя комплекс клинических, лабораторных и инструментальных обследований. В родильном зале в момент развития первичных дыхательных нарушений (ДН) расширенная диагностика состояния ребенка зачастую недоступна — ограничивается оценкой общего состояния пациента и уровня ДН с помощью клинических шкал. Симптомы ДН у ребенка с различными патологиями неспецифичны и проявляются: тахипноэ с частотой дыхания (ЧД) более 60 в мин.; стонущим дыханием; раздуванием крыльев носа; дрожанием подбородка; втяжением надключичных и подключичных ямок, яремной вырезки, межреберий, грудины и гаррисоновой борозды; асинхронным участием в акте дыхания грудной клетки и живота; гипоксемией с развитием цианоза, а также патологической аускультативной картиной в легких [2, 6]. На основании этих данных клиницистами разработаны шкалы оценки ДН, такие как модифицированная шкала Доунса (*англ.* Downes Scale; далее — шкала Доунса) [7], шкала Сильвермана — Андерсен (*англ.* Silverman — Andersen Scale; далее — шкала Сильвермана) [8], наблюдательная шкала респираторного дистресса у детей (*англ.* Respiratory Distress Observation Scale — Infant, RDOS-Infant) [9] и др., большинство из которых использует балльную оценку клинических проявлений ДН. Сравнительная характеристика нескольких шкал представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика шкал оценки дыхательных нарушений
у новорожденных и детей

Клинический признак	Шкалы					
	Доунса	Сильвермана	RDOS-Infant	ReSViNET [10]	BROSJOD [11]	M-Tal [12]
Частота дыхания	+		+	+	+	+
Частота сердечных сокращений					+	
Цианоз (SpO ₂)	+		+		+	+
Раздувание крыльев носа	+		+	+	+	+
Затрудненный выдох (стон)	+	+	+	+	+	+
Аускультация	+			+		
Движения грудной клетки		+		+	+	+
Втяжение межреберий		+	+	+	+	+
Втяжение грудины		+	+	+	+	+
Положение нижней челюсти		+		+		+
Покачивание головы			+	+		+
Синдром «Бледного пятна»			+			
Пищевая непереносимость				+		
Медицинское вмешательство				+		
Апноэ				+		
Общее состояние				+		
Гипертермия				+		

Примечание: ReSViNET Foundation — фонд, занимающийся снижением осложнений, связанных с инфекцией респираторно-синцитиального вируса (*англ.* Respiratory Syncytial Virus); BROSJOD — шкала бронхиолита госпиталя Saint Joan de Déu (*англ.* Bronchiolitis Score of Saint Joan de Déu); M-Tal — модифицированная шкала Tal (*англ.* Modified Tal). SpO₂ — сатурация кислорода.

В свою очередь, российские клинические рекомендации¹, а также приказ Минздрава России № 203н 2017 г.² рекомендуют использование оценки ДН у доношенных с помощью шкалы Доунса, а у недоношенных новорожденных — шкалы Сильвермана. В настоящее время отсутствуют четкие критерии неэффективности проводимой респираторной терапии методом СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях — от *англ.* Continuous Positive Airway Pressure) в родовом зале. Так, в основополагающем документе, регламентирующем оказание реанимационной помощи новорожденным, — методическом письме «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале, 2020 г.» [13] — критерии указаны лишь в разделе о респираторной поддержке недоношенных при респираторном дистресс-синдроме (зачастую ограничено гестационным возрастом (ГВ) до 35 недель). К таким критериям относятся нарастание степени тяжести ДН в динамике в течение первых 10–15 мин. жизни на фоне СРАР: выраженное участие вспомогательной мускулатуры, потребность в дополнительной дотации кислорода ($\text{FiO}_2 > 0,4$)³. Как можно видеть, перечисленные признаки весьма ограничены. Ребенок может не иметь выраженного участия дыхательной мускулатуры и зависимости от кислорода более 40 %, однако демонстрировать асинхронное дыхание, стон на выдохе и кислородную зависимость до 30 %. Пролонгация неэффективной респираторной терапии может приводить к развитию такого грозного осложнения ДН, как персистирующая легочная гипертензия (ПЛГ) с неопределенным прогнозом для здоровья и жизни пациента [14]. Таким образом, поиск объективных и точных критериев, оценивающих динамику ДН и эффективность проводимой респираторной терапии, является основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования — определить и сравнить прогностическую значимость оценки дыхательных нарушений по шкалам Доунса и Сильвермана в родовом зале у новорожденных старше 35 недель гестации с респираторной терапией СРАР как предиктора госпитализации в отделение реанимации.

Материалы и методы

Дизайн исследования — одноцентровое когортное исследование.

Условия проведения исследования — набор пациентов проведен на базе Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) в период с 1 марта по 15 августа 2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- новорожденные с ГВ $\geq 35^0$ недель (включение детей указанного ГВ основано на локальном протоколе СРАР-терапии в родовом зале ЕКПЦ, приказ № 147 от 11 марта 2022 г.);
- развитие ДН на этапе родового зала в течение 1 ч. после рождения с оценкой по шкале Доунса ≥ 3 баллов.

Критерии не включения:

- перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в родовом зале;
- клинически значимые врожденные пороки развития или хромосомные аномалии;
- любое условие, которое, по мнению исследователя, может подвергать ребенка неоправданному риску.

Методика проведения оценки ДН в родовом зале по клиническим шкалам

СРАР-терапия в родовом зале проводилась согласно локальному протоколу [16].

Инициация СРАР. СРАР-терапию инициировали в родовом зале в первые 60 мин. после рождения при оценке ДН по шкале Доунса ≥ 3 баллов (табл. 2) [5, 17].

Стартовые параметры СРАР. Среднее давление в дыхательных путях (*англ.* Mean Airway Pressure, MAP) устанавливали на уровне 8 см H_2O [18–20], FiO_2 — 21 %. Далее была возможна корректировка FiO_2 ступенчато на 10–20 % в сторону как увеличения, так и снижения концентрации кислорода для поддержания сатурации крови, измеренной на правой руке, до значений 91–95 %^{4,5}.

¹ Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом : клинические рекомендации / под ред. акад. РАН Н. Н. Володина. 2016. URL: <https://clck.ru/39jzQu> (дата обращения: 21.12.2023).

² Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». URL: <https://clck.ru/39jzeu> (дата обращения: 21.12.2023).

³ FiO_2 — фракция O_2 во вдыхаемой смеси.

⁴ Oxygen Therapy for Children: A Manual for Health Workers / World Health Organization. 2016. URL: <https://clck.ru/39k3Cc> (date of access: 21.12.2023).

⁵ Morgenstern J. The 2015 ILCOR/AHA/ERC Advanced Life Support Guidelines (ACLS) / First10EM. 2015. 21 October. URL: <https://clck.ru/39k3eQ> (date of access: 21.12.2023).

Таблица 2

Оценка дыхательных нарушений по модифицированной шкале Доунса [7]

Клинические признаки	0 баллов	1 балл	2 балла
Частота дыхания, абс./мин.	<60	60–80	>80
Цианоз ($\text{SpO}_2 < 91\%$)	Отсутствует	При дыхании комнатным воздухом	При дыхании 40 % кислородом
Раздувание крыльев носа	Отсутствует	Еле заметное	Умеренное или выраженное
Затрудненный выдох	Отсутствует	Слышен при аускультации	Слышен без стетоскопа
Аускультация	Дыхание прослушивается хорошо	Дыхание ослаблено	Дыхание едва слышно

Оценка эффективности СРАР и маршрутизация новорожденных. На 20 мин. СРАР проводилась оценка ДН по шкале Доунса:

- при оценке <3 баллов — эндотрахеальная трубка извлекалась из носа, и в течение 5 мин. исследователь проводил наблюдение за ребенком:
 - если в течение этого срока оценка ДН оставалась <3 баллов и вместе с тем не было отмечено нарушения функций других органов и систем — ребенок переводился в физиологическое неонатальное отделение (НО);
 - оценка ДН увеличивалась до 3 баллов и выше — исследователь возобновлял проведение СРАР с применением описанных выше параметров МАР и FiO_2 ;
- сохранении оценки ДН на исходном уровне 3–5 баллов — СРАР продолжалась без изменения стартовых параметров;
- увеличении оценки ДН с 3–4 до 5 и более баллов или с 5 до 6 и более баллов — ребенка переводили в ОРИТН на соответствующем состоянии типе респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ);
- сохранении оценки ДН на исходных 6 баллах или ее увеличении — ребенок переводился в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на соответствующем состоянии типе респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ).

Аналогичные вышеописанным действия проводили также через 40 и 60 мин. после начала мононазальной СРАР (рис. 1).

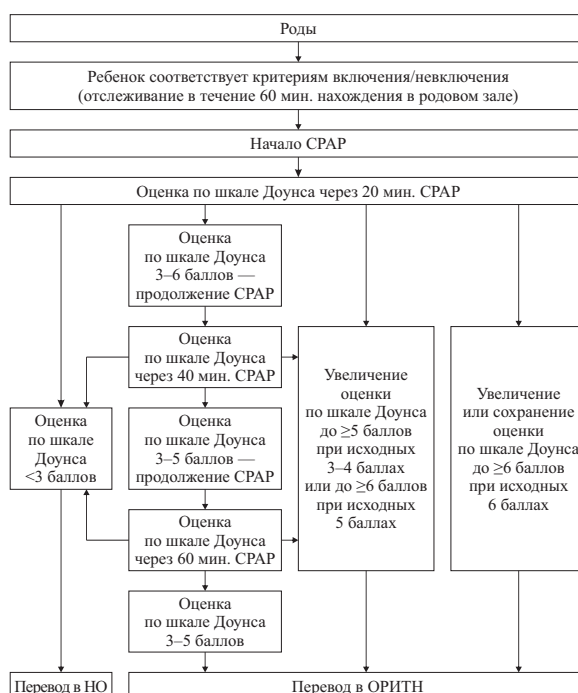


Рис. 1. Маршрутизация новорожденных в процессе СРАР-терапии в родовом зале по протоколу

Из НО и ОРИТН пациенты могли быть переведены в отделение патологии новорожденных, если они нуждались в дополнительном лечении и наблюдении в связи с неврологической симптоматикой, энтеральной недостаточностью, при сохраняющихся дыхательных нарушениях (не требующих СРАР) или гипербилирубинемии с необходимостью проведения фототерапии.

Критерии перевода на ИВЛ: изначальная оценка ДН ≥ 6 баллов по шкале Доунса; нарастание ДН с 3–5 до ≥ 6 баллов на фоне СРАР-терапии; угнетение сознания; судорожный синдром; апноэ без эффекта на тактильную стимуляцию, а также любые другие условия, которые, по мнению специалиста, являются причиной перевода ребенка на ИВЛ.

Одновременно с оценкой ДН у пациента по шкале Доунса на всех этапах исследователь проводил оценку по шкале Сильвермана (табл. 3). Оценку ДН у новорожденных в родовом зале по протоколу исследования проводило 12 неонатологов НО и анестезиологов-реаниматологов ОРИТН со стажем работы от 1 года, которые осуществляют оценку по шкалам Доунса и Сильвермана ежедневно в своей рутинной практике.

Таблица 3

Оценка дыхательных нарушений по шкале Сильвермана [8]

Клинические признаки	0 баллов	1 балл	2 балла
Движения грудной клетки	Грудь и живот равномерно участвуют	Аритмичное неравномерное дыхание	Западение верхней части грудной клетки на вдохе
Втяжение межреберий	Отсутствует	Легкое	Заметное
Втяжение грудины	Отсутствует	Небольшое	Заметное
Положение нижней челюсти	Рот закрыт, нижняя челюсть не западает	Рот закрыт, опускание подбородка на вдохе	Рот открыт, опускание подбородка на вдохе
Звучность дыхания	Дыхание спокойное, ровное	Экспираторные шумы слышны при аускультации	Экспираторные шумы слышны на расстоянии

Исследователь фиксировал в разработанной индивидуальной регистрационной карте (ИРК) следующие показатели: фамилия пациента, дата проведения исследования, время начала СРАР (с точностью до минуты), оценки в баллах по шкале Доунса и Сильвермана в процессе проведения СРАР — на 0, 20 мин. и, если СРАР продолжался, на 40 и 60 мин. (рис. 2).

Фамилия _____ Д. р. _____ Время р. _____ Время нач. СРАР _____					
Шкала	Показатель	0 мин.	20 мин.	40 мин.	60 мин.
Доунса	ЧД				
	Цианоз				
	Раздувание крыльев носа				
	Затрудненный выдох				
	Аускультация				
Сильвермана	Движение грудной клетки				
	Втяжение межреберий				
	Втяжение грудины				
	Положение нижней челюсти				
	Звучность дыхания				

Рис. 2. Индивидуальная регистрационная карта

Предсказываемый исход — неэффективность СРАР-терапии и перевод в ОРИТН, согласно протоколу СРАР.

Предикторы

К дыхательным нарушениям легкой степени относится оценка по шкале Доунса 2–3 балла, средней — 4–6 баллов [7]; по шкале Сильвермана 1–3 балла — начальные признаки синдрома дыхательных расстройств, 4–6 баллов — средняя степень тяжести синдрома дыхательных расстройств [8]. За точку отсечения принята оценка ДН ≥ 4 баллов по обоим шкалам.

Формирование выборки исследования

Всего за период исследования родилось 2 326 детей, из них в ГВ 35⁰ недель и более — 2 051 ребенок. Критериям включения в исследование соответствовало 79 детей. Шестеро новорожденных (7,5 %) переведены на ИВЛ в родовом зале и исключены из исследования. В итоге общую выборку составило 73 ребенка. В общей выборке выделены подгруппы пациентов на основе исследуемых предикторов (рис. 3):

- по шкале Доунса:
 - Д1 — <4 баллов ($n = 24$);
 - Д2 — ≥ 4 баллов ($n = 49$);
- Сильвермана:
 - С1 — <4 баллов ($n = 31$);
 - С2 — ≥ 4 баллов ($n = 42$).



Рис. 3. Последовательность формирования общей выборки исследования и подгрупп

Отсутствующие данные — все данные в исследовании известны.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки. Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы. Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ BioStat 7.5 (AnalystSoft Inc., США). Результаты представлены с указанием медианы (англ. Median, Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_L ; Q_H). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения количественных показателей использовался U -критерий Манна — Уитни для двух независимых выборок. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи χ^2 -критерия Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. С помощью таблиц сопряженности рассчитаны относительный риск (ОР) перевода в ОРИТН и 95 % доверительный интервал (ДИ), стандартная ошибка ОР, чувствительность и специфичность.

Показатель, с помощью которых оценивали эффективность модели, — перевод из родового зала в ОРИТН.

Результаты

Характеристика участников исследования

Ниже приведены характеристики общей выборки исследования ($n = 73$), которые описывают пол, росто-весовые показатели, ГВ, оценки по шкале Апгар, особенности беременности и родов, а также медиану времени начала СРАР-терапии после рождения:

пол (муж.), абс. (%)	39 (53,4)
гестационный возраст (нед.), Me (Q_L ; Q_H)	38 (36; 39)
масса тела при рождении (г), Me (Q_L ; Q_H)	2 950 (2 670; 3 430)
длина тела при рождении (см), Me (Q_L ; Q_H)	51 (49; 52)
Апгар на 1 мин. (баллы), Me (Q_L ; Q_H)	6 (6; 7)
Апгар на 5 мин. (баллы), Me (Q_L ; Q_H)	8 (7; 8)
многоплодная беременность (n), абс. (%)	3 (4,1)
гестационный сахарный диабет (n), абс. (%)	20 (27,4)

дистресс плода (<i>n</i>), абс. (%)	17 (23,2)
наложение вакуума или щипцов (<i>n</i>), абс. (%)	5 (6,8)
кесарево сечение (<i>n</i>), абс. (%)	35 (47,9)

Разработка способа прогноза

В процессе исследования проведен анализ нозологий пациентов общей выборки (*n* = 73) по характеру проведенной респираторной терапии, отделениям госпитализации и нозологиям:

начало СРАР (мин.), Ме (Q_L ; Q_H)	3 (2; 10)
время перевода в ОРИТН от начала СРАР (мин.), Ме (Q_L ; Q_H)	40 (20; 60)
переведено из родового зала в ОРИТН (<i>n</i>), абс. (%)	27 (36,9)
переведено из НО в ОРИТН (<i>n</i>), абс. (%)	3 (4,1)
всего госпитализировано в ОРИТН (<i>n</i>), абс. (%)	30 (41,1)
продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут.), Ме (Q_L ; Q_H)	1 (1; 1)
проведено СРАР в ОРИТН (<i>n</i>), абс. (%)	30 (41,1)
продолжительность СРАР в ОРИТН (сут.), Ме (Q_L ; Q_H)	1 (1; 1)
проведено ИВЛ в ОРИТН (пневмония) (<i>n</i>), абс. (%)	3 (4,1)
продолжительность ИВЛ (сут.), Ме (Q_L ; Q_H)	4 (2,5; 4,0)
госпитализировано в ОПН ¹ (<i>n</i>), абс. (%)	33 (45,2)
продолжительность госпитализации в ОПН (сут.), Ме (Q_L ; Q_H)	10 (7; 15)
общая продолжительность госпитализации (сут.), Ме (Q_L ; Q_H)	5 (3; 13)
респираторный дистресс-синдром новорожденных (<i>n</i>), абс. (%)	1 (1,3)
ТТН ² (<i>n</i>), абс. (%)	60 (82,2)
врожденная инфекция (<i>n</i>), абс. (%)	12 (16,4)
пневмония (<i>n</i>), абс. (%)	12 (16,4)
ИСПП ³ (<i>n</i>), абс. (%)	6 (8,2)
сепсис (<i>n</i>), абс. (%)	1 (1,3)
пневмоторакс в первые 24 ч. (ТТН) (<i>n</i>), абс. (%)	1 (1,3)
тяжелая асфиксия при рождении (<i>n</i>), абс. (%)	0
средняя и умеренная асфиксия при рождении (<i>n</i>), абс. (%)	13 (17,8)
ТТН (<i>n</i>), абс. (%)	12 (16,4)
пневмония (<i>n</i>), абс. (%)	1 (1,3)

Общая выборка исследования разделена на подгруппы в зависимости от изучаемого предиктора. Проведен сравнительный анализ подгрупп Д1 и Д2 по исходным характеристикам (табл. 4). Так, в подгруппе Д2 дети имели статистически значимо меньшую длину тела при рождении, меньшую оценку по шкале Апгар на 5 мин. и меньшую частоту дистресса плода.

Таблица 4

Сравнительная характеристика подгрупп Д1 и Д2

Признак	Д1 (<i>n</i> = 24)	Д2 (<i>n</i> = 49)	<i>p</i>
Пол (муж.), абс. (%)	16 (66,6)	23 (46,9)	0,182
Гестационный возраст (нед.), Ме (Q_L ; Q_H)	38 (37; 39)	38 (36; 39)	0,735
Масса тела при рождении (г), Ме (Q_L ; Q_H)	2900 (2610; 3492)	3050 (2700; 3430)	0,796
Длина тела при рождении (см), Ме (Q_L ; Q_H)	52 (49,75; 53,25)	50 (49; 52)	0,038*
Апгар на 1 мин. (баллы), Ме (Q_L ; Q_H)	7 (6; 7)	6 (5; 7)	0,249
Апгар на 5 мин. (баллы), Ме (Q_L ; Q_H)	8 (8; 8)	8 (7; 8)	0,010*
Гестационный сахарный диабет (<i>n</i>), абс. (%)	7 (29,1)	13 (26,5)	0,967
Дистресс плода (<i>n</i>), абс. (%)	10 (41,6)	7 (14,2)	0,022*
Кесарево сечение (<i>n</i>), абс. (%)	11 (45,8)	24 (48,9)	0,998

Примечание: * различия статистически значимы.

¹ ОПН — отделение патологии новорожденных.

² ТТН — транзиторное тахипноэ новорожденных.

³ ИСПП — инфекция, специфичная для перинатального периода.

Проведен сравнительный анализ подгрупп С1 и С2 по исходным характеристикам (табл. 5). Длина тела пациентов подгруппы С2 была статистически значимо меньше.

Таблица 5

Сравнительная характеристика подгрупп С1 и С2

Признак	С1 (n = 31)	С2 (n = 42)	p
Пол (муж.), абс. (%)	18 (58,0)	21 (50,0)	0,657
Гестационный возраст (нед.), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	38 (37; 39)	38 (36; 39)	0,668
Масса тела при рождении (г), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	3 110 (2 635; 3 490)	2 920 (2 692; 3 417)	0,544
Длина тела при рождении (см), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	51 (49,5; 63)	50 (49; 52)	0,047*
Апгар на 1 мин. (баллы), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	7 (6; 7)	6 (6; 7)	0,972
Апгар на 5 мин. (баллы), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	8 (8; 8)	8 (7; 8)	0,113
Гестационный сахарный диабет (n), абс. (%)	8 (25,8)	12 (28,5)	0,998
Дистресс плода (n), абс. (%)	10 (32,2)	7 (16,6)	0,202
Кесарево сечение (n), абс. (%)	16 (51,6)	19 (45,2)	0,763

Примечание: * различия статистически значимы

Сравнительная характеристика оценки ДН по соответствующим шкалам приведена в табл. 6.

Таблица 6

Характеристика балльной оценки ДН на 0 мин. СРАР по шкалам Доунса (подгруппы Д1 и Д2) и Сильвермана (подгруппы С1 и С2), абс. (%)

Баллы по соответствующим шкалам	Д1 (n = 24)	Д2 (n = 49)	С1 (n = 31)	С2 (n = 42)
2	0 (0)	0 (0)	6 (19)	0 (0)
3	24 (100)	0 (0)	25 (81)	0 (0)
4	0 (0)	33 (67)	0 (0)	31 (74)
5	0 (0)	10 (20)	0 (0)	9 (21)
6	0 (0)	6 (13)	0 (0)	2 (5)

В подгруппах Д1 и Д2, С1 и С2 проведен анализ по изучаемому исходу (перевод из родового зала в ОРИТН), а также времени перевода в ОРИТН после начала СРАР на 20, 40 и 60 мин. (табл. 7, 8). Рассчитан ОР госпитализации в ОРИТН в подгруппе Д2 — 3,9 с 95 % ДИ 1,3–11,7 с чувствительностью 88,9 % и специфичностью 45,7 %; подгруппе С2 — 2,1 с 95 % ДИ 1,1–4,3 с чувствительностью 74,1 % и специфичностью 52,2 %.

Таблица 7

Сравнительный анализ исхода в подгруппах Д1 и Д2, абс. (%)

Признак	Д1 (n = 24)	Д2 (n = 49)	p
Всего переведено в ОРИТН из родового зала (n)	3 (12,5)	24 (48,9)	0,006*
Перевод в ОРИТН на 20 мин. СРАР (n)	2 (8,3)	8 (16,3)	0,569
Перевод в ОРИТН на 40 мин. СРАР (n)	1 (4,1)	13 (26,5)	0,050
Перевод в ОРИТН на 60 мин. СРАР (n)	0 (0)	3 (6,1)	0,542

Примечание: * различия статистически значимы.

Таблица 8

Сравнительный анализ исхода в подгруппах С1 и С2, абс. (%)

Признак	С1 (n = 31)	С2 (n = 42)	p
Всего переведено в ОРИТН из родового зала (n)	7 (22,5)	20 (47,6)	0,052
Перевод в ОРИТН на 20 мин. СРАР (n)	2 (6,4)	6 (14,2)	0,495
Перевод в ОРИТН на 40 мин. СРАР (n)	4 (12,9)	10 (23,8)	0,385
Перевод в ОРИТН на 60 мин. СРАР (n)	1 (3,2)	4 (9,5)	0,560

Характеристика и эффективность способа прогноза

При развитии ДН в родовом зале у новорожденных с ГВ $\geq 35^0$ недель и более в течение 60 мин. после рождения оценка ДН по шкале Доунса ≥ 4 баллов прогнозирует госпитализацию в ОРИТН с ОР 3,9 с 95 % ДИ 1,3–11,7, чувствительностью 88,9 % и специфичностью 45,7 %. Оценка по шкале Сильвермана ≥ 4 баллов показала меньший ОР — 2,1 с 95 % ДИ 1,1–4,3, меньшей чувствительностью (74,1 %) и сравнимой специфичностью (52,2 %).

Обсуждение

Интерпретация результатов

Проведенное нами исследование показало, что СРАР-терапия в родовом зале зачастую оказывается неэффективной и ребенку требуется перевод в ОРИТН.

Результаты исследования показали, что уже при старте СРАР-терапии, проведя оценку ДН по шкале Доунса и оценив ребенка ≥ 4 баллов, можно с высокой степенью вероятности прогнозировать неэффективность терапии и следующий за этим перевод в ОРИТН для проведения более эффективных реанимационных мероприятий. Оценка по шкале Сильвермана имела меньшую прогностическую ценность.

Прогностическая ценность оценки ДН по шкале Сильвермана проанализирована в нескольких исследованиях. По данным одной из работ 2020 г., оценка ДН по шкале Сильвермана ≥ 7 баллов через 10 мин. после рождения у недоношенных новорожденных менее 32 недель ГВ являлась значимым прогностическим критерием последующей интубации ребенка в течение 24–72 ч. жизни [21].

В другом проспективном когортном исследовании 2018 г., включавшем 140 новорожденных, оценка корреляция оценки по шкале Сильвермана с парциальным давлением углекислого газа (pCO_2) в крови пациентов [22]. Показано, что уровень pCO_2 положительно коррелировал с оценкой ДН по шкале Сильвермана ($n = 33$, $r = 0,35$, $p = 0,045$). Также определено, что у пациентов с оценкой ≥ 5 баллов респираторная поддержка увеличивалась в течение 24 ч. чаще, чем у пациентов с оценкой < 5 баллов (79 % против 28 %, $p < 0,001$).

В работе 2020 г. с включением 153 новорожденных 27–35 недель ГВ с респираторной поддержкой методом СРАР обнаружено, что ГВ менее 32 нед., отсутствие антенатальной кортикостероидной профилактики, гипотермия при поступлении, оценка по шкале Апгар менее 3 баллов на 1 мин. и оценка по шкале Сильвермана более 2 баллов в возрасте 2 ч. жизни являются значимыми факторами в прогнозировании потребности сурфактантной терапии [23].

В исследовании 2022 г. оценивалась прогностическая значимость шкалы Сильвермана в отлучении от груди недоношенных детей менее 32 недель ГВ с минимальными дыхательными нарушениями (≤ 2 баллов по шкале Сильвермана), находящихся на неинвазивной респираторной поддержке. Значимыми оказались частота апноэ, брадикардии и десатурации, а оценка по шкале Сильвермана не показала своей прогностической ценности [24]. Авторы исследования предположили, что точность оценки может страдать, т.к. раздувание крыльев носа сложно оценить у пациентов на неинвазивной респираторной поддержке, когда назальные интерфейсы (маски и канюли) оказывают давление на нос ребенка и ограничивают обзор врача. Также шум, создаваемый назальным интерфейсом, может маскировать стон ребенка.

Оценка ДН у новорожденного по шкале Доунса может быть использована в комплексе с другими критериями. Проведенное нами ранее исследование позволило выделить три переменных — оценку по шкалам Доунса и Апгар (на 1 и 5 мин.), с помощью которых можно прогнозировать риск госпитализации пациентов с ТТН в реанимацию новорожденных на этапе родового зала при развитии первичных дыхательных нарушений с чувствительностью 82,5 %, и специфичностью 80,3 % [25].

Совместная оценка ДН по шкалам Доунса и Сильвермана использовалась в исследовании О. А. Борисевич и др. (2010). В группе из 74 новорожденных старше 27 недель гестации выявлено, что предикторами неудачной СРАР-терапии и перевода на ИВЛ в первые часы жизни являются отсутствие снижения оценки по шкалам Сильвермана и Доунса и выраженности тахипноэ, а с 6 ч. жизни — необходимость повышения FiO_2 и среднего давления в дыхательных путях [26].

Как мы видим из табл. 6, в шкалах ДН используются в основном клинические признаки, оценка которых во многом зависит от опыта и личного восприятия врача [27]. С этой точки зрения важную роль

в стандартизации подходов к определению степени ДН может играть обучение персонала. Итальянское исследование 2022 г. продемонстрировало, что обучение медицинских сестер оценке ДН по шкале Сильвермана статистически значимо увеличило частоту выявления тяжелой ДН у новорожденных с 63 до 93 % ($p = 0,008$) и ДН средней степени с 40 до 73 % ($p = 0,03$) [28].

Как указывают клинические рекомендации 2016 г. по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, оценка ДН по шкале Сильвермана у недоношенных и по шкале Доунса у доношенных новорожденных должна проводиться не столько в диагностических целях, сколько для оценки эффективности проводимой респираторной терапии или в качестве показателя для ее начала. Таким образом, имеющиеся в настоящее время исследования по диагностической и прогностической ценности шкалы Сильвермана обладают противоречивыми данными.

Преимуществами разработанного нами способа прогноза являются его простота использования, быстрота реализации и отсутствие необходимости использования дополнительных методов исследования. Ограничениями же настоящего исследования является малая выборка пациентов, статистически значимые различия по исходным характеристикам в группах сравнения и субъективность оценки по клиническим шкалам ДН. Валидизация представленного способа прогноза требует проведения дальнейших независимых и более масштабных исследований.

Список источников | References

1. Hooper SB, te Pas AB, Kitchen MJ. Respiratory transition in the newborn: A three-phase process. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101:F266–F271. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305704>.
2. Shestak EV, Kovtun OP. Transient tachypnea of the newborn: Pathogenesis, diagnosis, treatment. *Current Pediatrics*. 2022;21(1):11–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2381>.
3. Berazategui JP, Aguilar A, Escobedo M, Dannaway D, Guinsburg R, de Almeida MF, et al. Risk factors for advanced resuscitation in term and near-term infants: A case-control study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2017;102:F44–F50. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309525>.
4. Santomartino GA, Blank DA, Heng A, Woodward A, Kane SC, Thio M, et al. Perinatal predictors of clinical instability at birth in late-preterm and term infants. *European Journal of Pediatrics*. 2023;182:987–995. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04684-5>.
5. Kovtun OP, Shestak EV, Ksenofontova OL. Analysis of risk factors that determine the severity of transient tachypnea of the newborn and allow predicting treatment tactics. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):71–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-71-75>.
6. Ovsyannikov DY, Volodin NN. Lung diseases in newborns: Diagnostic difficulties, diagnostic criteria and consequences. *Pediatrica n. a. G. N. Speransky*. 2022;101(3):170–177. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177>.
7. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *American Journal of Diseases of Children*. 1972;123(3):227–228. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110090097011>.
8. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956;17(1):1–10. PMID: 13353856.
9. Fortney C, Campbell ML. Development and content validity of a respiratory distress observation scale-infant. *Journal of Palliative Medicine*. 2020;23(6):838–841. DOI: <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0212>.
10. Justicia-Grande AJ, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Vilanova-Trillo L, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, et al. Development and validation of a new clinical scale for infants with acute respiratory infection: The ReS-Vinet scale. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157665. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157665>.
11. Balaguer M, Alejandre C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(4):533–539. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23546>.
12. Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatric Pulmonology*. 2018;53(6):796–801. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24007>.
13. Resuscitation and stabilization of the condition of newborn children in the delivery room. Methodical letter. Edited by Professor E. N. Baibarina (Moscow, 2020). *Neonatology: News. Opinions. Education*. 2020;(1):34–52. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/kcycmj>.
14. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neoreviews*. 2015;16(12):e680–e692. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.16-12-e680>.

15. Shestak EV, Kovtun OP, Ksenofontova OL, Dodrov DS. Efficacy and safety of standardized protocol of CPAP therapy for full-term newborns in delivery room at transient tachypnea: Clinical trial with historical control. *Current Pediatrics*. 2022;21(4):282–292. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2445>.
16. Shestak EV, Kovtun OP. Standardized approach to CPAP therapy in the delivery room in full-term infants with congenital infection: Observational research. *Russian Pediatric Journal*. 2023;4(3):85–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i3.2618>.
17. Shestak E, Kovtun O, Ksenofontova O, Dodrov D, Kalyakova N. Respiratory strategies affecting the severity of neonatal transient tachypnea. *Doctor*. 2022;33(1):56–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-09>.
18. Mohammed EH. Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: A randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(4):597–603. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387531>.
19. Celebi MY, Alan S, Kahvecioglu D, Cakir U, Yildiz D, Erdevi O, et al. Impact of prophylactic continuous positive airway pressure on transient tachypnea of the newborn and neonatal intensive care admission in newborns delivered by elective cesarean section. *American Journal of Perinatology*. 2016;33(1):99–106. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560041>.
20. McGillick EV, Te Pas AB, Croughan MK, Crossley KJ, Wallace MJ, Lee K, et al. Increased end-expiratory pressures improve lung function in near-term newborn rabbits with elevated airway liquid volume at birth. *Journal of Applied Physiology (1985)*. 2021;131(3):997–1008. DOI: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00918.2020>.
21. Hedstrom AB, Faino AV, Batra M. The Silverman Andersen respiratory severity score in the delivery room predicts subsequent intubation in very preterm neonates. *Acta Paediatrica*. 2020;110(5):1450–1451. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15671>.
22. Hedstrom AB, Gove NE, Mayock DE, Batra M. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO₂ and respiratory support in newborns: A prospective cohort study. *Journal of Perinatology*. 2018;38:505–511. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0049-3>.
23. Nanda D, Nangia S, Thukral A, Yadav CP. A new clinical respiratory distress score for surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179:603–610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03530-5>.
24. Nussbaum C, Lengauer M, Puchwein-Schwepcke AF, Weiss VBN, Spielberger B, Genzel-Boroviczeny O. Non-invasive ventilation in preterm infants: Factors influencing weaning decisions and the role of the Silverman-Andersen score. *Children*. 2022;9(9):1292. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9091292>.
25. Shestak EV, Kovtun OP. Predicting the severity of the course of transient tachypnea in full-term newborns in the delivery room. *Russian Pediatric Journal*. 2022;25(2):91–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-91-95>.
26. Borisevich OA, Baibarina EN, Antonov AG, Ionov OV. Predictors of nasal CPAP failures in neonates. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(4):23–26. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/lolcqm>.
27. Bekhof J, Reimink R, Bartels IM, Eggink H, Brand PL. Large observer variation of clinical assessment of dyspnoeic wheezing children. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(7):649–653. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307143>.
28. Cavallin F, Balestri E, Calia M, Biasci F, Tolera J, Pietravalle A, et al. Training on the Silverman and Andersen score improved how special care unit nurses assessed neonatal respiratory distress in a low-resource setting. *Acta Paediatrica*. 2022;111(10):1866–1869. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.16450>.

Информация об авторах

Ольга Игоревна Федотова — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ol4ikfedotova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4278-6537>

Евгений Вячеславович Шестак  — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, анестезиолог-реаниматолог, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия; руководитель молодежной научной лаборатории промышленного дизайна и реинжиниринга медицинского оборудования, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: shestakev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, ректор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: usma@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Information about the authors

Olga I. Fedotova — Anesthesiologist-Resuscitator of the Neonatal Intensive Care Unit, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ol4ikfedot0va@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4278-6537>

Evgeniy V. Shestak  — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Neonatal Intensive Care Unit, Anesthesiologist-Resuscitator, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia; Head of the Youth Scientific Laboratory of Industrial Design and Reengineering of Medical Equipment, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: shestakev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Olga P. Kovtun — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Rector, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: usma@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Рукопись получена: 4 декабря 2023. Одобрена после рецензирования: 14 февраля 2024. Принята к публикации: 13 марта 2024.

Received: 4 December 2023. Revised: 14 February 2024. Accepted: 13 March 2024.

УДК 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.17><https://elibrary.ru/EFHGOF>

Гистероскопия с вакуум-аспирацией эндометрия при повторных неудачах имплантации: диагностическая значимость и влияние на успех ЭКО

Семён Иванович Кузнецов^{1✉}, Яна Владимировна Опатовская¹,
Марина Геннадьевна Аскерова¹, Роман Аскерович Аскеров²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Клинический институт репродуктивной медицины, Екатеринбург, Россия

✉ kuzs2018@gmail.com

Аннотация

Введение. В исследовании рассматривается вопрос диагностической и терапевтической ценности проведения гистероскопии с вакуум-аспирацией эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации (*англ.* Recurrent Implantation Failure, RIF) в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Цель работы — определение особенностей структуры маточной патологии у женщин с RIF, по данным гистероскопии с аспирационной биопсией эндометрия, и изучение влияния гистероскопического вмешательства с последующей вакуум-аспирацией эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе на частоту клинических беременностей.

Материалы и методы. Исследование проводилось в Клиническом институте репродуктивной медицины (Екатеринбург). В этом ретроспективном когортном исследовании принимало участие 143 пациентки, которыми пройдена процедура ЭКО. Исследовалась частота выявления патологии матки с применением гистероскопии и вакуум-аспирацией эндометрия у пациенток с RIF ($n = 36$) и контрольной группы без RIF ($n = 89$). Анализировались различия в вероятности клинической беременности после переноса эмбриона (-ов) в программе ЭКО у пациенток с RIF после проведения гистероскопии с вакуум-аспирацией эндометрия ($n = 30$) и группы контроля ($n = 18$).

Результаты. Структура внутриматочной патологии статистически не различалась у пациенток с RIF и без этого состояния ($p > 0,05$ для всех нозологий). Проведение гистероскопии с вакуум-аспирацией эндометрия статистически значимо повышало частоту клинических беременностей у пациенток с RIF в сравнении с группой контроля (23/30 (77,0%) и 8/18 (44,0%), $p = 0,032$).

Обсуждение. Полученные данные о структуре патологии матки соотносятся с результатами аналогичных исследований. Лечебный эффект гистероскопии при бесплодии остается предметом споров.

Заключение. Гистероскопия с последующим патоморфологическим исследованием аспирируемого эндометрия является одинаковым по диагностической эффективности вмешательством для пациенток без выявленной на ультразвуковом исследовании патологии матки вне зависимости от статуса RIF. Гистероскопическое исследование с лечебным повреждением эндометрия может увеличить частоту успешных имплантаций при переносе эмбрионов у пациенток с RIF.

Ключевые слова: гистероскопия, вакуум-аспирация эндометрия, повторные неудачи имплантации, ЭКО

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

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с критериями Хельсинкской декларации. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Для цитирования: Гистероскопия с вакуум-аспирацией эндометрия при повторных неудачах имплантации: диагностическая значимость и влияние на успех ЭКО / С. И. Кузнецов, Я. В. Опатовская, М. Г. Аскерова, Р. А. Аскеров // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.17>. EDN: <https://elibrary.ru/EFHGOF>.

Hysteroscopy with Endometrial Vacuum Aspiration in Repeated Implantation Failure: Diagnostic Significance and the Effect on IVF Success

Semen I. Kuznetsov¹✉, Yana V. Opatovskaya¹, Marina G. Askerova¹, Roman A. Askerov²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg, Russia

✉ kuzs2018@gmail.com

Abstract

Introduction. This study raises the issue of diagnostic and therapeutic value of hysteroscopy with endometrial vacuum aspiration in patients with recurrent implantation failure (RIF) in IVF programs.

The purpose of the study is to determine the structure of uterine pathology in women with RIF according to hysteroscopy with endometrial aspiration biopsy and to study the effect of hysteroscopy with subsequent endometrial vacuum aspiration in patients with a history of repeated implantation failures on clinical pregnancy rate.

Materials and methods. In this retrospective cohort study we investigated a sample of 143 patients who passed the program of IVF at the Clinical Institute of Reproductive Medicine (Ekaterinburg, Russia). We studied the frequency of detection of uterine pathology using hysteroscopy and endometrial vacuum aspiration in patients with RIF ($n = 36$) and in the control group without RIF ($n = 89$). We analyzed the differences in the chance of clinical pregnancy after embryo transfer (s) in the IVF program in patients with RIF after hysteroscopy with endometrial vacuum aspiration ($n = 30$) and in the control group ($n = 18$).

Results. The structure of intrauterine pathology was not statistically different in patients with RIF and without this condition ($p > 0.05$ for all pathologies). Hysteroscopy with endometrial vacuum aspiration significantly increased the incidence of clinical pregnancies in patients with RIF compared with the control group (23/30 (77.0 %) and 8/18 (44.0 %), $p = 0.032$).

Discussion. The obtained data on the structure of the pathology of the uterus correlate with the results of similar studies. The therapeutic effect of hysteroscopy in infertility remains a matter of controversy.

Conclusion. Hysteroscopy with pathomorphological examination of the aspirated endometrium is the same intervention in terms of diagnostic efficiency for patients without identified uterine pathology on ultrasound, regardless of RIF status. Hysteroscopic examination with curative endometrial injury may increase the success rate of embryo transfer implants in patients with RIF.

Keywords: hysteroscopy, endometrial vacuum aspiration, repeated implantation failures, IVF

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

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the criteria of the Declaration of Helsinki. All study participants signed informed consent.

For citation: Kuznetsov SI, Opatovskaya YV, Askerova MG, Askerov RA. Hysteroscopy with endometrial vacuum aspiration in repeated implantation failure: Diagnostic significance and the effect on IVF success. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):17–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.17>. EDN: <https://elibrary.ru/EFHGOF>.

© Кузнецов С. И., Опатовская Я. В., Аскерова М. Г., Аскеров Р. А., 2024

© Kuznetsov S. I., Opatovskaya Y. V., Askerova M. G., Askerov R. A., 2024

Введение

Бесплодие является важной медицинской и социальной проблемой, затрагивающей около 15 % пар по всему миру. Для некоторых субъектов России этот показатель приближается к значению в 20 % [1]. В Уральском федеральном округе прослеживается аналогичная тенденция [2].

В соответствии с приказом Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их приме-

нию»¹, при неэффективности лечения бесплодия другими методами у женщин до 35 лет в течение 12 мес. и у женщин в возрасте 35 лет и старше в течение 6 мес. показано применение технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Оценка вероятности имплантации является одной из важнейших метрик в прогнозировании успеха программ ЭКО [3]. Общепринятой системы оценки эффективности протоколов ЭКО в настоящее время не разработано. Наиболее часто с этой целью применяются показатели частоты имплантации, клинической беременности и живорождения в расчете на количество перенесенных эмбрионов [4].

Повторные неудачи имплантации (*англ.* Recurrent Implantation Failure, RIF) в программах ЭКО — это клинический синдром, определяемый в том случае, когда в нескольких подряд циклах ЭКО процесс имплантации плодного яйца был нарушен на ранних сроках, вследствие чего не удавалось визуализировать эмбрион в полости матки с применением ультразвукового исследования, что давало бы возможность констатировать клиническую беременность. В настоящее время не существует общепринятых критериев RIF, однако большинство авторов считает обязательным пунктом серию из неудачных попыток ЭКО, в которых не развивалась клиническая беременность в 3 и более циклах подряд, что является наиболее применимым критерием в клинической практике [5]. Согласно работе К. Кохлан и др. (*англ.* C. Coughlan et al.), в критерии также необходимо вносить ограничение возраста пациенток до 40 лет включительно [6]. Важно отметить, что частота наступления клинической беременности не является самостоятельным критерием эффективности ЭКО, если такая манипуляция проводится не за счет средств федерального бюджета и государственных программ, когда первостепенным является показатель доли живорождений [7]. Наступление клинической беременности можно применить в качестве контрольной точки, которая означает преодоление сниженного рецепторного потенциала эндометрия у пациенток с RIF в анамнезе.

Нарушение процесса имплантации ассоциировано с рядом патологий матки, включая эндометрит, эндометриоз тела матки, полип тела матки, лейомиому матки и другие состояния [7]. Особый интерес представляет частота выявления этих заболеваний у пациенток с RIF.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями (письмо Минздрава России от 5 марта 2019 г. № 15-4/и/2-1908)², наиболее эффективным методом обнаружения и лечения патологических состояний, затрагивающих полость матки, является гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия. Пациентки с RIF являются претендентами на прохождения такой процедуры для исключения маточного фактора бесплодия, т.к. выявление патологии матки не позволяет отнести пациентку к группе с рассматриваемым клиническим синдромом. Однако в актуальном на 2022 г. проекте клинических рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (*англ.* European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) по идиопатическому бесплодию гистероскопия как инструментальный инвазивный метод диагностики и единовременной коррекции внутриматочных патологий не рекомендуется к применению в рутинной практике при необъяснимом бесплодии, если имеются данные об интактности полости матки по результатам неинвазивных методик.

Цель исследования — определение особенностей структуры маточной патологии у женщин с RIF, по данным гистероскопии с аспирационной биопсией эндометрия, и изучение влияния гистероскопического вмешательства с последующей вакуум-аспирацией эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе на частоту клинических беременностей.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное наблюдательное исследование пациенток, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Клиническом институте репродуктивной медицины (Екатеринбург) в период с 2018 по 2021 г. Для отбора пациенток в исследование сформированы две совокупности. В первую вошли пациентки, которым была выполнена гистероскопия с мануальной вакуум-аспирацией эндометрия и последующим гистологическим исследованием биоптата эндометрия в предшествующем переносу эмбрионов цикле, $n = 2159$. Вторая совокупность сформирована путем случайного отбора пациенток, которым не проводились какие-либо инвазивные внутриматочные манипуляции в рамках подготовки к ЭКО, $n = 200$.

¹ О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: приказ М-ва здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н. URL: <https://clck.ru/37pgQM> (дата обращения: 12.05.2023).

² Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения). URL: <https://clck.ru/37pifE> (дата обращения: 19.05.2023).

Критерии включения, общие для групп исследования: отсутствие патологии полости матки, по данным ультразвукового исследования (УЗИ); возраст пациенток от 18 до 40 лет на момент лечения; проведение переноса эмбриона в полость матки в цикле ЭКО; отсутствие патологии репродуктивной системы со стороны мужа.

Критерии невключения, общие для групп исследования: наличие внутриматочной патологии; наличие воспалительных заболеваний нижнего или верхнего этажа репродуктивной системы; возраст менее 18 и более 40 лет; наличие мужского фактора бесплодия.

Общее число наблюдений, попадающих под критерии, составляло 143 случая, которые были разделены на 3 группы. Группы 1 и 2 были отобраны из первой совокупности, т. е. из пациенток, проходивших процедуру гистероскопии с мануальной вакуум-аспирацией эндометрия и последующим гистологическим исследованием биоптата эндометрия. Группа 1 — пациентки, подходившие под критерии включения, имевшие 2 и менее неудачные попытки ЭКО в анамнезе ($n = 89/143$, 62,2 %). Группа 2 — пациентки, подходившие под критерии включения и имевшие 3 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе ($n = 36/143$, 25,2 %); 30 из них в настоящем цикле выполнен перенос эмбриона (-ов) в полость матки — эти женщины составили группу 2а.

Группу 3 составили пациентки из второй совокупности, у которых имелись данные о 3 и более неудачных попытках ЭКО в анамнезе, в настоящем цикле вступившие в программу ЭКО (перенос эмбриона в полость матки), но подготовка этих женщин не включала в себя проведение гистероскопии и любого вида биопсии эндометрия ($n = 18/143$, 12,6 %).

Диагноз «клиническая беременность» ставился при выявлении (одного и более) плодного яйца в полости матки, а также клинических проявлениях беременности.

Диагноз «неполное отторжение эндометрия» устанавливался на основании визуальной оценки состояния железистой ткани. Гистероскопия у всех пациенток проведена в первую фазу менструального цикла, однако строение желез соответствовало второй фазе.

Диагноз «гипоплазия эндометрия» устанавливался при проведении гистероскопического исследования на 10–12 дни менструального цикла — установлен при визуальном определении отставания эндометриальных желез в пролиферации (соотнося с продолжительностью менструального цикла в 28 дней).

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе, в соответствии с поставленной целью, проводили сравнение возрастного состава пациенток и структуры патологии полости матки, выявленной при гистероскопии и гистологическом исследовании эндометрия, в группах 1 и 2. В ходе второго этапа анализировали различия в частоте успешных протоколов ЭКО в «свежих» циклах у женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе, которым был произведен перенос эмбриона (-ов) в полость матки в настоящем цикле. «Успешность» протоколов ЭКО определялась выявлением клинической беременности после проведения манипуляции. Анализировались различия в частоте возникновения клинической беременности между группой 2а ($n = 30$) и группой 3 ($n = 18$).

Средний возраст пациенток в группе 1 составил ($33,0 \pm 3,8$) лет, в группе 2 — ($35,0 \pm 2,9$) лет, в группе 2а — ($34,6 \pm 3,0$) года, в группе 3 — ($35,3 \pm 3,5$) лет. Статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Статистический анализ проводили в статистическом пакете Jamovi 2.3.28. Проверка на нормальность распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. В качестве меры центральной тенденции использовалось среднее арифметическое (англ. Mean, M) и стандартное отклонение (англ. Standard Deviation, SD) — M (SD). При сравнительной оценке количественных данных применялся t -критерий Стьюдента, качественных — χ^2 -критерий Пирсона. Выявленные различия считались статистически значимыми при значении p -критерия ниже 0,05. Для оценки ассоциативной связи использовался показатель отношения шансов (англ. Odds Ratio, OR) с расчетом доверительных интервалов (англ. Confidence Interval, 95 % CI).

Результаты

Анализировались различия в структуре маточной патологии у пациенток 1 и 2 групп. По данным анализа, ни по одному из показателей не было выявлено статистически значимых различий (таблица).

Таблица

**Структура патологии матки по результатам гистероскопии
и гистологического исследования эндометрия у пациенток с RIF**

Показатель	абс./общ./ %		p (χ^2)
	Группа 1 (n = 89)	Группа 2 (n = 36)	
Хронический эндометрит	42/89/47,2	15/36/41,7	0,574
Эндометриоз матки	43/89/48,3	19/36/52,8	0,651
Полип тела матки	13/89/14,6	3/36/8,3	0,342
Субмукозная лейомиома матки	3/89/3,4	0/36/0,0	0,265
Неполное отторжение эндометрия	19/89/21,4	5/36/13,9	0,338
Гипоплазия эндометрия	6/89/6,7	5/36/13,9	0,201
Внутриматочные синехии	4/89/4,5	3/36/8,3	0,398
Пороки развития тела и шейки матки	2/89/2,3	1/36/2,8	0,861
Сочетанная патология эндо- и миометрия	42/89/47,2	15/36/41,7	0,421
Изолированная патология эндо- и миометрия	29/89/32,6	16/36/44,4	0,824
Без патологии	18/89/20,2	5/36/13,9	0,408

Клиническая беременность в настоящем протоколе ЭКО выявлена у 23/30 (77,0 %) пациенток из группы 2а и у 8/18 (44,0 %) из группы 3 ($p = 0,024$). Таким образом, шанс наступления клинической беременности в группе с проведенной гистероскопией и вакуум-аспирацией эндометрия оказался выше в 4,11 раза, чем в группе без такого вмешательства ($OR = 4,11$; 95 % CI — [1,17–14,44]).

Обсуждение

Частота выявления патологии матки у пациенток с RIF в разных исследованиях составляет от 23,4 % до 44,9 %. Так, при изучении структуры патологии матки у пациенток с RIF полип эндометрия встречался в 3,9–35,6 % случаев, миома матки — 0,3–15,3 %, спаечный процесс в матке — 4,5–22,1 %, пороки развития — 2,4–5,7 % случаев [8–12]. Значительный контраст с данными других авторов в вопросе частоты выявления патологии матки на гистероскопии связан с тем, что заключения «эндометриоз матки» и «эндометрит» не включались в отчеты исследователей, хотя имеются данные о связи этих состояний с нарушением процесса имплантации [13–15].

Значительное влияние на эффективность протоколов ЭКО было выявлено при сравнении группы пациенток после гистероскопии с группой контроля, причем в обеих группах не было выявлено патологических изменений при ультразвуковом исследовании и гистеросальпингографии [9, 16]. В новом аналогичном исследовании с обновленными критериями показатель частоты клинических беременностей оказался также выше у пациенток с предварительно проведенной гистероскопией [17]. Схожие результаты получены в метаанализах за 2019 и 2020 гг., однако сведения о частоте выкидышей и живорождений в этих обзорах противоречат друг другу [18, 19]. В рамках ряда работ выявлена статистически значимая связь между повышением вероятности имплантации плодного яйца и формированием клинической беременности с фактом лечебного повреждения эндометрия в рамках программы подготовки к ЭКО [16, 17, 21–25]. Проведение же диагностической гистероскопии изолированно, без лечебного повреждения эндометрия, не сказывалось на эффективности протоколов ЭКО [26].

Однако в ряде исследований наблюдалось отсутствие эффекта или определялось негативное влияние повреждения эндометрия на эффективность циклов ЭКО у пациенток с RIF [27–29]. Важно отметить, что в противовес полученным результатам выступают данные контролируемого многоцентрового исследования 2016 г. TROPY (Hysteroscopy in Recurrent In-Vitro Fertilization Failure), в котором не было выявлено значимых различий в эффективности протоколов ЭКО в группах с проведением гистероскопии и без такого вмешательства при нормальной ультразвуковой картине эндометрия за месяц до проведения переноса эмбрионов по частоте клинической беременности и живорождений [30].

Одним из важнейших аспектов исследования являлся отбор пациенток с обязательным отсутствием выявления патологии на УЗИ. Полученные нами результаты, по которым прослеживается присутствие

поражения матки, указывают на недостаточность ультразвуковой диагностики перед ЭКО. Дополнительные методы исследования (гистероскопия и морфологическое исследование эндометрия) позволяют выявить как органическую патологию матки, так и функциональные расстройства эндометрия, препятствующие имплантации эмбриона и наступлению беременности.

Независимо от числа неудач имплантации в группах 1 и 2 структура установленной при гистероскопии и морфологическом исследовании патологии была идентичной.

Гистероскопия с тотальной вакуум-аспирацией эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий выступает, с одной стороны, как диагностическая процедура, а с другой — такая операция обладает лечебным эффектом, купирующим патологическое состояние полости матки.

Так, по внутренним протоколам клинической базы исследования, содержание которых соответствует международным стандартам по оказанию медицинской помощи в форме вспомогательных репродуктивных технологий, выявление субмукозных миоматозных узлов, аденомиоза, аномалий развития матки, хронического эндометрита предполагает проведение соответствующего лечения до начала протокола ЭКО.

Однако агрессивное вмешательство в полость матки может быть также фактором риска нарушения имплантации и физиологических механизмов изменения свойств эндометрия в результате оказанного на него хирургического воздействия у женщин с повторными неудачами имплантации в ситуации с идиопатическим характером бесплодия.

Заключение

Структура маточной патологии у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий при неоднократных неудачах имплантации статистически не отличалась от таковой у женщин без RIF.

Проведение гистероскопии с последующей вакуум-аспирацией эндометрия сопровождалось увеличением вероятности клинической беременности у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе, однако этот феномен требует дальнейшего изучения для оценки эффективности и безопасности в программах ЭКО.

Список источников | References

1. Shmidt AA, Zamyatnin SA, Gonchar IS. Epidemiology of infertility in Russia and abroad. *Clinical Pathophysiology*. 2019;25(1):9–12. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/kornga>.
2. Khomutova AA, Davydenko NB, Malgina GB, Bashmakova NV, Repalova EYu, Denisov AA. Demographic trends in the Ural Federal District at the present stage. *Ural Medical Journal*. 2020;6:5–11. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.25694/URMJ.2020.06.18>.
3. Fischer C, Scott RT Jr. Three simple metrics to define in vitro fertilization success rates. *Fertility and Sterility*. 2020;114(1):6–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.056>.
4. Andreyeva MG, Kalinina EA, Dyakonov SA. Success criteria in assisted reproductive technology programs. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(3):12–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.3.12-15>.
5. Mityurina EV, Perminova SG, Amyan TS. Causes of repeated implantation failures in the in vitro fertilization program. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(11):34–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.34-40>.
6. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;28(1):14–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>.
7. Carbonnel M, Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertility and Sterility*. 2021;115(3):538–545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.003>.
8. Al-Turki H. A. Hysteroscopy as an investigation tool in recurrent implantation failure in vitro fertilization. *Saudi Medical Journal*. 2018;39(3):243–246. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2018.3.21379>.
9. Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(10):1569–1576. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12773>.
10. Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;287(2):357–360. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2627-5>.
11. Moini A, Kiani K, Ghaffari F, Hosseini F. Hysteroscopic findings in patients with a history of two implantation failures following in vitro fertilization. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2012;6(1):27–30. Available from: <https://clck.ru/37pzUU> [Accessed 12 May 2023].

12. Okohue JE, Onuh SO, Okohue JO. Hysteroscopy findings after two previous failed in vitro fertilisation cycles: A case for routine hysteroscopy before in vitro fertilisation? *Nigerian Medical Journal*. 2020;61(6):312–315. DOI: https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_112_20.
13. Shan J, Li DJ, Wang XQ. Towards a better understanding of endometriosis-related infertility: A review on how endometriosis affects endometrial receptivity. *Biomolecules*. 2023;13(3):430. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13030430>.
14. Singh N, Sethi A. Endometritis — Diagnosis, treatment and its impact on fertility — A scoping review. *JBRA Assisted Reproduction*. 2022;26(3):538–546. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
15. de Ziegler D, Frydman RF. Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. *Fertility and Sterility*. 2021;115(3):531–532. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.004>.
16. Pounikar M, Shrivastava D, Sharma S, Tadghare J. Role of hysteroscopy in patients with previous in vitro fertilization failure: An institutional experience in rural population. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2023;73(1):77–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01729-5>.
17. Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, Aleyasin A, Safdarian L, Fallahi P, et al. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(5):1324–1330. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12315>.
18. Acet F, Sahin G, Goker ENT, Tavmergen E. The effect of hysteroscopy and conventional curettage versus no hysteroscopy on live birth rates in recurrent in vitro fertilisation failure: A retrospective cohort study from a single referral centre experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42:2134–2138. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2033963>.
19. Mao X, Wu L, Chen Q, Kuang Y, Zhang S. Effect of hysteroscopy before starting in-vitro fertilization for women with recurrent implantation failure. *Medicine*. 2019;98(7). DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014075>.
20. Yang SY, Chon SJ, Lee SH. The effects of diagnostic hysteroscopy on the reproductive outcomes of infertile women without intrauterine pathologies: A systematic review and meta-analysis. *Korean Journal of Women Health Nursing*. 2020;26(4):300–317. DOI: <https://doi.org/10.4069/kjwhn.2020.12.13>.
21. Siristatidis C, Kreatsa M, Koutlaki NG, Galazios G, Pergialiotis V, Papantoniou N. Endometrial injury for RIF patients undergoing IVF/ICSI: A prospective nonrandomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33:297–300. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1255325>.
22. Seval MM, Şükür YE, Özmen B, Kan Ö, Sönmezer M, Berker B, et al. Does adding endometrial scratching to diagnostic hysteroscopy improve pregnancy rates in women with recurrent in-vitro fertilization failure? *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(12):957–960. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1190818>.
23. Tumanyan A, Gemilyan M, Hambartsoumian E. Single and double endometrial scratching (ES) in infertile women with strict criteria of recurrent implantation failure (RIF). *Gynecological Endocrinology*. 2019;35 (Suppl 1):11–14. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1632085>.
24. Karimzadeh MA, Ayazi Rozbahani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: A randomised clinical trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;49(6):677–680. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01076.x>.
25. Shohayeb A, El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;164(2):176–179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.029>.
26. Tanacan A, Mumusoglu S, Yarali H, Bozdogan G. The effect of performing hysteroscopy prior to the first in vitro fertilization (IVF) cycle on live birth rate. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(5):443–447. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534953>.
27. Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, Kedem A, Machtinger R, Hourvitz A, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(12):933–936. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650750>.
28. Levin D, Hasson J, Cohen A, Or Y, Ata B, Barzilay L, et al. The effect of endometrial injury on implantation and clinical pregnancy rates. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(10):779–782. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1318369>.
29. van Hoogenhuijze NE, Mol F, Laven JSE, Groenewoud ER, Traas MAF, Janssen CAH, et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Human Reproduction*. 2021;36(1):87–98. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa268>.
30. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): A multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387 (10038):2614–2621. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00258-0).

Информация об авторах

Семён Иванович Кузнецов — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kuzs2018@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5105-9200>

Яна Владимировна Опатовская — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: gvo1999@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3855-5374>

Марина Геннадьевна Аскерова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mgaskerova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0705-9748>

Роман Аскерович Аскеров — акушер-гинеколог, Клинический институт репродуктивной медицины, Екатеринбург, Россия.

E-mail: roman.askerov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0307-4609>

Information about the authors

Semen I. Kuznetsov — Student of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kuzs2018@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5105-9200>

Yana V. Opatovskaya — Student of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: gvo1999@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3855-5374>

Marina G. Askerova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mgaskerova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0705-9748>

Roman A. Askerov — Obstetrician-Gynecologist, Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: roman.askerov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0307-4609>

Рукопись получена: 9 июня 2023. Одобрена после рецензирования: 20 июля 2023. Принята к публикации: 16 января 2024.

Received: 9 June 2023. Revised: 20 July 2023. Accepted: 16 January 2024.

УДК 616.718.49-001.6-036.12-089

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.25><https://elibrary.ru/EUSIEH>

Аллотендопластика в лечении привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов

Стелла Вагериосовна Гюльназарова, Сергей Михайлович Кутепов 

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

 kcm@usma.ru

Аннотация

Введение. Привычный вывих надколенника — врожденная патология, проявляющаяся в детском или подростковом возрасте, требующая оперативного лечения. Если это заболевание не было своевременно устранено, то врожденный вывих коленной чашечки приобретает свойства привычного вывиха. Для лечения этого заболевания применяют реконструктивные операции, направленные на укрепление внутреннего отдела коленного сустава (КС) с формированием из него фиброзного лоскута на ножке или вертикальной полоски, которые перемещают в наружный отдел сустава, фиксируя их к прилежащим тканям. Однако эти операции могут быть выполнены только при сохранности анатомической структуры медиального сухожильного растяжения КС, которое после многократных вывихов надколенника ослабляется, становится растянутым, рыхлым. В связи с этим собственные ткани боковой этой области невозможно использовать при реконструктивных операциях.

Цель исследования — разработать новый малотравматичный способ лечения привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов, обеспечивающий его надежную стабилизацию относительно суставной площадки на дистальном эпиметафизе бедра и профилактику вывиха надколенника.

Материалы и методы. Техника операции включает латеральный релиз КС, мобилизацию связки надколенника и ее отсечение вместе с костным фрагментом бугристости большеберцовой кости. На 1,5–2,0 см медиальнее зоны забора собственной связки надколенника в эпиметафизе большеберцовой кости формируют новое ложе аналогичной формы и размеров, куда плотно внедряют отсеченный фрагмент бугристости большеберцовой кости и фиксируют его спонгиозным винтом. Зону забора связки надколенника замещают костной аутоотканью из внутреннего отдела эпиметафиза большеберцовой кости, образовавшегося при формировании нового ложа для отсеченного фрагмента бугристости большеберцовой кости. В сухожилии четырехглавой мышцы бедра над надколенником формируют поперечный тоннель, через который проводят аллосухожилие. Его концы сшивают между собой, образуя связку и в положении натяжения и полного разгибания КС фиксируют швами к «гусиной лапке» голени.

По такой технологии оперированы 45 пациентов в возрасте $(35,5 \pm 2,3)$ года. Результаты оценивали по шкале Бристоль для КС (англ. Bristol Knee Score) через 5 лет после операции. Отличные результаты установлены у 35 человек, хорошие — у 10. Рецидивы вывихов надколенника не выявлены.

Заключение. Новая технология аллотендопластики для лечения привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов обеспечивает упрощение техники операции, не наносит дополнительной травмы тканям КС, надежно стабилизирует надколенник относительно его суставной площадки на дистальном эпиметафизе бедра, исключает рецидивы вывихов надколенника, нормализует функцию коленного и пателлофemorального суставов, профилактируя тем самым прогрессирование остеоартроза в них.

Ключевые слова: аллотендопластика, коленный сустав, пателлофemorальный сустав, надколенник, привычный вывих, остеоартроз

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

Соответствие принципам этики. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета Уральского института травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина. Пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинских данных и фотографий.

Для цитирования: Гюльназарова С.В., Кутепов С.М. Аллотендопластика в лечении привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.25>. EDN: <https://elibrary.ru/EUSIEH>.

Allotendoplasty in Treatment of Habitual Patella Dislocation in Adults

Stella V. Gylunazarova, Sergei M. Kutepov✉

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ kcm@usma.ru

Abstract

Background. Habitual dislocation of patella is a congenital disease that manifests in early childhood or adolescent age and requires surgical treatment. In case this condition has not been rectified timely, the congenital patellar luxation develops the properties of a habitual dislocation accompanied by pain syndrome and osteoarthritis development in the patellofemoral and knee joints. In most cases reconstructive surgery is used for this disease treatment; it is aimed at the strengthening of the knee joint interval compartment, with the formation of a fibrous graft or a vertical strip of it, which are moved to the knee joint outside compartment and fixed to adjacent tissues with sutures. However, such surgery is possible only in case of preserved anatomic structures of the knee medial compartment. In adult patients, after multiple patellar dislocations, the interval joint capsule and medial aponeurosis lose their normal structure, become weakened, strained, and loose. That is why the patient's own tissues from that area cannot be used for reconstructive surgery.

The purpose of the study is to develop the new low-traumatic method of treatment for habitual dislocation of kneecap in adult patients to ensure its reliable stabilization as related to the joint surface on distal femoral epimetaphys, and to prevent patella dislocation relapse.

Material and methods. Surgery technique consists of the lateral release of knee joint, mobilization of patellar ligament and its excision together with the fragment of tibial tuberosity osseous. On 1.5–2.0 cm medially from the area of own patellar ligament harvesting in tibia epimetaphys, the new bed with the similar form and shape is formed, and the excised tibial tuberosity fragment with patellar ligament is introduced there and fixed with a Cancellous screw.

The area of own patellar ligament harvesting is filled up with autogenous osseous tissue taken from the medial part of tibia epimetaphys when forming the new bed for the excised tibial tuberosity fragment. Transversal tunnel is formed in the quadriceps tendon above the patella; allotendon is pulled via this tunnel. The allotendon ends are sutured together, thus forming the duplication, analogous to the ligament, and fix it, stretched to “pes anserinus” of the shin on its anterior-interior surface.

Conclusion. The new technology of allotendoplasty for the treatment of habitual kneecap dislocation in adult patients facilitates the surgical technique, additionally strengthens medial compartment tissues of the knee, reliably stabilizes the patella as related to its joint surface on distal femoral epimetaphys, eliminates patella dislocation relapse, normalizes the knee and patellofemoral joints functioning by preventing osteoarthritis progression in them.

Keywords: allotendoplasty, knee, patellofemoral joint, kneecap, habitual dislocation, osteoarthritis

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

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Ural Institute of Traumatology and Orthopaedics named V.D. Chakliin. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

For citation: Gylunazarova SV, Kutepov SM. Allotendoplasty in treatment of habitual patella dislocation in adults. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):25–32. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.25>. EDN: <https://elibrary.ru/EUSIEH>.

© Гюльнazarова С. В., Кутепов С. М., 2024
© Gylunazarova S. V., Kutepov S. M., 2024

Введение

Известно, что любые отклонения в функции пателлофemorального сустава (ПФС) диспластического или травматического генеза приводят к формированию в нем остеоартроза [1–4] с последующим вовлечением в этот процесс тибioфибулярного сочленения. Эта проблема продолжает оставаться актуальной в последние десятилетия в связи с большой распространенностью заболеваний коленного сустава (КС), значительными нагрузками, которые он испытывает [5, 6] и биомеханическими особенностями

функционирования КС и ПФС [7]. Среди заболеваний, способствующих раннему развитию остеоартроза в ПФС, следует отнести привычный вывих надколенника. Это заболевание является врожденной патологией вследствие ряда отклонений в эмбриональном развитии дистального отдела бедренной кости плода [8, 9]. При этом заболевании сгибание КС сопровождается частыми смещениями коленной чашечки наружу в положение латерального вывиха или подвывиха. Такое заболевание требует оперативного лечения в детском или подростковом возрасте. В противном случае врожденный вывих надколенника приобретает характер привычного вывиха.

Значительную роль в развитии привычного вывиха надколенника играет синдром, обусловленный наследственной предрасположенностью, — синдром нарушения равновесия надколенника, проявляющийся дисбалансом биомеханики [1, 2, 7].

По данным Л. В. Левеллин и др. (англ. L. W. Lewallen et al.) [10], более 50 % таких пациентов по мере взросления нуждаются в оперативной коррекции хронической нестабильности надколенника. К настоящему времени известно более 130 оперативных способов и их модификаций для лечения привычного вывиха надколенника. Часть из них в настоящее время представляет исторический интерес, другие не применяются из-за низкой эффективности или склонности к рецидивам вывихов. Для лечения привычного вывиха надколенника в большинстве случаев в настоящее время применяют реконструктивные операции, направленные на укрепление внутреннего отдела КС, из которого формируют фиброзный лоскут на ножке или вертикальную полоску, которые затем перемещают в наружный отдел сустава, фиксируя их швами к прилежащим тканям.

Однако эти операции могут быть выполнены только при сохранности анатомической структуры внутреннего сухожильного растяжения КС. У взрослых пациентов после многократных вывихов коленной чашечки медиальные части суставной сумки и внутреннего сухожильного растяжения утрачивают нормальную структуру, ослабевают, становятся растянутыми. В связи с этим собственные ткани больного из этой области невозможно использовать для реконструктивных операций.

Большое разнообразие в выборе технологий лечения привычного вывиха надколенника свидетельствует как о неоднозначности выбора метода, так и актуальности поиска новых способов стабилизации коленной чашечки, обеспечивающих упрощение техники операции, надежное удержание надколенника относительно его суставной площадки на дистальном эпиметафизе бедра и профилактику рецидивов его вывихов [11].

Цель исследования — разработать новый малотравматичный способ лечения привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов, обеспечивающий надежную стабилизацию надколенника относительно его суставной площадки на дистальном эпиметафизе бедра и профилактику рецидивов вывиха коленной чашечки.

Материалы и методы

В связи с привычным вывихом надколенника в клинику обратилось 45 пациентов в возрасте 17–55 лет, средний возраст — $(35,5 \pm 2,3)$ года. Женщин было 30, мужчин — 15. Чаще всего по поводу оперативного лечения хронической нестабильности надколенника обращались пациенты в возрастной группе 20–40 лет. Основной причиной латеральных вывихов и подвывихов надколенника были аномалии развития дистального эпиметафиза бедренной кости. У 6 человек причиной вывихов надколенника были травмы КС в подростковом возрасте, из них 3 пациента оперированы сразу после травмы, но безуспешно, т. к. у них сформировались привычные вывихи надколенника. Частота вывихов коленной чашечки у изученного контингента была весьма вариабельной. У большинства больных вывихи повторялись 3–4 раза в год, у других — 1 раз в месяц. Некоторые пациенты не могли указать периодичность вывихов, ограничиваясь сообщением об очень частых вывихах.

Гипотрофия мышц нижней трети бедра пораженной конечности была отмечена у всех пациентов и составила 2–4 см. Движения в КС не были ограничены, но все больные жаловались на боли в нем при движениях, выраженную крепитацию, быструю утомляемость при ходьбе, хромоту. Все пациенты были вынуждены фиксировать КС ортезами или эластичным бинтованием. Половина из них использовала при ходьбе трости или костыли. Среди наших больных двусторонние врожденные наружные вывихи или подвывихи надколенников выявлены у 13 человек.

Всем пациентам провели комплексное лучевое обследование: обзорную рентгенографию, аксиальную рентгенографию при сгибании КС под углами 30°, 60° и 90°, компьютерную томографию и — по показаниям — магнитно-резонансное исследование КС.

Анализ дооперационных данных состояния КС и ПФС у наших пациентов показал, что при привычном вывихе надколенника признаки остеоартроза в ПФС выявлялись очень рано — уже в 20–22 года, а в КС — в 30–35 лет.

Все пациенты были оперированы по разработанному авторами способу и дали информированное согласие на проведение реконструктивной операции согласно патенту РФ № 2474397¹.

Техника операции

Медиальный парapatеллярный доступ к КС осуществляют от нижней трети бедра до бугристости большеберцовой кости (1). Выполняют латеральный релиз, сухожильное растяжение рассекают до синовиальной оболочки, начиная от мышечных волокон наружной головки четырехглавой мышцы бедра, вдоль наружного края надколенника и заканчивают на 2 см проксимальнее бугристости большеберцовой кости. Производят мобилизацию собственной связки надколенника и отсекают ее от места прикрепления вместе с фрагментом бугристости большеберцовой кости размером 1,5×1,0 см и толщиной 0,8–1,0 см. Для медиализации связки надколенника формируют новое костное ложе для перемещения в него на 1,5–2,0 см отсеченного фрагмента бугристости большеберцовой кости и фиксируют спонгиозным винтом. Зону забора связки надколенника с костным фрагментом замещают костными аутотрансплантатами, взятыми из внутреннего отдела эпиметафиза большеберцовой кости при подготовке нового ложа для него. В сухожилии прямой мышцы над верхним полюсом надколенника тупым путем формируют поперечный тоннель. Через него проводят аллосухожилие, оба конца которого выводят на внутреннюю поверхность КС, сшивают между собой, образуя дубликатуру в форме связки, которую в положении натяжения при полном разгибании КС фиксируют швами к «гусиной лапке» голени на ее передне-внутренней поверхности. Рану ушивают послойно, оставляют активный дренаж, накладывают асептическую повязку. КС фиксируют ортезом в положении полного разгибания. Какие-либо осложнения во время операции или раннем постоперационном периоде не отмечены.

После операции проводили стандартную противовоспалительную и противоотечную терапию, со 2 суток назначали магнитотерапию. Через 7–8 дней разрешали частичную нагрузку оперированной конечности в ортезе, используя костыли. В этот срок пациенты начинали занятия лечебной гимнастикой КС. Полную нагрузку в ортезе разрешали через 4 недели после операции. Амплитуда движений в оперированном КС полностью восстанавливалась через 2 месяца. После выписки из стационара всем пациентам рекомендовали продолжать функциональное лечение для направленного восстановления гипотрофичной, исходно ослабленной четырехглавой мышцы бедра.

Из 13 человек с двухсторонними вывихами надколенников у 7 были сделаны операции по авторскому способу. При этом первым стабилизировали надколенник, который наиболее часто вывихивался. Интервал между операциями у этих больных составлял 1–2 года.

Какие-либо осложнения после операции или в процессе лечения нами не были отмечены. Мы наблюдали только 1 позднее осложнение. Одна из наших пациенток с высоким индексом массы тела через 3,5 года после аллотендопластики упала зимой, поскользнувшись на льду. Она получила тяжелый оскольчатый перелом дистального эпиметафиза большеберцовой кости и одновременно на этой же ноге разрыв аллосухожильного трансплантата, который был использован для стабилизации надколенника. Пациентке по неотложным показаниям выполнен остеосинтез перелома пилон пластиной, а спустя 5 месяцев успешно проведена повторная операция ректомедиальной аллотендопластики для стабилизации надколенника. В настоящее время пациентка считает себя здоровой.

Функцию КС после операции аллотендопластики оценивали через 5–10 лет по шкале Бристоля для КС (англ. Bristol Knee Score) [12]: отличные исходы были отмечены у 35 человек, хорошие — у 10. Рецидивы вывиха надколенника после аллотендопластики не выявлены.

¹ Способ лечения привычного вывиха надколенника : патент 2474397 РФ. № 2011148431/14 ; заявл. 28.11.2011 ; опубл. 10.02.2013. 6 с.

Клинический случай

Пациентка П., 25 лет, школьный учитель. В 14 лет получила травму левого КС на уроке физкультуры. В 16 лет случилась повторная травма этого сустава. С тех пор вывихи левого надколенника отмечались 2–3 раза в год, сопровождались болевым синдромом, длительными синовитами. Со временем в левом КС появились неустойчивость, ограничение движений, хромота. Пациентка была вынуждена постоянно использовать ортез для фиксации КС. В последние 5–6 лет перед обращением к врачу из-за проблем с левым КС пациентка отметила появление болей и неустойчивости в правом КС, периодические вывихи надколенника в нем (рис. 1, 2).

Пациентке П. выполнена операция аллотендопластики для стабилизации левого надколенника. Постоперационный период прошел без осложнений. После восстановительного лечения пациентка через 3,5 месяца вернулась к профессиональной деятельности. На рентгенограмме левого КС П. через 2 года (рис. 3) — взаимоотношения в КС нормализованы.

Через 2 года пациентке выполнена аналогичная операция на правом КС. Она осмотрена через 3 года после второй операции: жалоб нет, движения в коленных суставах 50–180°, оба надколенника стабильны. Сумма баллов оценки каждого сустава по шкале Бристоля составила 45, что соответствует отличному результату.

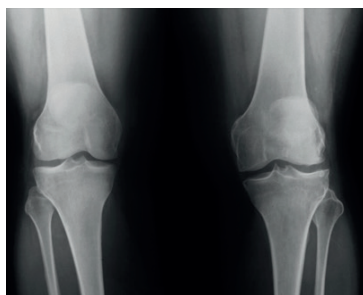


Рис. 1. Рентгенограммы коленных суставов пациентки П. Наружный подвывих левого надколенника, латеропозиция правого надколенника. Артроз коленных суставов I степени

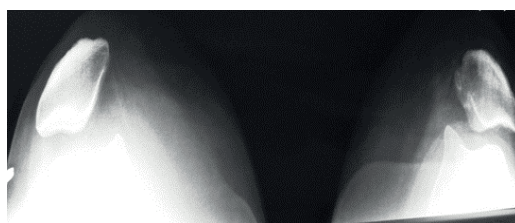


Рис. 2. Аксиальные рентгенограммы коленных суставов пациентки П. Аномалия развития дистальных метаэпифизов бедренных костей. Латеральные вывихи надколенников. Артроз обоих ПФС II степени

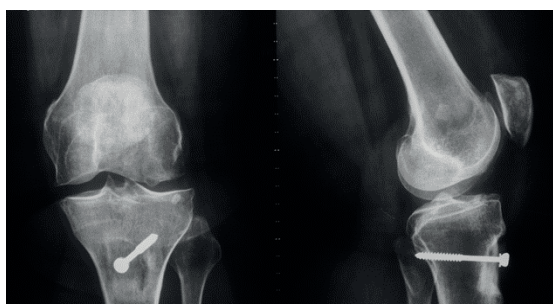


Рис. 3. Рентгенограммы левого КС пациентки П. через 2 года после операции. Взаимоотношения в КС восстановлены

Обсуждение

При разработке нового способа ректотендопластики для лечения привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов изучен огромный опыт отечественных и зарубежных ортопедов по использованию консервированных аллосухожилий для пластических операций. Объектами приложения этой технологии, как известно, являются застарелые разрывы связок крупных суставов, сухожилий больших мышц, а также некоторые ортопедические заболевания. Экспериментальные исследования, проведенные в России и за рубежом во второй половине XX в., показали главное преимущество сухожильных аллотрансплантатов, которое заключается в том, что на новом месте они перестраиваются и приобретают именно те органотипические свойства, которые были характерны для ранее поврежденных сухожилий и связок пациента [13–15]. Это уникальное свойство аллотканей обеспечивает долговременную и полноценную функцию пересаженного трансплантата, не требует его замены, возвращает пациентам нормальное качество жизни, трудоспособность и нередко возможность занятий любительским спортом [16].

Важно отметить, что при хирургическом использовании консервированных аллосухожилий число неудач незначительно. Так, С. А. Линник и др. [17] сообщили, что при аллотендопластике у 1 272 человек отмечено 6,9 % неудачных исходов. И. А. Кузнецов и др. [18] отметили только 1 неудачу при восстановлении крестообразных связок у 385 больных. Нами проанализированы результаты аллотендопластики при застарелых повреждениях крестообразных связок, сухожилия четырехглавой мышцы бедра и связок межберцового синдесмоза, выполненных у 386 пациентов. Анализ исходов лечения вышеуказанной группы пациентов показал, что в отдаленные сроки после операции в 5,25 % случаев отмечены разрывы пересаженных аллотрансплантатов. Причиной этих осложнений во всех случаях были повторные тяжелые травмы.

Многолетняя клиническая практика показала, что аллотендопластика обеспечивает восстановление нормальной функции оперированных суставов с возвращением пациентов к прежней работе, в т. ч. к физическому труду. При этом возраст больного, давность травмы или заболевания не влияют на результат операции. В этом мы убедились, анализируя исходы аллотендопластики при привычном вывихе надколенника, в т. ч. у пациентов, оперированных в возрасте 40–55 лет. Аллотендопластика безусловно предпочтительна для больных с застарелыми мягкоткаными повреждениями опорно-двигательной системы. При этом значительно снижается травматичность и продолжительность операции, упрощается ее техника, полностью восполняется сухожильный дефект без дополнительных ран и болевых ощущений, всегда возникающих в донорских зонах, что типично для забора аутопластического материала.

В настоящее время в научных публикациях продолжается активное обсуждение вопроса о выборе трансплантата и целесообразности применения консервированных аллосухожилий наряду с аутологичными тканями при пластических операциях. В систематическом обзоре Дж. Л. Хадгенса и др. (англ. J. L. Hudgens et al.) [19], включающем в себя 19 статей, посвященных этой проблеме, сообщалось, что при артроскопическом восстановлении задней крестообразной связки использовались как ауто-, так и аллотрансплантаты. Сравнительный анализ отдаленных исходов оперативного лечения двух групп пациентов показал, что в функционировании новообразованной задней крестообразной связки не выявлены какие-либо различия независимо от типа использованного трансплантата. Аналогичные данные представлены в работе Кс. Сан и др. (англ. X. Sun et al.) [20], которые установили, что при использовании как ауто-, так и аллотрансплантатов отдаленные клинические и функциональные показатели восстановленной задней крестообразной связки не имели каких-либо отличий в обеих сравниваемых группах. А. С. Сапрыкин и др. [21] подчеркнули возможность широкого, практически неограниченного выбора аллотрансплантатов, что особенно ценно для хирургов при ревизионных реконструкциях. О безопасности и эффективности использования аллосухожильных трансплантатов по сравнению с аутоканями сообщили В. Конделло и др. (англ. V. Condello Y. et al.) [22] на примере ревизионных реконструкций передней крестообразной связки. По мнению авторов, именно ткани аллосухожилий следует считать наиболее подходящими для ревизионных операций.

Аллотендопластика — операция надежной стабилизации надколенника у взрослых при его привычном вывихе. Она обеспечена функциональностью созданной из аллосухожилия связки между общим сухожилием квадрицепса и большой «гусиной лапкой» голени, являющейся активным стабилизатором КС

[23]. Более 60 лет аллотендопластика присутствует в арсенале отечественной травматологии и ортопедии, оставаясь популярной и в настоящее время. Все авторы, использующие ее в своей практике, неизменно отмечают низкий процент осложнений и очень высокую эффективность. По нашему мнению, бесспорная результативность аллотендопластики позволяет прогнозировать дальнейшее расширение показаний к ее применению в травматологии и ортопедии, особенно в лечении ортопедических заболеваний.

Заключение

Разработанная технология аллотендопластики для лечения привычного вывиха надколенника у взрослых пациентов за счет создания новой связки из аллосухожилия, укрепляющего внутренний отдел КС, и использования «гусиной лапки» — активного динамического стабилизатора голени — обеспечивает нормализацию взаимоотношений в ПФС и КС. Способ не наносит дополнительной травмы тканям разгибательного аппарата КС, значительно упрощает технику операции, исключает рецидивы вывиха коленной чашечки, способствует нормальному функционированию ПФС и КС.

Список источников | References

1. Pustovoit BA, Baburkina EP, Abdul-Aziz Rashid TZ. Radiodiagnosis of dysplasia patellofemoral joint in knee. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2007;(2)36–41. (In Russ.).
2. Simenach BI, Baburkina EP. Sindromogenesis conditional hereditary desases. Common preconditions. *Geniy Orthopedii*. 2011;(2):127–131. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ogctsp>.
3. Oni JK, Hochfelder J, Dayna A. Isolated patellofemoral arthroplasty. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*. 2013;72(1):97–103. PMID: 25150332.
4. Guylnazarova SV, Kutepov SM, Isakova TM, Sverdlov AE. Patello-femoral joint endoprosthesis. *EC Orthopaedics*. 2021;12(3):29–35.
5. Sazonova NV. Prevalence osteoarthroses of coarse joints of lower legs and rendering special assistance. *Protection RF*. 2008;(5):30–33. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/julfp>.
6. Sinyachenko OY. *Diagnostics and treatment of joints diseases*. Saint Petersburg: ELBE; 2012. 560 p. (In Russ.).
7. Kushare IN. Applied anatomy and biomechanics of the patello-femoral joint. In: *39th SICOT Orthopaedic World Congress, 10–13 October, 2018, Montreal, Canada*. 2018;24.
8. Fridland MO. *Orthopaedics*. Moscow: Medical Publishing House; 1954. 508 p.
9. Feger J, Jones J, Roberts D, et al. Trochlear dysplasia. *Radiopaedia.org*. DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-77549>.
10. Lewallen LW, McIntosh AL, Dahm DL. Predictors of recurrent instability after acute patellofemoral dislocation in pediatric and adolescent patients. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013;41(3):575–581. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546512472873>.
11. Buravtsov PP, Necvetov PV, Nijechik SA. Treatment of congenital patella dislocation with the use of computer tomography and transosseous osteosynthesis. *Geniy Orthopedii*. 2010;(3):168. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mtynxx>.
12. Belova AN, Schepetova ON (eds.). *Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation*. Moscow: Antidor; 2001. 439 p. (In Russ.).
13. Nikitin GD, Linnik SA, Kornilov NV. *Allotendoplasty in treatment injuries of muscles, tendons and ligaments*. Saint Petersburg; 1994. 256 p. (In Russ.).
14. *Sterelization, preservation and transplantation of tissues*. Volgograd: Lover-Volga Publication; 1975. 231 p. (In Russ.).
15. Roskov RV, Yushina TK. Morphological and biochemical alterations of tissues in allotransplantation tendons. *Orthop. and traumatol*. 1979;(3):51–54. (In Russ.).
16. Giulnazarova SV, Davtian GG. Restoration of function ankle joint in old tears syndesmosis ligaments. *Geniy orthopedii*. 2010;(2):81–84. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mhvbnp>.
17. Linnik SA, Saveliev VI, Roskov RV, Fillipov KV, Rykov YuA. Allotendoplasty outcomes and long results of treatment. In: *Collection theses of IV Russian symposium with International participation "Actual questions of tissue and cellular transplantation", 21–22 April 2010*. Saint Petersburg: Man and His Health; 2010. P. 229–230. (In Russ.).
18. Kuznetsov IA, Saveliev VI, Kalinin AV, Rykov UA. Allotransplantation tendon tissue, sterilized by gas mixture of ethylene. In: *Collection theses of IV Russian symposium with International participation "Actual questions of tissue and cellular transplantation", 21–22 April 2010*. Saint Petersburg: Man and His Health; 2010. P. 83–84. (In Russ.).
19. Hudgens JL, Gillette BP, Krych AJ, Stuart MJ, May JH, Levy BA. Allograft versus autograft in posterior cruciate ligament reconstruction. *The Journal of Knee Surgery*. 2013;26(2):109–116. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1319778>.

20. Sun X, Zhang J, Qu X, Zheng V. Arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction with allograft versus autograft. *Archives of Medical Science*. 2015;11(21):395–401. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.50971>.
21. Saprikin AS, Ryabinin MV, Kornilov NN. Structure operation revision plastic front cruciate ligament: Analysis of 257 observation. *Traumatologia and Orthopedia Rossii*. 2022;28(3):29–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1783>. (In Russ.).
22. Condello V, Zdanowicz U, Di Matteo B, Spalding T, Gelber PE, Adravanti P, et al. Allograft tendons are a safe and effective option for revision ACL reconstruction: A clinical review. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2019;27(6):1771–1781. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5147-4>.
23. Mironov SP, Orletsky AK, Tsikunov MB. *Damages of knee ligaments*. Moscow: Lesar; 1999. (In Russ.).

Информация об авторах

Стелла Вагериосовна Гюльназарова (1936–2024) — доктор медицинских наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yasennd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2746-7076>

Сергей Михайлович Кутепов  — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kcm@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Information about the authors

Stella V. Gyulnazarova (1936–2024) — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yasennd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2746-7076>

Sergei M. Kutepov  — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kcm@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Рукопись получена: 6 июля 2023. Одобрена после рецензирования: 10 октября 2023. Принята к публикации: 13 марта 2024.

Received: 6 July 2023. Revised: 10 October 2023. Accepted: 13 March 2024.

УДК 618.146-07

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.33><https://elibrary.ru/IAFZPT>

Предикторы предраковых заболеваний шейки матки

Елена Александровна Росюк¹✉, Татьяна Анатольевна Обоскалова¹,
Марина Геннадьевна Аскерова¹, Алексей Борисович Бакуринских¹,
Александр Михайлович Якушев¹, Марина Кесаревна Киселёва¹,
Ольга Юрьевна Севостьянова¹, Вячеслав Иосифович Коновалов²

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Независимый исследователь, Екатеринбург, Россия

✉ elenakdc@yandex.ru

Аннотация

Введение. Заболеваемость населения злокачественными новообразованиями выросла за последние 15 лет в 1,66 раза, а заболеваемость раком шейки и тела матки, плаценты — в 1,3 раза.

Цель работы — выявить предикторы предраковых заболеваний шейки матки.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток, которые наблюдались в кабинете патологии шейки матки Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ). Методом сплошной выборки сформированы 2 группы: 30 женщин с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия (англ. Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) и 30 женщин без диагноза CIN, которые составили контрольную группу.

Результаты. К факторам риска предраковых заболеваний шейки матки можно отнести наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($p = 0,043$), оперативные вмешательства ($p = 0,039$), инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) ($p = 0,023$), большое число беременностей (вне зависимости от исхода) ($p = 0,013$), наличие абортов ($p = 0,04$), большое число половых партнеров в течение жизни ($p = 0,022$).

Обсуждение. Частая смена половых партнеров, и, как следствие, высокий риск присоединения ИППП также относятся к общеизвестным факторам риска рака и предрака шейки матки, в этих условиях вирус папилломы человека (ВПЧ) быстрее переходит из свободной в эписомальную форму и запускает процесс трансформации клеток эпителия шейки матки.

Заключение. Особенности анамнеза женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки являются высокий паритет и наличие абортов, ИППП, носительство ВПЧ высокоонкогенного типа, сердечно-сосудистые заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе, большое число половых партнеров в жизни, низкая приверженность к использованию комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Ключевые слова: факторы риска, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека

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

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 декабря 2023 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Для цитирования: Предикторы предраковых заболеваний шейки матки / Е. А. Росюк, Т. А. Обоскалова, М. Г. Аскерова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.33>. EDN: <https://elibrary.ru/IAFZPT>.

Predictors of Precancerous Diseases of the Cervix

Elena A. Rosyuk¹✉, Tatiana A. Oboskalova¹, Marina G. Askerova¹, Alexey B. Bakurinskikh¹,
Alexander M. Yakushev¹, Marina K. Kiseleva¹, Olga Yu. Sevostyanova¹, Vyacheslav I. Konovalov²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Independent Researcher, Ekaterinburg, Russia

✉ elenakdc@yandex.ru

Abstract

Introduction. The incidence of malignant neoplasms in the population has increased by 1.66 times over the past 15 years, and the incidence of cancer of the cervix and body of the uterus, placenta — by 1.3 times.

Materials and methods. 2 groups were formed by the continuous sampling method: 30 women with a diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and 30 women without a diagnosis of CIN, who made up the control group. Statistical analysis was carried out using the StatTech 3.1.7 program (Stattech LLC, Russia).

Results. Risk factors for precancerous diseases of the cervix include the presence of a history of cardiovascular diseases ($p = 0.043$), surgical interventions ($p = 0.039$), sexually transmitted infections ($p = 0.023$), a large number of pregnancies (regardless of the outcome) ($p = 0.013$), the presence of abortions ($p = 0.04$), a large number of sexual partners during life ($p = 0.022$).

Discussion. Frequent change of sexual partners, and as a consequence — a high risk of STIs are also well-known risk factors for cancer and precancerous cervix, in these conditions HPV passes from free to episomal form faster and starts the process of transformation of cervical epithelial cells.

Conclusion. The features of the anamnesis of women with precancerous diseases of the cervix are high parity and the presence of abortions, STIs, cardiovascular diseases and surgical interventions in the anamnesis, a large number of sexual partners in life, low adherence to the use of combined oral contraceptives (COCs).

Keywords: risk factors, cervical intraepithelial neoplasia, cervical dysplasia, human papillomavirus

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

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 22 December 2023). All participants in the study signed an informed consent.

For citation: Rosyuk EA, Oboskalova TA, Askerova MG, Bakurinskikh AB, Yakushev AM, Kiseleva MK, et al. Predictors of precancerous diseases of the cervix. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):33–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.33>. EDN: <https://elibrary.ru/IAFZPT>.

© Росюк Е. А., Обоскалова Т. А., Аскерова М. Г., Бакуринских А. Б., Якушев А. М., Киселёва М. К., Севостьянова О. Ю., Коновалов В. И., 2024
© Rosyuk E. A., Oboskalova T. A., Askerova M. G., Bakurinskikh A. B., Yakushev A. M., Kiseleva M. K., Sevostyanova O. Yu., Kononov V. I., 2024

Введение

К предраковым заболеваниям шейки матки относится цервикальная интраэпителиальная неоплазия (англ. Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), развитие которой происходит в условиях персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) [1–3]. Мы также знаем о факторах риска для развития CIN, к ним относятся раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), курение и пр. [4–6]. Также известно, что ВПЧ чрезвычайно распространен в популяции, а использование презервативов как метода контрацепции не защищает полностью от передачи вируса [7, 8]. Публикации последних лет, освещающих репродуктивное здоровье молодежи, показывают тенденцию к более раннему половому дебюту (задолго до наступления 18 лет), частую смену половых партнеров, применение ненадежных методов контрацепции (например, прерванный половой акт) [9–11]. Все это должно приводить к резкому увеличению больных раком шейки матки (особенно в условиях недостаточного охвата населения скринингом и вакцинацией от ВПЧ). По данным Росстата (2021), только 49,1 % женщин состоят в зарегистрированном браке, это значит, что почти половина женского населения (50,9 % опрошенных) находится в группе риска по небезопасному половому поведению [12–15].

Согласно данным из статистического сборника «Здравоохранение в России 2021», заболеваемость населения злокачественными новообразованиями выросла с 2005 по 2020 г. в 1,66 раза, а заболеваемость раком шейки и тела матки, плаценты — в 1,3 раза; до настоящего времени эта цифра не имеет тенденции

к снижению. Уровень заболеваемости выше среди городских жителей по сравнению с проживающими в сельской местности [12].

В свете описанных выше фактов чрезвычайно актуальным является поиск предотвратимых факторов риска по формированию предраковых заболеваний и рака шейки матки, информирование о них населения, пропаганда семейных ценностей и разработка организационных мероприятий по поддержке женщин, имеющих факторы риска заболевания раком шейки матки и желающих активно внедрять меры профилактики в жизнь.

Цель работы — выявить предикторы предраковых заболеваний шейки матки.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведена сравнительная характеристика соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки и пациенток со здоровой шейкой матки. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациенток, которые наблюдались в кабинете патологии шейки матки Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) с апреля 2022 г. по июнь 2023 г. Методом сплошной выборки сформированы 2 группы: I группа — 30 женщин с диагнозом CIN, II группа — 30 женщин без диагноза CIN. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, отсутствие тяжелой гинекологической и экстрагенитальной патологии (любые состояния, требующие госпитализации в стационар); для I группы — подтвержденный морфологически диагноз CIN; для II группы — заключение цитологии NILM по классификации Бетесда (*англ.* Terminology Bethesda System, TBS). Критерии исключения: беременность в настоящее время, возраст моложе 18 лет и отсутствие половой жизни в анамнезе (*лат.* *virgo*). В I группу вошли: 4 пациента с диагнозом CIN I (14,3 %), 18 женщин с CIN II (60,1 %), 8 человек с CIN III (28,6 %).

Гистологическая градация тяжести поражения зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте — его стратификации [13]:

- CIN I — недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта;
- CIN II — незрелые клетки занимают нижние две трети толщины эпителия;
- CIN III (включают тяжелую дисплазию и преинвазивный рак) — незрелые аномальные клетки занимают более чем две трети толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 3.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (*англ.* Mean, M) и стандартных отклонений (*англ.* Standard Deviation, SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*англ.* Median, Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_4). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи точного критерия Фишера, различия признавались значимыми при $p < 0,05$ [16].

Результаты

Средний возраст пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки составил $(34,0 \pm 9,6)$ года (32–36), возраст менархе $(14,0 \pm 1,7)$ лет (13–16), начало половой жизни — в $(18,0 \pm 2,3)$ лет (18–20), среднее число половых партнеров в жизни — 4 (2–6) (табл. 1). У 22 человек (73,3 %) была беременность в анамнезе, причем 1 беременность — только у 5 человек (22,7 %), у остальных 17 женщин — 2 и более беременностей. Доля родов у женщин I группы — 63,3 % (19 человек), доля аборт — 53,3 % (16 человек). Индекс массы тела (ИМТ) пациенток I группы составил 23 кг/м^2 (20–26).

Средний возраст пациенток II группы составил $(34,2 \pm 10,0)$ года (30–38); возраст менархе — $(12,0 \pm 1,8)$ лет (12–12); начало половой жизни в (19 ± 2) года (18–20); среднее число половых партнеров в жизни — $(1,16 \pm 0,40)$, минимум — 1, максимум — 10. У 8 женщин (27 %) не было ни одной беременности в анамнезе. У 22 пациенток (73 %) беременности в анамнезе были: из них 1 беременность зарегистрирована у 10 человек (45,5 %), у остальных 12 женщин — 2 и более беременностей. Доля родов у женщин

II группы — 46,7 % (14 человек), доля аборт — 30 % (9 человек). ИМТ пациенток II группы составил (24 ± 3) кг/м² (22–25) (табл. 2).

Таблица 1

**Описательная статистика количественных переменных женщин
с предраковыми заболеваниями шейки матки**

Показатели	M±SD или Me	95 % ДИ или Q ₁ –Q ₄	n	min	max
Возраст, лет	34,0±9,6	32–36	30	20	54
Менархе, лет	14,0±1,7	13–16	29	11	17
Возраст начала половой жизни, лет	18,0±2,3	18–20	30	15	30
Общее число половых партнеров, абс.	4	2–6	19	1	10
Беременности, абс.	2	0–4	30	0	10
Роды, абс.	1	0–2	30	0	4
Аборты, абс.	1	0–1	30	0	6
ИМТ, кг/м ²	23,0±2,9	20–26	28	18	43

Таблица 2

**Описательная статистика количественных переменных женщин
без предраковых заболеваний шейки матки**

Показатели	M±SD или Me	95 % ДИ или Q ₁ –Q ₄	n	min	max
Возраст, лет	34±10	30–38	30	20	59
Менархе, лет	12,0±1,8	12–12	30	12	13
Возраст начала половой жизни, лет	19±2	18–20	30	15	25
Общее число половых партнеров, абс.	1	0–2	30	0	4
Беременности, абс.	0	0–1	30	0	2
Роды, абс.	0	0–1	30	0	2
Аборты, абс.	24±3	22–25	27	19	32

Женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки в 56,7 % случаев ($n = 17$) были абсолютно здоровы соматически (95 % ДИ 37,4–74,5), в 43,3 % ($n = 13$) имелась экстрагенитальная патология (95 % ДИ 25,5–62,6). Чаще всего обнаруживались заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) (13,3 %, $n = 4$), сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, гипотензия неуточненная, пароксизмальная тахикардия) (13,3 %, $n = 4$), болезни желудочно-кишечного тракта (10 %, $n = 3$). Хирургические вмешательства в анамнезе имели 60 % пациенток ($n = 18$), из них операции на шейке матки были выполнены у 11 человек (36,7 %), 3 женщины (10 %) страдали аллергическими реакциями, 11 (36,6 %) — принимали различные лекарственные препараты на постоянной основе.

Пациентки II группы были соматически здоровы в 53,3 % ($n = 16$; 95 % ДИ 34,3–71,7), в 46,7 % ($n = 14$) имелась экстрагенитальная патология (95 % ДИ 28,3–65,7). Чаще всего встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (16,6 %, $n = 5$), затем — заболевания мочевыделительной системы (10 %, $n = 3$), чуть реже — патология щитовидной железы, заболевания глаз и органов дыхания (по 6,7 %, $n = 2$). Оперативные вмешательства наблюдались в 33,3 % ($n = 10$) (95 % ДИ 17,3–52,8), аллергические реакции — в 13,3 % ($n = 4$) (95 % ДИ 3,8–30,7), 8 человек (26,7 %) на постоянной основе принимали лекарственные препараты (95 % ДИ 12,3–45,9).

Пациентки с предраковыми заболеваниями шейки матки в 66,7 % ($n = 20$) случаев имели различные гинекологические заболевания (95 % ДИ 47,2–82,7). В 23,3 % случаев ($n = 7$) встречались образования в яичниках и бесплодие, миома матки была у 5 человек (16,6 %), нарушение менструального цикла — также у 5 (16,6 %). Никотиновая зависимость была у 5 пациенток (16,6 %; 95 % ДИ 5,6–34,7), одна женщина употребляла наркотики в прошлом (3,3 %). Не используют методы контрацепции 60 % женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки ($n = 18$; 95 % ДИ 40,6–77,3), 30 % пациенток ($n = 9$) использовали презервативы, 10 % ($n = 3$) — комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Ни одна из женщин не была вакцинирована от рака шейки матки. Носительство ВПЧ высокоонкогенного типа обнаружено у 43,3 % женщин ($n = 13$; 95 % ДИ 25,5–62,6).

Пациентки II группы в 80 % случаев ($n = 24$) страдали гинекологической патологией (95 % ДИ 61,4–92,3). Чаще всего это были воспалительные заболевания шейки матки и влагалища (40 %, $n = 12$), затем — нарушение менструального цикла (30 %, $n = 9$), далее — эндометриоз (13,3 %, $n = 4$). Зависимость от никотина имели 13,3 % пациенток ($n = 4$), наркотической зависимости не были ни у одной женщины. Не применяли методы контрацепции 46,6 % женщин ($n = 14$; 95 % ДИ 28,3–65,7), презервативы использовали 23,3 % ($n = 7$; 95 % ДИ 9,9–42,3), комбинированные оральные контрацептивы — 33,3 % ($n = 10$; 95 % ДИ 17,3–52,8). Носительство ВПЧ высокоонкогенного типа обнаружено у 16,7 % женщин ($n = 5$; 95 % ДИ 5,6–34,7).

У женщин с CIN обнаружился высокий процент бесплодия, образований в яичниках и внематочной беременности, однако эти данные недостоверны ($p = 0,074$, $p = 0,074$ и $p = 0,057$ соответственно).

По нашим данным, к факторам риска предраковых заболеваний шейки матки можно отнести:

- носительство ВПЧ высокоонкогенного типа — $p = 0,047$;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе — $p = 0,043$;
- наличие абортов — $p = 0,04$;
- оперативные вмешательства — $p = 0,039$;
- ИППП — $p = 0,023$;
- большое число половых партнеров в течение жизни — $p = 0,022$;
- наличие беременностей в анамнезе (вне зависимости от исхода) — $p = 0,013$.

Женщины с CIN достоверно реже применяли комбинированные оральные контрацептивы по сравнению со здоровыми пациентками ($p = 0,029$) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров I и II групп

Параметры	I группа, $n = 30$		II группа, $n = 30$		p (кр. Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	4	13,3	0	0	0,043
Оперативные вмешательства	18	60	10	33,3	0,039
Инфекции, передающиеся половым путем	5	16,7	0	0	0,023
Беременности, М	1,13	—	2,43	—	0,013
Аборты	16	53,3	9	30	0,040
Прием комбинированных оральных контрацептивов	3	10	10	33,3	0,029
Число половых партнеров в течение жизни, М	4	—	1	—	0,022
Носительство ВПЧ высокоонкогенного типа	13	43,3	5	16,7	0,047

Обсуждение

Выявлен ряд показателей, которые достоверно чаще встречаются в группе женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки по сравнению с пациентками, имеющими значение мазка на онкоцитологию NILM (табл. 3). Часть этих результатов соотносится с литературными данными, часть отличается.

Большинство исследователей подтверждает в качестве факторов риска предраковых заболеваний шейки матки высокий паритет и аборт, а также наличие оперативных вмешательств, т. к. в этих случаях имеют место травматизация ткани шейки матки и снижение защитных сил местного иммунитета для борьбы с вирусной инфекцией. В таких условиях ВПЧ может проникнуть в ткани эпителия шейки матки через поврежденные структуры, а нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов половых путей не сможет обеспечить своевременную элиминацию повреждающего инфекционного агента [17–20].

Частая смена половых партнеров и, как следствие, высокий риск присоединения ИППП также относятся к общеизвестным факторам риска рака и предрака шейки матки, в этих условиях ВПЧ быстрее переходит из свободной в эпизомальную форму и запускает процесс трансформации клеток эпителия шейки матки. Особенно опасно длительное течение инфекционного заболевания с переходом в хроническую форму, когда пациентка не предъявляет жалоб на приеме у акушера-гинеколога, а правильный диагноз возможен только после проведения дополнительных методов исследования [21–25].

Самым бесспорным является факт наличия ВПЧ у пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки. В нашем исследовании ВПЧ встречался как в группе женщин с CIN (43,3 %), так и в группе

женщин со здоровой шейкой матки (16,7%), поэтому поиск данных о причине развития CIN в условиях наличия ВПЧ у одних женщин и отсутствия заболевания в этих же условиях у других женщин продолжается; пока многие исследователи связывают риск формирования инвазии с дефектом местного иммунитета [21–25].

Трудно объяснить наличие сердечно-сосудистых заболеваний как фактор риска CIN. Вероятно, это может быть связано с малой выборкой пациентов и требует дальнейшего расширения исследования, наблюдения и анализа. По данным литературы, прием КОК повышает приверженность к развитию ВПЧ-инфекции, наши данные свидетельствуют об обратном [26–28]. С высокой долей вероятности сам факт приема КОК не влияет на шансы заболеть предраковыми заболеваниями шейки матки, а вот в условиях частой смены половых партнеров может привести к развитию CIN [29–31].

Заключение

Факторами риска развития предраковых заболеваний шейки матки являются высокий паритет и наличие аборт, ИППП, носительство ВПЧ высокоонкогенного типа, сердечно-сосудистые заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе, большое число половых партнеров в жизни, низкая приверженность к использованию КОК.

Список источников | References

1. Kononova IN, Kareva EN, Dobrokhotova YuE. Antiviral drug alloferon in the treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia: A review analysis of studies. *Women's Health and Reproduction*. 2023; (2):19–31. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gidhad>.
2. Bril YuA, Raevskaya OA. "Higgs bosons" of cervical neoplasia. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2019;(3):74–81. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ixnqoi>.
3. Kalandarova AN. Modern understanding of cervical intraepithelial neoplasia. *A New Day in Medicine*. 2019;(2):178–182. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pungkf>.
4. Hajieva KA, Alieva KA. Human papillomavirus as the main risk factor for cervical cancer (Literature review). *Spirit Time*. 2019;(1):6–9. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yzanfz>.
5. Bukharova DA, Dmitrishina EM. Risk factors for cervical cancer and clinical and morphological assessment of precancerous conditions. *News of the Russian Military Medical Academy*. 2019;38(S1-1):73–76. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rnubzs>.
6. Zvychanyy MA, Kiseleva MK, Bakurinskikh AB, Askerova M, Volkova L. Determination of risk factors for aggressive course of squamous cell carcinoma of the cervix. *Znanstvena Misel*. 2019;37-1:35–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/hflqoc>.
7. Blesmanovich AE, Petrov YuA, Alyokhina AG. Risk factors and preventive diagnosis of cervical cancer. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2019;21(1):25–30. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tobeku>.
8. Belotserkovtseva LD, Mayer YuI, Kovalenko LV. Reproductive behavior of adolescents and experience in the prevention of HPV-associated diseases in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(1):92–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-1-92-100>.
9. Struin NL, Struina NN, Ufimtseva MA, Andreev JJ, Gurkovskaya EP. Using foresight technology to limit the spread of sexually transmitted infections in the population. *Ural Medical Journal*. 2022;21(3):21–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-21-29>.
10. Garelik TM, Naumov IA. Identification of medical and social risk factors for cervical cancer and deterioration of reproductive health. *Modern Problems of Hygiene, Radiation and Environmental Medicine*. 2020;10:69–82. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/uvngxui>.
11. Radkevich LA, Nikolaeva IS, Radkevich DA. The role of environmental factors (latitude and longitude) in predicting the risk of breast cancer, cervical and uterine body cancer, ovarian cancer in women in different populations of the world. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018;8-2:5–13. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/hsjwqg>.
12. Naigovzina NB, Son M, Zimina EV. Approaches to assessing the number of managerial personnel in health-care. *Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics*. 2022;4:537–558. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-537-558>.
13. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix [clinical recommendations]. 2020. 57 p. (In Russ.). Available: <https://clck.ru/39Wcie> [Accessed 23 September 2023].
14. Sevostyanova OYu, Oboskalova TA, Chumarnaya TV, Rosyuk EA, Belomestnov SR, Sevostyanova NE. Epidemiological features of the incidence of cervical intraepithelial neoplasia in the modern megapolis. *Tumors*

- of Female Reproductive System. 2023;19(1):112–119. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-112-119>.
15. Rosyuk EA, Oboskalova TA, Korotovskikh LI, Glukhov EYu. Experience of interaction with an industrial partner: Results and prospects. *Bulletin of USMU*. 2023;(1):74–84. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zxovol>.
 16. Bulanov NM, Suvorov AYU, Blyuss OB, Munblit DB, Butnaru DV, Nadinskaia MYu, et al. Basic principles of descriptive statistics in medical research. *Sechenov Medical Journal*. 2021;12(3):4–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>.
 17. Kim JH, Kim J, Kim K, No JH, Kim YB, Suh DH. Risk factor and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2022;26(2):147–151. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000664>.
 18. Paparazzi F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *British Journal of Cancer*. 1989;59:805–809. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1989.168>.
 19. Mirghani H, Sturgis EM, Aupérin A, Monsonogo J, Blanchard P. Is there an increased risk of cancer among spouses of patients with an HPV-related cancer: A systematic review. *Oral Oncology*. 2017;67:138–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.024>.
 20. Su Y, Tang Y, Zhang T, Xu Y, Zhang Y, Shen Y, et al. Methylated ZNF582 as a triage marker for occult cervical cancer and advanced cervical intraepithelial neoplasia. *Future Oncology*. 2022;18(23):2583–2592. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1625>.
 21. Reis Campos LM, Luz Dias Fd, Antunes LM, Murta EF. Prevalence of micronuclei in exfoliated uterine cervical cells from patients with risk factors for cervical cancer. *Sao Paulo Medical Journal*. 2008;126(6):323–328. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-31802008000600006>.
 22. He YH, Su RJ, Zheng J. Detection of DKK-1 gene methylation in exfoliated cells of cervical squamous cell carcinoma and its relationship with high risk HPV infection. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;304(3):743–750. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-05982-3>.
 23. Derbie A, Amare B, Misgan E, Nibret E, Maier M, Woldeamanuel Y, et al. Histopathological profile of cervical punch biopsies and risk factors associated with high-grade cervical precancerous lesions and cancer in northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274466. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274466>.
 24. Wang W, Liu Y, Pu Y, Li C, Zhou H, Wang Z. Effectiveness of focused ultrasound for high risk human papillomavirus infection-related cervical lesions. *International Journal of Hyperthermia*. 2021;38(2):96–102. DOI: <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1910736>.
 25. He Y, Zhao Q, Geng YN, Yang SL, Yin CH, Wu YM. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia. *Medicine*. 2017;96(17):e6700. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006700>.
 26. Kanyina EW, Kamau L, Muturi M. Cervical precancerous changes and selected cervical microbial infections, Kiambu County, Kenya, 2014: A cross sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17:647. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2747-4>.
 27. Holubekova V, Mersakova S, Grendar M, Snahnicanova Z, Kudela E, Kalman M, et al. The role of CADM1 and MAL promoter methylation in inflammation and cervical intraepithelial neoplasia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2020;24(5):256–263. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0188>.
 28. Ki EY, Park JS, Lee A, Kim TJ, Jin HT, Seo YB, et al. Utility of human papillomavirus L1 capsid protein and HPV test as prognostic markers for cervical intraepithelial neoplasia 2+ in women with persistent ASCUS/LSIL cervical cytology. *International Journal of Medical Sciences*. 2019;6;16(8):1096–1101. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.31163>.
 29. Xu J, Zhao J, Dong Y, Zhao X, Chen R, Shi Y, et al. Photodetection and safety of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2021;53(5):654–663. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23338>.
 30. Dayal U, Gupta B, Hariprasad R, Shriya R, Rajaram S, Prasad B, et al. Comparison of the AV Magnivisualizer device with colposcopy to detect cervical intraepithelial neoplasia using the Swede scoring system. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;147(2):219–224. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12931>.
 31. Silva NNT, Sabino AP, Tafuri A, Lima AA. Lack of association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia in Brazilian women. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0831-x>.

Информация об авторах

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>

Татьяна Анатольевна Обоскалова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Марина Геннадьевна Аскерова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mg.askerova@gmail.com

Алексей Борисович Бакуринских — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: a.bakurinskikh-farma@yandex.ru

Александр Михайлович Якушев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ayakushev55@mail.ru

Марина Кесаревна Киселёва — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kmk61@yandex.ru

Ольга Юрьевна Севостьянова — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: olsyava@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-0479>

Вячеслав Иосифович Коновалов — доктор медицинских наук, независимый исследователь, Екатеринбург, Россия.

E-mail: konovalov-vi@mail.ru

Information about the authors

Elena A. Rosyuk — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of 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>

Tatiana A. Oboskalova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Marina G. Askerova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mg.askerova@gmail.com

Alexey B. Bakurinskikh — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: a.bakurinskikh-farma@yandex.ru

Alexander M. Yakushev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ayakushev55@mail.ru

Marina K. Kiseleva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kmk61@yandex.ru

Olga Yu. Sevostyanova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: olsyava@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-0479>

Vyacheslav I. Konovalov — Doctor of Sciences (Medicine), Independent Researcher, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: konovalov-vi@mail.ru

Рукопись получена: 17 июля 2023. Одобрена после рецензирования: 24 октября 2023. Принята к публикации: 13 марта 2024.

Received: 17 July 2023. Revised: 24 October 2023. Accepted: 13 March 2024.

УДК 618.145-007.415-06:618.177:612.017/.062:612.438

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.41><https://elibrary.ru/IHMIGH>

Уровень мелатонина и активность районов ядрышковых организаторов в прогнозе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников

Мария Станиславовна Качурина^{1✉}, Лариса Фоатовна Зайнетдинова¹, Евгений Леонидович Куренков¹, Борис Иванович Медведев¹, Татьяна Николаевна Шамаева¹, Лариса Фёдоровна Телешева¹, Анна Юрьевна Канайкина²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия

✉ masha.kachurina@mail.ru

Аннотация

Введение. Эндометриоз — многофакторное заболевание, которым страдает около 10 % женщин репродуктивного возраста.

Цель работы — прогнозирование развития бесплодия у женщин с эндометриозом яичников с помощью определения уровня мелатонина мочи и показателей активности районов ядрышковых организаторов в эндометриоидных гетеротопиях яичников.

Материалы и методы. В Клинике ЮУГМУ с 2018 по 2020 г. исследовано 2 группы женщин с эндометриозом яичников: 1 группа — с бесплодием ($n = 22$); 2 группа — без него ($n = 27$). Определяли уровень 6-COMT мочи и активность рибосомального синтеза.

Результаты. Уровень 6-COMT снижен у пациенток с I стадией эндометриоза яичников. При II и III стадиях уровень 6-COMT ниже у женщин с бесплодием, чем без него: II стадия — $(38,82 \pm 1,49)$ нг/мл и $(93,04 \pm 3,64)$ нг/мл ($p < 0,001$); III стадия — $(42,84 \pm 1,85)$ нг/мл и $(58,06 \pm 1,65)$ нг/мл ($p = 0,340$). Активность рибосомального синтеза в эпителиоцитах эндометриоидных гетеротопий повышается при III стадии. В фибробластах стромы эндометриоидных гетеротопий активность рибосомального синтеза выше у женщин с бесплодием при III стадии, а в гистиоцитах — у женщин с бесплодием при II стадии. Проведен логистический пошаговый регрессионный анализ, определены наиболее важные предикторы, влияющие на развитие бесплодия.

Обсуждение. Снижение мелатонина у женщин с эндометриозом яичников, страдающих бесплодием, а также при I стадии эндометриоза яичников согласуется с исследованиями М. И. Ярмолинской и др. (2019). При наличии бесплодия активация гистиоцитов соединительной ткани начинается с ранних стадий. Полученные результаты, возможно, отражают иммуномодулирующий эффект мелатонина, который выражается в усилении функциональной активности соединительнотканых гистиоцитов и фибробластов.

Заключение. С помощью математического анализа определены наиболее важные показатели, влияющие на репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом яичников (активность районов ядрышковых организаторов, уровень 6-COMT мочи), что позволяет составить модель для расчета индивидуально репродуктивного прогноза.

Ключевые слова: эндометриоз, мелатонин, бесплодие, активность районов ядрышковых организаторов

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

Соответствие принципам этики. Исследование получило одобрение локального этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 9 октября 2018 г.). От всех включенных в исследование пациентов получено добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Уровень мелатонина и активность районов ядрышковых организаторов в прогнозе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников / М. С. Качурина, Л. Ф. Зайнетдинова, Е. Л. Куренков [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 41–54. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.41>. EDN: <https://elibrary.ru/IHMIGH>.

Melatonin Level and Activity of Nucleolar Organizer Regions in the Prognosis of Infertility in Women with Ovarian Endometriosis

Maria S. Kachurina¹✉, Larisa F. Zainetdinova¹, Yevgeny L. Kurenkov¹, Boris I. Medvedev¹, Tatyana N. Shamaeva¹, Larisa F. Telesheva¹, Anna Yu. Kanaykina²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia

✉ masha.kachurina@mail.ru

Abstract

Introduction. Endometriosis is a multifactorial disease, affecting about 10 % of women of reproductive age.

The purpose of the work is predicting the development of infertility in women with ovarian endometriosis by determining urine melatonin levels and activity indicators of nucleolar organizer regions in endometrioid ovarian heterotopias

Materials and methods. In the Clinic of South Ural State Medical University from 2018 to 2020, 2 groups of women with ovarian endometriosis were studied: group 1 — with infertility ($n = 22$); group 2 — without it ($n = 27$). The level of urinary 6-SMT and the activity of ribosomal synthesis were determined.

Results. The level of 6-SMT is reduced in patients with stage I ovarian endometriosis. At stages II and III, the level of 6-SMT is lower in women with infertility than without it: Stage II — (38.82 ± 1.49) ng/ml and (93.04 ± 3.64) ng/ml ($p < 0.001$); Stage III — (42.84 ± 1.85) ng/ml and (58.06 ± 1.65) ng/ml ($p = 0.340$). The activity of ribosomal synthesis in epithelial cells of endometrioid heterotopias increases at stage III. In fibroblasts of the stroma of endometrioid heterotopias, the activity of ribosomal synthesis is higher in women with stage III infertility, and in histiocytes — in women with stage II infertility. A logistic stepwise regression analysis was carried out and the most important predictors influencing the development of infertility were identified.

Discussion. The decrease in melatonin in women with ovarian endometriosis, suffering from infertility, as well as in stage I ovarian endometriosis is consistent with the research of M. I. Yarmolinskaya et al. (2019). In the presence of infertility, activation of connective tissue histiocytes begins in the early stages. The results obtained may reflect the immunomodulatory effect of melatonin, which is expressed in increased functional activity of connective tissue histiocytes and fibroblasts.

Conclusion. Using mathematical analysis, the most important indicators that influence the reproductive prognosis in women with ovarian endometriosis (activity of nucleolar organizer regions, urine 6-SMT level) were determined, which makes it possible to create a model for calculating an individual reproductive prognosis.

Keywords: endometriosis, melatonin, infertility, activity of nucleolar organizer regions

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

Conformity with the principles of ethics. The study received approval from the local ethics committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 10 dated 9 October 2018). Voluntary informed consent was obtained from all patients included in the study.

For citation: Kachurina MS, Zainetdinova LF, Kurenkov YL, Medvedev BI, Shamaeva TN, Telesheva LF, et al. Melatonin level and activity of nucleolar organizer regions in the prognosis of infertility in women with ovarian endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):41–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.41>. EDN: <https://elibrary.ru/IHMIGH>.

©Качурина М. С., Зайнетдинова Л. Ф., Куренков Е. Л., Медведев Б. И., Шамаева Т. Н., Телешева Л. Ф., Канайкина А. Ю., 2024

© Maria S. Kachurina, Larisa F. Zainetdinova, Yevgeny L. Kurenkov, Boris I. Medvedev, Tatyana N. Shamaeva, Larisa F. Telesheva, Anna Yu. Kanaykina

Введение

Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки [1]. Это многофакторное заболевание, этиология и патогенез которого полностью не ясны. В последние годы изучается роль мелатонина при разных патологических состояниях организма, в т. ч. при эндометриозе. Мела-

тонин — гормон, преимущественно синтезируемый в эпифизе и являющийся основным регулятором биологических ритмов [2, 3]. Результаты исследований секреции мелатонина при эндометриозе неоднозначны. М. И. Ярмолинской и др. выявлено снижение уровня мелатонина у женщин с наружным генитальным эндометриозом и показана его эффективность в лечении болевого синдрома и бесплодия при этом заболевании [4]. Однако в исследовании Н. Сетинкая и др. (англ. N. Cetinkaya) не выявлено различий в уровне 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в группе пациенток с эндометриозом яичников (ЭЯ) и без эндометриоза [5]. Известно, что мелатонин влияет на процессы пролиферации и апоптоза, является мощным антиоксидантом и иммуномодулятором, обладает противовирусной, нейропротекторной активностью, а также анальгезирующим, противовоспалительным действием [6–14]. Кроме этого, мелатонин участвует в репродуктивной функции организма. Он проявляет антигонадотропную активность, регулирует уровень эстрогенов, участвует в фолликулогенезе [15–23]. Однако в литературе мало представлены сведения о роли мелатонина в формировании наружного генитального эндометриоза и его участии в развитии бесплодия у женщин.

Научный и практический интерес вызывает влияние функциональной активности рибосомных генов на процессы опухолевой пролиферации. Районы ядрышковых организаторов — это участки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) хромосом, кодирующие рибосомную рибонуклеиновую кислоту (РНК), которая ответственна за сборку рибосом. Под контролем ядрышковых организаторов 18S и 28S субъединицы рибосом объединяются с образующимися вне ядрышка 5S-субъединицами, которые транспортируются через ядерные поры для образования зрелых рибосом. У человека ядрышковые организаторы располагаются на коротких плечах 13, 14, 15, 21, 22 пар акроцентрических хромосом. Процесс транскрипции ядрышковых организаторов регулируется аргентаффинными кислыми протеинами: РНК-полимеразой 1, белками C23, B23, 80 K, 100 K и фосфопротеином pp135 [24]. Активность рибосомального синтеза характеризуют клетки 1, 2 и 3 типов. При низкой активности рибосомального синтеза выявляются аргентаффинные включения внутри ядрышек или диффузно окрашенные ядрышки (клетки 1 типа). Высокая активность рибосомального синтеза характеризуется наличием не только целиком прокрашенных ядрышек и интрануклеарных включений (ИНК), но и экстрануклеарных аргентаффинных включений (ЭНК) (клетки 2 типа). Для злокачественных процессов характерно наличие диспергированных в кариоплазме включений различных форм и размеров при отсутствии ядрышек (клетки 3 типа) [25–30]. Количество аргентаффинных белков зон ядрышковых организаторов (англ. Argyrophilic Nucleolar Organiser Regions, AgNORs) коррелирует с показателем фактора пролиферации Ki-67. AgNORs и Ki-67 отражают разные аспекты пролиферативной активности клеток: AgNORs — скорость клеточной пролиферации, Ki-67 — фракцию роста (количество пролиферирующих клеток) [30]. Особый интерес представляет изучение районов ядрышковых организаторов при эндометриозе. Исследования на эту тему немногочисленны [25–28]. Имеются данные о стимулирующем действии на экспрессию белков зон ядрышковых организаторов различных митогенов.

Цель работы — прогнозирование развития бесплодия у женщин с эндометриозом яичников с помощью определения уровня мелатонина мочи и показателей активности районов ядрышковых организаторов в эндометриоидных гетеротопиях яичников.

Материалы и методы

Исследование проведено в Клинике Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) с 2018 по 2020 г. Набор пациенток осуществляли методом сплошной выборки. Пациентки поступили в гинекологическое отделение Клиники ЮУГМУ для проведения оперативного лечения и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Всего в исследование включено 49 женщин. Сформированы две группы: группа 1 — женщины с эндометриозом яичников и бесплодием ($n = 22$), группа 2 — женщины с эндометриозом яичников без бесплодия ($n = 27$). Длительность бесплодия у женщин группы 1 — $(4,13 \pm 0,07)$ года. Средний возраст пациенток в группе 1 составил $(31,82 \pm 0,81)$ года, в группе 2 — $(30,45 \pm 1,11)$ года. Все женщины обследованы амбулаторно для планового оперативного лечения. В стационаре проводили сбор анамнеза, гинекологическое исследование, лечебно-диагностическую лапароскопию, определяли уровень 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в утренней порции мочи.

Определение уровня 6-COMT осуществляли методом иммуноферментного анализа (*англ.* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) реактивами фирмы BUHLMANN (Германия) на базе Научно-исследовательского института (НИИ) иммунологии ЮУГМУ. Пробы мочи для анализа 6-COMT собирали у пациентов с 23:00 до 07:00, т.к. установлено, что уровень 6-COMT, измеренный в порции мочи в этот временной промежуток, отражает ночное содержание мелатонина в крови, измеренное в 02:00 [2, 31, 32].

Активность районов ядрышковых организаторов изучали в эпителиоцитах эндометриоидных гетеротопий (ЭГ), гистиоцитах и фибробластах стромы ЭГ яичника при разных стадиях эндометриоза яичников, а также при наличии и отсутствии бесплодия. Для изучения районов ядрышковых организаторов проводилось окрашивание тканей 50 % коллоидным раствором нитрата серебра. В окрашенных препаратах визуализировались ядрышки и ИНК аргентаффинные белковые гранулы, ассоциированные с зонами нуклеолярной транскрипции. Количество и характер распределения внутриядерных аргентаффинных белков являются морфологическими эквивалентами выраженности транскрипционной активности ядрышковых организаторов клеток различных тканей [24–30]. Для выявления активности ядрышковых организаторов тканевые срезы окрашивали по методу Дж. Крокера и П. Нара (*англ.* J. Crocker и P. Nar) [24]. Активность оценивали при $\times 1\,000$ с масляной иммерсией, используя микроскоп Nikon E-200. В эпителиальных клетках ЭГ, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ подсчитывали число ядрышек, ИНК и ЭНК включений. Содержание ядрышек и аргентаффинных включений определяли в 50 клетках в каждом случае, выражая их в абсолютных значениях на 1 клетку. Представительство клеток 1 и 2 типов выражали в процентах от общего числа изученных клеток.

Лапароскопию проводили с использованием оборудования Karl Storz (Германия). После наложения пневмоперитонеума осматривали органы малого таза, отмечали наличие и степень выраженности спаечного процесса, локализацию и количество очагов эндометриоза. Стадию эндометриоза яичников оценивали по классификации Л. В. Адамян [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 19. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (*англ.* Mean, M) и стандартную ошибку среднего (m). Для проверки гипотезы о соответствии распределения признаков нормальному закону применялся критерий Шапиро — Уилка. Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми группами применяли критерий Манна — Уитни. При анализе категориальных (номинальных) признаков указывали абсолютную и относительную частоту (%). При этом сравнение групп проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера (если доля ячеек таблиц сопряженности, в которых ожидаемая частота меньше 5, была больше 20 %). Для выявления взаимосвязи между количественными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты

Из 49 женщин с эндометриозом яичников, включенных в исследование, жалобы предъявляли 47 (90 %).

В группе 1 все женщины страдали бесплодием. Кроме этого, пациентки предъявляли жалобы на наличие тазовой боли. Дисменорею наблюдали у 4 пациенток (19 %), диспареунию — у 4 (19 %), хроническую тазовую боль — у 7 (35 %).

У женщин в группе 2 основной жалобой был болевой синдром. Дисменорею наблюдали у 16 пациенток (59,3 %) ($p = 0,008$), диспареунию — у 5 (18,5 %) ($p = 0,581$), хроническую тазовую боль — у 18 (66,7 %) ($p = 0,031$). Обильное менструальное кровотечение отмечали 4 женщины (19 %) в группе 1, 7 пациенток (25,9 %) — в группе 2 ($p = 0,73$).

Возраст менархе составил ($13,24 \pm 0,23$) и ($13,07 \pm 0,24$) года в группах 1 и 2 соответственно; продолжительность менструального цикла — ($28,57 \pm 0,19$) и ($28,19 \pm 0,42$) дня; длительность менструации — ($5,00 \pm 0,22$) и ($4,85 \pm 0,26$) дня.

Начало половой жизни женщины обеих групп отметили в возрасте ($18,00 \pm 0,25$) года.

Перенесенные гинекологические заболевания у женщин с эндометриозом яичников представлены на рис. 1.

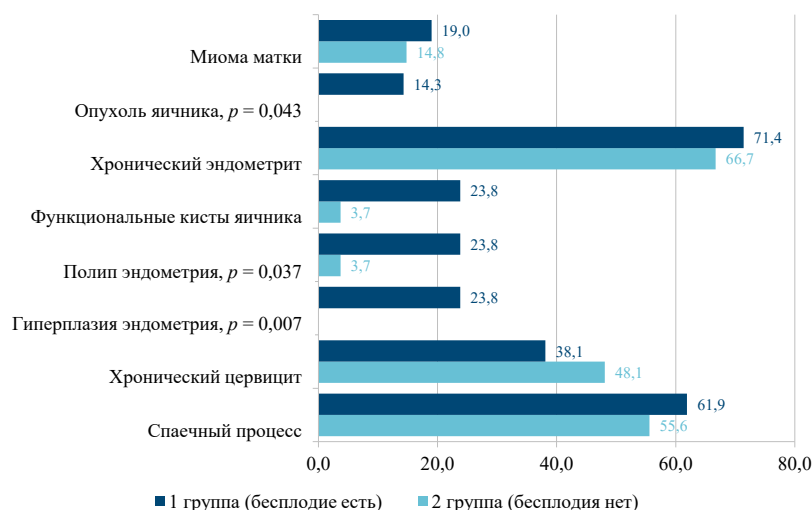


Рис. 1. Особенности гинекологического анамнеза женщин с эндометриозом яичников

По данным гинекологического анамнеза установлено, что у пациенток с эндометриозом яичников в обеих группах среди перенесенной гинекологической патологии преобладали цервицит и хронический эндометрит. У пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием чаще встречалась в анамнезе патология эндометрия (гиперплазия или полипы эндометрия, хронический эндометрит) и опухоли яичников.

Соматические заболевания были у 47 женщин с эндометриозом яичников: аллергия бытовая и лекарственная — 4 (19,4%) и 8 (29,6%) в группах 1 и 2 соответственно, хроническая железодефицитная анемия — 5 (23,8%) и 7 (25,9%), патология мочевыводящих путей — 2 (9,5%) и 6 (22,2%), сердечно-сосудистые заболевания — 3 (14,3%) и 2 (7,7%). Обращает на себя внимание большое число заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациенток обеих групп: 13 (61,9%) и 18 (66,7%) соответственно. Гипотиреоз (2 (9,5%)) и мигрень (1 (4,8%)) отметили только пациентки с бесплодием.

Среди женщин, страдающих бесплодием, 7 пациенток (31,8%) были с I стадией эндометриоза яичников, 11 (50%) — со II стадией, 4 (18,2%) — с III стадией. Среди женщин группы 2 с I стадией пациенток не было, со II стадией — 17 (62,7%), с III стадией — 10 (37,9%).

Уровень 6-COMT мочи у женщин с бесплодием и без него при разных стадиях эндометриоза яичников представлен на рис. 2.

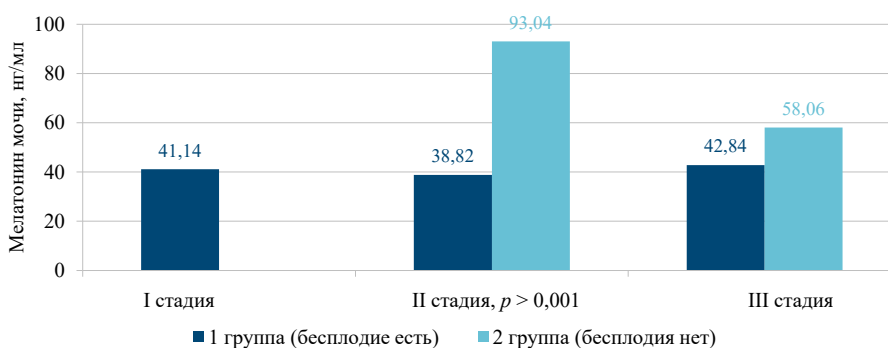


Рис. 2. Уровень 6-COMT у женщин с бесплодием и без него при разных стадиях эндометриоза яичников

В результате исследования выявлено, что уровень 6-COMT мочи у пациенток с I стадией эндометриоза яичников составил $(41,14 \pm 1,80)$ нг/мл. При II и III стадиях эндометриоза яичников уровень 6-COMT был ниже у женщин с бесплодием, чем у женщин без него: II стадия — $(38,82 \pm 1,49)$ нг/мл и $(93,04 \pm 3,64)$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$), III стадия — $(42,84 \pm 1,85)$ нг/мл и $(58,06 \pm 1,65)$ нг/мл соответственно ($p = 0,340$).

Показатели активности ядрышковых организаторов у пациенток с эндометриозом яичников в сочетании с бесплодием и без него представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели активности районов ядрышковых организаторов в эпителиальных клетках ЭГ, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ у женщин с бесплодием и без него, $M \pm m$

Показатель	1 группа (есть бесплодие), $n = 22$	2 группа (нет бесплодия), $n = 27$	Значимость, p
Эпителиоциты			
Количество ядрышек	$1,850 \pm 0,032$	$1,790 \pm 0,026$	0,165
ИНК	$3,320 \pm 0,059$	$3,330 \pm 0,050$	0,992
ЭНК	$0,270 \pm 0,024$	$0,440 \pm 0,028$	$<0,001^*$
ИНК + ЭНК	$3,580 \pm 0,024$	$3,750 \pm 0,061$	0,118
Фибробласты соединительной ткани			
Количество ядрышек	$1,720 \pm 0,025$	$1,800 \pm 0,022$	0,030*
ИНК	$2,700 \pm 0,046$	$3,010 \pm 0,046$	$<0,001^*$
ЭНК	$0,380 \pm 0,025$	$0,360 \pm 0,020$	0,438
ИНК + ЭНК	$3,040 \pm 0,058$	$3,440 \pm 0,056$	$<0,001^*$
Гистиоциты			
Количество ядрышек	$1,370 \pm 0,017$	$1,310 \pm 0,011$	0,001*
ИНК	$2,150 \pm 0,037$	$1,880 \pm 0,028$	$<0,001^*$
ЭНК	$0,410 \pm 0,022$	$0,350 \pm 0,018$	0,530
ИНК + ЭНК	$2,560 \pm 0,046$	$2,230 \pm 0,037$	$<0,001^*$

Примечание: p — критерий Манна — Уитни.

При исследовании активности районов ядрышковых организаторов в эпителиоцитах ЭГ яичников количество ядрышек значительно не отличалось у женщин с бесплодием и без него ($p = 0,165$). У 18 пациенток (82 %) группы 1 выявлены только аргентаффиновые включения внутри ядрышек или диффузно окрашенные ядрышки, характеризующие низкую активность рибосомального синтеза (клетки 1 типа — ИНК); у 4 женщин (18 %) присутствовали не только целиком прокрашенные ядрышки и ИНК включения, но и ЭНК аргентаффиновые включения, характеризующие высокую активность рибосомального синтеза (клетки 2 типа — ЭНК). У пациенток группы 2 в 20 случаях (72,8 %) выявлены только клетки 1 типа и в 7 (27,2 %) — клетки 2 типа. В обеих группах в эпителиоцитах ЭГ яичников преобладали клетки 1 типа. ЭНК включений (клеток 2 типа) было больше у пациенток группы 2 ($p < 0,001$), что характеризует активный рибосомальный синтез.

При исследовании фибробластов стромы ЭГ у пациенток группы 1 в 16 случаях (74,9 %) выявлены только клетки 1 типа и в 6 (25,1 %) — клетки 2 типа. У пациенток группы 2 в 21 случае (76,5 %) выявлены только клетки 1 типа, у 6 (23,5 %) — 2 типа. В фибробластах у пациенток с бесплодием было достоверно меньше количество ядрышек ($p = 0,030$), ИНК включений ($p < 0,001$), ИНК + ЭНК включений ($p < 0,001$) в сравнении с пациентками без бесплодия.

При исследовании гистиоцитов стромы ЭГ у пациенток группы 1 в 15 случаях (67,3 %) выявлены только клетки 1 типа и в 7 (32,7 %) — клетки 2 типа. У пациенток группы 2 в 18 случаях (67,5 %) выявлены только клетки 1 типа, в 9 (32,5 %) — клетки 2 типа. У пациенток с бесплодием количество ядрышек ($p = 0,001$), ИНК аргентаффиновых включений ($p < 0,001$), ИНК + ЭНК включений ($p < 0,001$) в гистиоцитах стромы было значительно больше, чем у женщин без бесплодия.

Активность районов ядрышковых организаторов у пациенток с бесплодием и без него представлена на рис. 3.

Анализ активности районов ядрышковых организаторов продолжен у женщин с бесплодием и без него при разных стадиях эндометриоза яичников.

Все пациентки с I стадией эндометриоза яичников, среди которых проводили исследование, страдали бесплодием, и сравнительный анализ не проводился. Среди них эпителиоциты 1 типа (ИНК) были в 5 случаях (78,7 %), 2 типа (ЭНК) — в 2 (21,3 %). При II стадии у женщин с бесплодием клетки 1 типа были в 10 случаях (88 %), 2 типа — в 1 (12 %). У женщин, не страдающих бесплодием, клетки 1 типа на-

блюдали в 13 случаях (77,4 %), клетки 2 типа — в 4 (22,6 %) ($p < 0,001$). При III стадии у женщин с бесплодием клетки 1 типа были выявлены в 3 случаях (75,3 %), клетки 2 типа — в 1 (24,7 %). У женщин, не страдающих бесплодием, клетки 1 типа — в 7 случаях (65,6 %), 2 типа — в 3 (34,5 %) ($p = 0,027$).

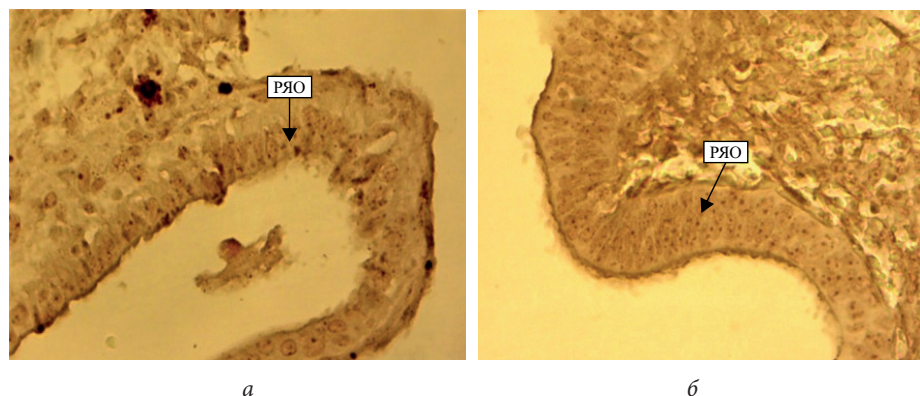


Рис. 3. Активность районов ядрышковых организатор (РЯО) у пациенток с ЭГ яичников с бесплодием и без него. Аргентаффинная реакция с 50 % коллоидным раствором азотнокислого серебра. $\times 1000$:

a — группа 1 (есть бесплодие); *б* — группа 2 (нет бесплодия)

Результаты исследования активности районов ядрышковых организаторов в эпителиоцитах ЭГ яичников, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ при разных стадиях эндометриоза яичников у женщин с бесплодием и без него представлены в табл. 2.

Таблица 2

Активность районов ядрышковых организаторов в эпителиоцитах ЭК, фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ при разных стадиях эндометриоза яичников у женщин с бесплодием и без него, ед.

Показатель	I стадия		II стадия		III стадия		Значимость, <i>p</i>
	Есть бесплодие, <i>n</i> = 7	Нет бесплодия, <i>n</i> = 0	Есть бесплодие, <i>n</i> = 11	Нет бесплодия, <i>n</i> = 17	Есть бесплодие, <i>n</i> = 4	Нет бесплодия, <i>n</i> = 10	
Эпителиоциты							
Ядрышки	1,890±0,054	—	1,790±0,049	1,77±0,03	1,910±0,072	1,830±0,041	$p_{II-III}^* = 0,136$ $p_{I-II}^{**} = 0,122$ $p_{II-III}^{***} = 0,176$ $p_{I-III}^{***} = 0,955$
	—		$p^{***} = 0,695$		$p^{***} = 0,456$		
ИНК	3,28±0,09	—	3,07±0,09	3,06±0,06	3,86±0,11	3,760±0,084	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} = 0,040$ $p_{II-III}^{***} < 0,001$ $p_{I-III}^{***} < 0,001$
	—		$p^{***} = 0,857$		$p^{***} = 0,225$		
ЭНК	0,280±0,039	—	0,22±0,04	0,280±0,023	0,35±0,060	0,700±0,061	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} = 0,007$ $p_{II-III}^{***} = 0,001$ $p_{I-III}^{***} = 0,416$
	—		$p^{***} < 0,001$		$p^{***} = 0,007$		
ИНК + ЭНК	3,560±0,105	—	3,280±0,111	3,340±0,068	4,210±0,128	4,430±0,107	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} = 0,003$ $p_{II-III}^{***} < 0,001$ $p_{I-III}^{***} < 0,001$
	—		$p^{***} = 0,177$		$p^{***} = 0,702$		

Продолжение табл. 2

Показатель	I стадия		II стадия		III стадия		Значимость, <i>p</i>
	Есть бесплодие, <i>n</i> = 7	Нет бесплодия, <i>n</i> = 0	Есть бесплодие, <i>n</i> = 11	Нет бесплодия, <i>n</i> = 17	Есть бесплодие, <i>n</i> = 4	Нет бесплодия, <i>n</i> = 10	
Фибробласты стромы							
Ядрышки	1,57±0,04	—	1,87±0,05	1,93±0,03	1,82±0,06	1,79±0,04	$p_{II-III}^* = 0,868$ $p_{I-II}^{**} < 0,001$ $p_{II-III}^{**} = 0,387$ $p_{I-III}^{**} = 0,008$
	—		$p^{***} = 0,828$		$p^{***} = 0,351$		
ИНК	2,45±0,09	—	2,79±0,07	3,42±0,07	2,96±0,14	2,79±0,06	$p_{II-III}^* = 0,538$ $p_{I-II}^{**} = 0,009$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p^{***} < 0,001$		$p^{***} = 0,436$		
ЭНК	0,26±0,03	—	0,300±0,036	0,39±0,03	0,56±0,06	0,300±0,033	$p_{II-III}^* = 0,833$ $p_{I-II}^{**} = 0,022$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p^{***} = 0,376$		$p^{***} < 0,001$		
ИНК + ЭНК	2,700±0,109	—	3,07±0,09	3,79±0,09	3,52±0,17	3,08±0,08	$p_{II-III}^* = 0,644$ $p_{I-II}^{**} = 0,037$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p^{***} < 0,001$		$p^{***} = 0,003$		
Гистиоциты стромы							
Ядрышки	1,37±0,03	—	1,49±0,04	1,25±0,01	1,41±0,03	1,47±0,04	$p_{II-III}^* = 0,644$ $p_{I-II}^{**} = 0,037$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p = 0,008$		$p = 0,819$		
ИНК	2,33±0,08	—	2,70±0,08	1,57±0,02	2,04±0,06	2,65±0,08	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} < 0,001$ $p_{II-III}^{**} = 0,259$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p < 0,001$		$p = 0,021$		
ЭНК	0,16±0,02	—	0,54±0,06	0,33±0,01	0,47±0,05	0,49±0,05	$p_{II-III}^* = 0,044$ $p_{I-II}^{**} = 0,228$ $p_{II-III}^{**} < 0,001$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p = 0,801$		$p < 0,001$		
ИНК + ЭНК	2,49±0,09	—	3,25±0,11	1,9±0,031	2,51±0,09	3,13±0,10	$p_{II-III}^* < 0,001$ $p_{I-II}^{**} < 0,001$ $p_{II-III}^{**} = 0,266$ $p_{I-III}^{**} < 0,001$
	—		$p < 0,001$		$p = 0,009$		

Примечания: p — критерий Манна — Уитни; * — сравнение между стадиями при отсутствии бесплодия; ** — сравнение между стадиями при бесплодии; *** — сравнение внутри стадии при наличии и отсутствии бесплодия.

В эпителиоцитах ЭГ количество ядрышек, ИНК и ИНК + ЭНК у женщин с бесплодием и без него достоверно не отличалось при II и III стадиях эндометриоза яичников. Количество ЭНК было значительно снижено у женщин с бесплодием при II ($p < 0,001$) и III ($p = 0,007$) стадиях. При сравнении между стадиями выявлено, что количество ядрышек не отличалось при разных стадиях эндометриоза яичников как у женщин с бесплодием, так и без него. При наличии бесплодия было повышено количества ИНК ($p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$), ЭНК ($p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} = 0,416$), ИНК + ЭНК ($p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$)

при III стадии. Минимальные значения были при II стадии (ИНК — $p_{I-II} = 0,040$, ЭНК — $p_{I-II} = 0,007$, ИНК + ЭНК — $p_{I-II} = 0,003$). При отсутствии бесплодия количество ИНК ($p < 0,001$), ЭНК ($p < 0,001$), ИНК + ЭНК ($p < 0,001$) было выше также при III стадии эндометриоза яичников.

В фибробластах стромы ЭГ количество ядрышек, как и в эпителиоцитах, не отличалось при разных стадиях у женщин с бесплодием и без него. У женщин с бесплодием, при сравнении с показателями у женщин без него, при II стадии были достоверно снижены ИНК ($p < 0,001$) и ИНК + ЭНК ($p < 0,001$), а при III стадии значительно повышены ЭНК ($p < 0,001$) и ИНК + ЭНК ($p = 0,003$). При сравнении между стадиями установлено, что количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК при наличии бесплодия было значительно выше при III стадии в сравнении с I и II. Минимальные значения наблюдались при I стадии эндометриоза яичников. При отсутствии бесплодия достоверных различий между II и III стадиями не получено.

В гистиоцитах стромы ЭГ у женщин с бесплодием, в сравнении с результатами у женщин без него, при II стадии наблюдалось наиболее высокое количество ядрышек ($p = 0,008$), повышение количества ИНК ($p < 0,001$), ИНК + ЭНК ($p < 0,001$), при III стадии — снижение ИНК ($p = 0,021$), ЭНК ($p < 0,001$), ИНК + ЭНК ($p = 0,009$). При сравнении между стадиями установлено: у женщин с бесплодием при II стадии количество ядрышек ($p_{I-II} = 0,037$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$), ЭНК ($p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$) было значительно выше, чем при I и III стадиях; количество ИНК ($p_{I-II} < 0,001$, $p_{II-III} = 0,259$, $p_{I-III} < 0,001$), ИНК + ЭНК ($p_{I-II} < 0,001$, $p_{II-III} = 0,259$, $p_{I-III} < 0,001$) статистически значимо не отличалось при II и III стадиях, но было больше, чем при I стадии эндометриоза яичников. При отсутствии бесплодия количество ИНК ($p < 0,001$), ЭНК ($p = 0,044$), ИНК + ЭНК ($p < 0,001$) было значительно больше при III стадии эндометриоза яичников в сравнении со II.

В ходе исследования изучены корреляции между 6-COMT мочи и активностью районов ядрышковых организаторов у женщин с ЭГ яичников.

При наличии бесплодия у женщин с эндометриозом яичников 6-COMT мочи имел положительную слабую связь с ИНК ($r = 0,289$, $p < 0,001$) и положительную умеренную связь с ИНК + ЭНК ($r = 0,301$, $p < 0,001$) фибробластов стромы ЭГ.

При отсутствии бесплодия у женщин с эндометриозом яичников 6-COMT мочи имел отрицательные слабые связи со всеми показателями рибосомального синтеза в фибробластах стромы ЭГ.

У женщин с бесплодием выявлена только одна слабая положительная корреляция между 6-COMT мочи и ядрышками гистиоцитов (ядрышки $r = 0,188$, $p < 0,001$).

У женщин без бесплодия выявлены положительные слабые корреляции со всеми показателями рибосомального синтеза в гистиоцитах стромы ЭГ.

Для оценки влияния на репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом яичников показателей активности районов ядрышковых организаторов, а также уровня 6-COMT мочи проведена множественная логистическая регрессия с помощью программы статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 19.0 (табл. 3).

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа

Показатели	Коэффициенты регрессии, β	Стандартная ошибка	Значимость	ОШ	95 % ДИ для ОШ	
					Нижняя	Верхняя
ЭНК (эпителиоциты) (x_1)	-0,475	0,075	0,000	0,622	0,537	0,720
Мелатонин (x_2)	-0,013	0,001	0,000	0,987	0,984	0,990
ИНК (фибробласты) (x_3)	-0,212	0,035	0,000	0,809	0,756	0,867
Тип клеток (фибробласты) (x_4): 0 — первый тип клеток; 1 — второй тип клеток	0,312	0,129	0,016	1,367	1,061	1,760
Ядрышки (гистиоциты) (x_5)	-0,341	0,121	0,005	0,711	0,561	0,902
ИНК (гистиоциты) (x_6)	0,426	0,056	0,000	1,531	1,372	1,709
Тип клеток (гистиоциты) (x_7): 0 — первый тип клеток; 1 — второй тип клеток	-0,277	0,119	0,020	0,758	0,601	0,957
Константа	0,591	0,188	0,002	1,807	—	—

Примечания: ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; χ^2 — 259,45, $p < 0,001$; критерий согласия Хосмера — Лемешева $p = 0,347$, чувствительность — 66,2 %, специфичность — 62,5 %, процент правильно классифицированных — 64 %; пороговое значение: $P \geq 0,4$, площадь под кривой (англ. Area Under Curve, AUC) — 0,717 (0,693;0,741).

Рассчитанные в процессе регрессионного анализа коэффициенты В для статистически значимых предикторов, позволяют составить уравнение расчета вероятности развития бесплодия (P):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,591 - 0,475x_1 - 0,013x_2 - 0,212x_3 + 0,312x_4 - 0,341x_5 + 0,426x_6 - 0,277x_7)}}$$

где x_1 — количество ЭНК в эпителиоцитах ЭГ; x_2 — уровень 6-СОМТ мочи; x_3 — количество ИНК в фибробластах стромы ЭГ; x_4 — тип клеток фибробластов стромы ЭГ; x_5 — количество ядрышек в гистиоцитах стромы ЭГ; x_6 — количество ИНК в гистиоцитах стромы ЭГ; x_7 — тип клеток гистиоцитов стромы ЭГ; 0 — первый тип клеток; 1 — второй тип клеток.

Подставляя в уравнение значения переменных x_1 – x_7 для конкретной пациентки, можно рассчитать вероятность развития бесплодия.

Если $P \geq 0,4$, то с чувствительностью 66,2 % и специфичностью 62,5 % прогнозируется развитие бесплодия. Под чувствительностью в нашем случае подразумевается доля правильно классифицированных пациенток с бесплодием, под специфичностью — доля пациенток без бесплодия, правильно идентифицированных моделью. Для оценки качества модели используется площадь под ROC-кривой¹ (AUC). Значение равное 0,717 говорит о хорошем качестве модели.

Обсуждение

Известно, что гормон мелатонин влияет на множество биологических процессов в организме человека. Он участвует в созревании и развитии полового аппарата, пигментном обмене, работе иммунной системы, регуляции настроения и сна, пролиферации и дифференцировке клеток, является одним из самых мощных антиоксидантов в организме, модулирует иммунный ответ, стимулируя выработку цитокинов и интерферона, усиливая цитотоксическую функцию НК-клеток² [2, 3, 15, 31, 32]. В настоящее время мелатонин относят к основному паракринному сигнальному фактору для локальной координации клеточных функций и межклеточных связей [2, 3, 32]. Исследования мелатонина при эндометриозе немногочисленные, результаты противоречивые. Роль мелатонина в репродукции начали изучать недавно. Доказано, что мелатонин оказывает антигонадотропное действие, регулирует секрецию эстрогенов яичниками [2–4]. При дисфункции половой системы нарушается нормальная секреция мелатонина и при изменении секреции этого гормона происходят нарушения в репродуктивной системе [4, 15–23]. В нашем исследовании установлено, что значительно более низкий уровень мелатонина был у женщин с эндометриозом яичников, страдающих бесплодием. По данным литературы, концентрация мелатонина у женщин с эндометриозом зависит от стадии заболевания [33]. В исследовании М. И. Ярмолинской и др. выявлены наиболее низкие значения мелатонина при I стадии наружного генитального эндометриоза [4]. Результаты проведенного исследования показали наиболее низкие значения 6-СОМТ в утренней порции мочи при I стадии эндометриоза яичников в сравнении со II и III. Полученные результаты подтверждают исследования К. В. Слесаревой и др., которые выявили, что уровень 6-СОМТ в моче у пациенток с I–II стадиями НГЭ ниже по сравнению с его уровнем у пациенток контрольной группы [33]. При II и III стадиях уровень 6-СОМТ был ниже у женщин с бесплодием, чем у женщин без него.

Исследование активности районов ядрышковых организаторов у женщин с эндометриозом яичников мы проводили, исходя из доказанной взаимосвязи между экспрессией аргентаффиновых белков зон ядрышковых организаторов и пролиферативной активностью клеток, основой которой является участие белков этого класса в механизмах контроля вступления клеток в цикл и регуляции скорости прохождения фаз клеточного цикла [15]. У женщин с бесплодием, в сравнении женщинами без него, в эпителиоцитах ЭГ яичников, а также фибробластах стромы ЭГ наблюдалась низкая активность рибосомального синтеза. Однако в гистиоцитах стромы ЭГ количество ядрышек, ИНК аргентоффиновых включений, ИНК + ЭНК включений было значительно больше у женщин с бесплодием, чем у женщин без него. Эти данные характеризуют активный воспалительный процесс в соединительной ткани у женщин с бесплодием.

По данным нашего исследования при разных стадиях эндометриоза яичников в эпителиоцитах ЭГ не установлены статистически значимые различия количества ядрышек как у женщин с бесплодием, так и без него. Активность рибосомального синтеза (количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК) при наличии и отсутствии бесплодия была наиболее высокой при III стадии.

¹ ROC — рабочая характеристика приемника (англ. Receiver Operating Characteristic).

² НК — естественные киллеры (англ. Natural Killer).

В фибробластах стромы ЭГ яичника количество ядрышек, как и в эпителиоцитах ЭГ, не отличалось при разных стадиях у женщин с бесплодием и без него, однако активность рибосомального синтеза (количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК) была значительно выше у женщин с бесплодием при III стадии в сравнении с I и II. При отсутствии бесплодия достоверных различий между стадиями не получено.

В гистиоцитах стромы ЭГ у женщин с бесплодием при II стадии наблюдалась более высокая активность рибосомального синтеза (количество ядрышек, ИНК, ИНК + ЭНК) в сравнении с результатами у женщин без него. Кроме этого, у женщин с бесплодием при II и III стадиях количество ядрышек ЭНК было значительно выше, чем при I. При отсутствии бесплодия количество ИНК, ЭНК, ИНК + ЭНК было больше при III стадии эндометриоза яичников в сравнении со II. Таким образом, активность рибосомального синтеза возрастает при III стадии эндометриоза яичников, при этом в гистиоцитах при бесплодии она возрастает уже со II стадии.

При корреляционном анализе у женщин с эндометриозом яичников и бесплодием в фибробластах стромы ЭГ выявлена положительная слабая связь 6-СОМТ мочи с ИНК и положительная умеренная связь с ИНК + ЭНК. При отсутствии бесплодия у женщин с эндометриозом яичников 6-СОМТ мочи имел отрицательные слабые связи с активностью рибосомального синтеза. Наибольшее количество корреляций между 6-СОМТ мочи и показателями рибосомального синтеза выявлено при III стадии эндометриоза яичников. При III стадии, как и при I, мелатонин усиливает рибосомальный синтез преимущественно в фибробластах и гистиоцитах стромы ЭГ. Полученные результаты, возможно, отражают иммуномодулирующий эффект мелатонина, который выражается в усилении функциональной активности соединительнотканых гистиоцитов и фибробластов. При наличии бесплодия активация гистиоцитов стромы ЭГ начинается с ранних стадий эндометриоза яичников, а при III стадии повышение функциональной активности эпителиоцитов ЭГ, а также фибробластов и гистиоцитов стромы ЭГ установлено независимо от наличия бесплодия.

Заключение

С помощью математического анализа определены наиболее важные показатели, влияющие на репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом яичников (активность районов ядрышковых органоидов, уровень 6-СОМТ мочи).

Рассчитанные в процессе регрессионного анализа коэффициенты для указанных предикторов позволяют составить модель для расчета индивидуально репродуктивного прогноза у женщин с эндометриозом яичников и оптимизировать тактику ведения этих пациенток. Бесплодие является одним из наиболее частых проявлений генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, в связи с этим рассматривается и как социально значимая проблема. Дальнейшее изучение особенностей рибосомального синтеза и уровня мелатонина у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием представляет научный и практический интерес.

Список источников | References

1. Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. *Endometriosis: A guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: Medicine ; 2006. 416 p. (In Russ.).
2. Konovalov SS, Polyakova VO, Drobintseva AO, Kvetnoy IM, Kvetnaya TV, Lin'kova NS. Melatonin: The possibility to analyze the marker of age-related pathology in buccal epithelium and urine. *Clinical Medicine*. 2017;95(2):136–139. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yjxxuz>.
3. Arushanyan EB. Participation of the epiphysis in brain activity. In: Chibisov SM, Rapoport SI, Blagonravov ML (eds.). *Chronobiology and chronomedicine*. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2018. P. 240–278. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yrfbmt>.
4. Yarmolinskaya MI, Tkhasaplizheva SS, Molotkov AS, Tkachenko NN, Borodina VL, Andreyeva NY, et al. Genital endometriosis and melatonin: A role in the pathogenesis and its possible use in the treatment of the disease. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):51–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>.
5. Cetinkaya N, Attar R, Yildirim G, Ficicioglu C, Ozkan F, Yilmaz B, et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;291(3):591–598. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3466-3>.
6. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi SM. Melatonin and respiratory diseases: A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017;17(4):467–488. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026616666160824120338>.

7. D'Angelo G, Chimenz R, Reiter RJ, Gitto E. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases. *Antioxidants*. 2020;9(6):477. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9060477>.
8. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(Suppl 1):S54–S65. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>.
9. Andersen LP. The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Danish Medical Journal*. 2016;63(10):B5289. PMID: 27697139.
10. Wei D, Li Y, Che M, Li C, Wu Q, Sun C. Melatonin relieves hepatic lipid dysmetabolism caused by aging via modifying the secondary bile acid pattern of gut microbes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(10):527. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04412-0>.
11. Arushanian EB, Naumov SS. A wide range of pharmacological properties of melatonin. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):103–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF191103-106>.
12. Jiang Y, Shen M, Chen Y, Wei Y, Tao J, Liu H. Melatonin represses mitophagy to protect mouse granulosa cells from oxidative damage. *Biomolecules*. 2021;11(7):968. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11070968>.
13. Kaminskaya OV, Arushanyan EB, Elbekyan KS, Beyer EV. Morphological evidence of the antistress effect of melatonin. In: *Psychophysiology and psychoneuroendocrinology*. Stavropol: NCFU Publishing House; 2022. P. 166–169. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/bnmbff>.
14. Mihanfar A, Yousefi B, Azizzadeh B, Majidinia M. Interactions of melatonin with various signaling pathways: Implications for cancer therapy. *Cancer Cell International*. 2022;22(1):420. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02825-2>.
15. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;144:112001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>.
16. Cosme P, Rodríguez AB, Garrido M, Espino J. Coping with oxidative stress in reproductive pathophysiology and assisted reproduction: Melatonin as an emerging therapeutical tool. *Antioxidants*. 2022;12(1):86. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12010086>.
17. Zhai B, Li X, Zhao Z, Cao Y, Liu X, Liu Z, et al. Melatonin protects the apoptosis of sheep granulosa cells by suppressing oxidative stress via MAP3K8 and FOS pathway. *Genes*. 2023;14(5):1067. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14051067>.
18. Xu G, Dong Y, Wang Z, Ding H, Wang J, Zhao J, et al. Melatonin attenuates oxidative stress-induced apoptosis of bovine ovarian granulosa cells by promoting mitophagy via SIRT1/FoxO1 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12854. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241612854>.
19. Zhang J, Li F, Zhang X, Xie T, Qin H, Lv J, et al. Melatonin improves turbot oocyte meiotic maturation and antioxidant capacity, inhibits apoptosis-related genes mRNAs in vitro. *Antioxidants*. 2023;12(7):1389. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071389>.
20. Takahashi T, Ogiwara K. Roles of melatonin in the teleost ovary: A review of the current status. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2021;254:110907. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.110907>.
21. Dragojevic Dikic S, Jovanovic AM, Dikic S, Jovanovic T, Jurisic A, Dobrosavljevic A. Melatonin: A “Higgs boson” in human reproduction. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(2):92–101. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.978851>.
22. Liu Y, Zhu X, Wu C, Lang Y, Zhao W, Li Y. Melatonin protects against ovarian damage by inhibiting autophagy in granulosa cells in rats. *Clinics*. 2022;77:100119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100119>.
23. Yang D, Mu Y, Wang J, Zou W, Zou H, Yang H, et al. Melatonin enhances the developmental potential of immature oocytes from older reproductive-aged women by improving mitochondrial function. *Heliyon*. 2023;9(9):e19366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19366>.
24. Herrington C, McGee J (eds.). *Molekulyarnaya klinicheskaya diagnostika. Metody*. Moscow: Mir Publ.; 1999. 560 p. (In Russ.).
25. Kurenkov EL, Igenbaeva EV, Uzlova TV. Activity of nucleolar organizers in endometrial glandular and surface epithelial cells in patients with external genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):45–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67645-49>.
26. Sharifi M, Rajabpoor Nikoo N, Badehnoosh B, Shafabakhsh R, Asemi R, Reiter RJ, et al. Therapeutic effects of melatonin on endometriosis, targeting molecular pathways: Current knowledge and future perspective. *Pathology — Research and Practice*. 2023;243:154368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154368>.
27. Söderman L, Böttiger Y, Edlund M, Järnbert-Pettersson H, Marions L. Adjuvant use of melatonin for pain management in endometriosis-associated pelvic pain — A randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286182. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286182>.
28. Li Y, Hung SW, Zhang R, Man GCW, Zhang T, Chung JPW, et al. Melatonin in endometriosis: Mechanistic understanding and clinical insight. *Nutrients*. 2022;14(19):4087. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14194087>.
29. Raikhlin NT, Bukaeva IA, Karseladze AI. The value of argyrophilic proteins b23/nucleophosmin and c23/nucleolin in the assessment of proliferative activity and invasive properties in prostate cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2017;28(1–2):53–58. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xndihr>.
30. Ellinidi VN, Anikeeva NV. *Practical immunohistochemistry: Theory and practice*. Saint Petersburg; 2011. 42 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qmdcpb>.

31. Lee SI, Nishi T, Takahashi M, Higuchi S. Effects of 2-hour nighttime nap on melatonin concentration and alertness during 12-hour simulated night work. *Industrial Health*. 2021;59(6):393–402. DOI: <https://doi.org/10.2486/indhealth.2020-0245>.
32. Arushanian EB, Schetinin EV. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016;60(1):79–88. (In Russ.).
33. Slesareva KV, Ermolova NV, Linde VA, Kolesnikova LV, Tomay LR. On the issue of the pathogenesis of external genital endometriosis. *Journal of Basic Medicine and Biology*. 2013;1:18–22. (In Russ.).

Информация об авторах

Мария Станиславовна Качурина — акушер-гинеколог Клиники, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: masha.kachurina@mail.ru

Лариса Фоатовна Зайнетдинова — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: sea-gull6@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-843X>

Евгений Леонидович Куренков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и оперативной хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: kurenkovel@chelsma.ru

Борис Иванович Медведев — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: sea-gull6@yandex.ru

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

Лариса Фёдоровна Телешева — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: teleshevalarisa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

Анна Юрьевна Канайкина — акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия.
E-mail: kanaikinaayu@mail.ru

Information about the authors

Maria S. Kachurina — Obstetrician-Gynecologist of the Clinic, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: masha.kachurina@mail.ru

Larisa F. Zainetdinova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: sea-gull6@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-843X>

Yevgeny L. Kurenkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Anatomy and Operative Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: kurenkovel@chelsma.ru

Boris I. Medvedev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: sea-gull6@yandex.ru

Tatyana 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

Larisa F. Telesheva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: teleshevalarisa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

Anna Yu. Kanaykina — Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: kanaikinaayu@mail.ru

Рукопись получена: 20.09.2023. Одобрена после рецензирования: 22.03.2024. Принята к публикации: 01.04.2024.

Received: 20.09.2023. Revised: 22.03.2024. Accepted: 01.04.2024.

УДК 616.62-089.87-06

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.54>

<https://elibrary.ru/JJPVIG>



Робот-ассистированная радикальная цистэктомия как современный метод персонифицированного лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Валентин Николаевич Павлов, Марат Фаязович Урманцев[✉], Марат Радикович Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

✉ urmantsev85@mail.ru

Аннотация

Введение. Радикальная цистэктомия (РЦ) является «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Робот-ассистированная РЦ (РАРЦ) в сочетании с методами клеточной диагностики может выступать безопасным и эффективным способом лечения МИРМП.

Цель исследования — анализ собственного опыта применения РАРЦ с интраоперационной флуоресценцией индоцианином зеленым (ICG) и послеоперационным определением уровней опухолевых макрофагов при лечении пациентов с МИРМП.

Материалы и методы. В Клинике Башкирского государственного медицинского университета проведено исследование с участием 202 пациентов после РАРЦ по поводу МИРМП. 30 пациентам выполнялась интраоперационная ICG-флуоресценция. У всех пациентов определялись уровни опухолевых макрофагов в удаленных макропрепаратах. В послеоперационном периоде проводился анализ выживаемости.

Результаты. Чувствительность метода ICG-флуоресценции составила 94,4%, а специфичность — 83,3%. Высокие уровни экспрессии маркеров макрофагов CD68 и CD163 статистически значимо преобладают в группе со стадией cN+ (по клинической TNM-классификации — имеются признаки поражения) ($p = 0,027$ и $p = 0,018$ соответственно). У всех пациентов с высокими уровнями CD68 и CD163 наблюдали ICG-флуоресценцию регионарных лимфатических узлов (100%). Зарегистрировано достоверное снижение выживаемости у пациентов с высокой патоморфологической стадией T (pT по классификации TNM) ($r = 0,952$, $p < 0,05$) и получены статистически достоверные показатели выживаемости для групп pT1–pT4 ($p < 0,05$ для общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости (ОВ, ОСВ, БРВ соответственно)).

Обсуждение. В мировой литературе появляется все больше исследований, доказывающих эффективность РАРЦ при лечении МИРМП. В сравнении с открытыми и лапароскопическими методиками демонстрируются лучшие хирургические и сопоставимые онкологические результаты.

Заключение. Результаты анализа собственного опыта РАРЦ свидетельствуют об эффективности данного метода лечения МИРМП. Использование ICG-флуоресценции и верификации опухолевых макрофагов позволяет оказывать персонифицированную помощь пациентам онкоурологического профиля.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, робот-ассистированная радикальная цистэктомия, ассоциированные с опухолью макрофаги, иммуногистохимическая диагностика

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 237-05 от 7 июня 2023 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Для цитирования: Павлов В. Н., Урманцев М. Ф., Бакеев М. Р. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия как современный метод персонифицированного лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 54–64. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.54>. EDN: <https://elibrary.ru/JJPVIG>.

Robot-Assistant Radical Cystectomy as a Modern Method of Personalized Treatment for Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer

Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev✉, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

✉ urmantsev85@mail.ru

Abstract

Introduction. Radical cystectomy (RC) is the “gold standard” treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Robot-assisted RC (RARC) can act as a safe and effective method of treating MIBC.

The aim of the study was to analyze our own experience with the use of RARC with intraoperative indocyanine green fluorescence (ICG) and postoperative determination of tumor macrophage levels in the treatment of patients with MIBC.

Materials and methods. A study was conducted at the Clinic of the Bashkir State Medical University with the participation of 202 patients after RARC. 30 patients underwent intraoperative ICG fluorescence testing. The levels of tumor macrophages in the removed macropreparations were determined in all patients. In the postoperative period, a survival analysis was performed.

Results. The sensitivity of the ICG fluorescence method was 94.4 %, and the specificity was 83.3 %. High levels of expression of macrophage markers CD68 and CD163 significantly predominate in the group with the cN+ stage (according to the clinical TNM classification, there are signs of damage) ($p = 0.027$ and $p = 0.018$, respectively). ICG fluorescence of regional lymph nodes (100 %) was observed in all patients with high CD68 and CD163 levels. A significant decrease in survival was recorded in patients with high pathomorphological stage T (pT according to the TNM classification) ($r = 0.952$, $p < 0.05$) and statistically significant survival rates were obtained for pT1–pT4 groups ($p < 0.05$ for overall, cancer-specific and recurrence-free survival (OS, CSS, RFS, respectively)).

Discussion. More and more studies are appearing in the world literature proving the effectiveness of RARC in the treatment of patients with MIBC. Compared with open and laparoscopic techniques, better surgical and comparable oncological results are demonstrated.

Conclusion. The results of the analysis of the RARC's own experience indicate the effectiveness of this method of treating MIBC. The use of ICG fluorescence and verification of tumor macrophages makes it possible to provide personalized care to oncurological patients.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, robot-assisted radical cystectomy, tumor-associated macrophages, immunohistochemical diagnosis

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

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethical Committee of the Bashkir State Medical University (protocol No. 237-05 dated 7 June 2023). All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

For citation: Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. Robot-assistant radical cystectomy as a modern method of personalized treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):54–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.54>. EDN: <https://elibrary.ru/JJPVIG>.

© Павлов В. Н., Урманцев М. Ф., Bakeev M. R., 2024

© Pavlov V. N., Urmantsev M. F., Bakeev M. R., 2024

Введение

По распространенности среди всех злокачественных новообразований рак мочевого пузыря (РМП) находится на 9-м месте по всему миру. Около 75 % случаев РМП диагностируют у лиц мужского пола [1]. В Европе стандартизированный по возрасту коэффициент заболеваемости РМП равняется 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин, а уровень смертности составляет 3,2 для мужчин и 0,9 для женщин (на 100 000) [2]. Также отмечается более высокий уровень заболеваемости у населения развитых стран [3], а в будущем

ождается увеличение заболеваемости среди лиц обоих полов [4]. В условиях современной высокотехнологичной медицины имеются все возможности для создания эффективных стратегий лечения онкоурологических заболеваний. Имеющиеся в настоящее время эпидемиологические показатели РМП свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к диагностике и лечению рассматриваемой патологии.

Во время первичной диагностики РМП в 70–75 % диагностируется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) (pTis–pT1¹), при котором морфологически опухоль локализуется в уротелии или собственной пластинке мочевого пузыря без инвазии детрузора [5]. В 25–30 % случаев РМП верифицируют мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) (pT2–pT4) [6]. На протяжении 5 лет после лечения НМИРМП в 50–70 % случаев будет возникать рецидив, а в 10–30 % случаев — прогрессирование до МИРМП с регионарным и отдаленным метастазированием [7]. При этом, согласно данным ряда исследований, 5-летняя выживаемость для МИРМП составляет около 50 % [8]. Стоит отметить, что поражение регионарных лимфатических узлов верифицируется у 25 % пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу МИРМП [9]. Текущие показатели прогноза РМП и высокие уровни диагностики поздних стадий делают обязательным совершенствование существующих методов лечения.

С 1960 г. радикальная цистэктомия (РЦ) является «золотым стандартом» лечения МИРМП, НМИРМП высокого риска, а также злокачественных новообразований малого таза, инфильтрирующих мочевой пузырь [9, 10]. С 2003 г. в крупных медицинских центрах по всему миру выполняются робот-ассистированные РЦ (РАРЦ) [11, 12]. За последние несколько лет закономерно увеличилось количество выполняемых РАРЦ [13]. В ряде крупных исследований демонстрировались преимущества роботизированной техники выполнения РЦ, что отразилось в снижении интраоперационной кровопотери, частоты гемотрансфузий, длительности послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта и ранней выписки из стационара [14–17].

Отдельного внимания заслуживают возможности современных технологий дополненной реальности и визуализации, которые интегрированы в эндовидеохирургические системы. Благодаря методам обработки и модификации интраоперационного изображения стало возможным фиксировать накопление специфических флуорофоров, что выступило важным подспорьем в выполнении целого ряда хирургических, урологических и онкологических вмешательств. С появлением технологии FireFly® (Intuitive Surgical Inc., Саннивейл, США) в роботизированной хирургической системе da Vinci® стали использоваться фармакологические агенты, способные к флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. В настоящее время применяется лимфо- и вазотропный препарат индоцианин зеленый (*англ.* Indocyanine Green, ICG). Уже имеются положительные результаты применения такой методики интраоперационной визуализации при ряде урологических и онкологических вмешательств, в т. ч. при РАРЦ [17, 18]. Перспективным направлением выступает определение интраоперационной флуоресценции лимфатических узлов малого таза с помощью ICG.

В настоящее время детально изучается клеточное микроокружение при солидных опухолях различных локализаций. Микроокружение опухоли (МО) — сложная гистологическая структура, включающая в себя атипические злокачественные клетки, строму и инфильтрирующие клетки иммунной системы. Среди иммунных клеток различают CD8⁺ Т-лимфоциты, NK-клетки², макрофаги, ассоциированные с опухолью (MAO), и регуляторные Т-клетки [19]. При этом самыми распространенными представителями МО выступают MAO [20]. Различают макрофаги, активированные классическим путем и оказывающие противоопухолевое действие (M1), и макрофаги, являющиеся альтернативно активированными с признаками проопухолевой активности (M2) [21]. В настоящее время ведутся научные работы, изучающие влияние MAO на возникновение и прогрессирование РМП. В аспекте комплексного лечения пациентов с МИРМП и определения дальнейшей тактики послеоперационной терапии РАРЦ выступает связующим звеном мультимодального подхода. Возможности безопасной и эффективной хирургии в совокупности с адекватной оценкой опухолевого процесса и биологических предикторов позволят значительно улучшить лечение и качество жизни для пациентов с МИРМП.

Цель работы — анализ собственного опыта применения РАРЦ с использованием интраоперационной флуоресцентной визуализации и послеоперационным определением уровней MAO при лечении пациентов с МИРМП.

¹ По TNM-классификации: Т — первичная опухоль (*лат.* tumor); N — узел (*лат.* nodus); M — метастаз (*др.-греч.* μετάστασις). p и c — патологоанатомический (*англ.* pathological and clinical) и клинический варианты TNM-классификации соответственно. pTis — карцинома in situ. pT1 — первичная опухоль 1 стадии.

² CD — кластер дифференцировки (*англ.* Cluster of Differentiation). NK — естественные киллеры (*англ.* Natural Killer).

Материалы и методы

В Клинике Башкирского государственного медицинского университета с 1 апреля 2018 г. по 31 июля 2023 г. проведено исследование с участием 202 пациентов с диагнозом МИРМП. Перед участием в исследовании все пациенты были проинформированы и подписали добровольное согласие. Опытную группу составили 165 мужчин (81,7 %) и 37 женщин (18,3 %). Средний возраст пациентов — $(68,1 \pm 3,4)$ лет. Характеристика опытной группы по онкологическим показателям включала в себя отражение клинической стадии cT, степень дифференцировки (*англ.* Grade, G) и статус регионарных лимфатических узлов cN (cN0 — отсутствие поражения; cN+ — имеются признаки поражения; cNX — недостаточно данных для оценки поражения) по данным инструментальной диагностики (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с МИРМП до РАРЦ

Онкологические критерии	Количество пациентов	
	абс.	%
Клиническая стадия		
cT1	9	4,5
cT2	79	39,1
cT3	79	39,1
cT4	35	17,3
Гистологическая степень злокачественности (Grade) по данным биопсии		
G1	13	6,4
G2	62	30,7
G3	127	62,9
Статус регионарных лимфатических узлов по данным инструментальной диагностики		
cN0/NX	139	68,8
cN+	63	31,2

Всем пациентам было показано оперативное лечение в объеме радикальной цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Деривацию мочи выполняли интракорпорально с формированием илео-кондуита по Бриккеру (*англ.* E. M. Bricker) или искусственного мочевого резервуара по Штудеру (*англ.* U. E. Studer). Для женщин с МИРМП радикальный этап заключался в передней тазовой экзентерации, а при поражении прямой кишки — в тотальной тазовой экзентерации. Оперативное пособие выполняли с использованием роботизированных хирургических систем da Vinci® Si и Xi. Интраоперационную ICG-флуоресценцию выполняли 30 пациентам, из которых 24 мужчины (80 %) и 6 женщин (20 %). Для этого из общей когорты пациентов были случайным образом выбраны 15 пациентов с cN0/NX и 15 пациентов с cN+. Для приготовления раствора с концентрацией ICG 5 мг/мл использовали препарат Verdyne 50 мг (Diagnostic Green GmbH, Мюнхен, Германия). Раствор в объеме 10 мл вводили при цистоскопии в перитуморозное пространство с обязательным захватом подслизистого слоя и поверхностной части детрузора. После инъекции ICG пациенту производили установку портов для выполнения РАРЦ. В режиме визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра осуществляли оценку флуоресцирующих лимфатических узлов, затем производили сравнение с изображением в белом свете. При проведении ТЛАЭ все ICG-позитивные лимфатические узлы были помечены. После выполнения РАРЦ макропрепарат пораженного органа, дистальные части мочеточников и все удаленные лимфатические узлы отправляли на патоморфологическое исследование. При гистологическом исследовании материал фиксировали в 10 %-м растворе формалина, затем заливали в парафиновые блоки. Изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм и производили окрашивание гематоксилином и эозином. После выполняли обзорное гистологическое исследование с постановкой патоморфологического диагноза. Опухолевый материал пациентов, которым интраоперационно оценивали флуоресценцию ICG, в дальнейшем использовали для иммуногистохимического анализа в целях определения уровней МАО. Отдельно заготавливали срезы толщиной 4–5 мкм из пораженного опухолью мочевого пузыря. Для исследования применяли стрептавидин-биотиновый метод, а для постановки реакции использовали коммерческие моноклональные антитела CD68 и CD163, являющиеся мембранными рецепторами МАО. После оцифровки изображений

с помощью анализатора Leica производили оценку экспрессированных клеток (в %) и интенсивность экспрессии. Поскольку выбранные антитела не имеют ядерной локализации, для определения интенсивности экспрессии использовали полуколичественный способ с балльной оценкой от 0 до 3: 0 — отсутствие реакции; 1 — слабая реакция, точечное окрашивание мембраны; 2 — умеренная реакция, частичное окрашивание мембраны; 3 — сильная реакция, полностью окрашенные мембраны. За всеми пациентами после РАРЦ ($n = 202$) проводили послеоперационное наблюдение после выписки из стационара для определения общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости (ОВ, ОСВ, БРВ соответственно). Анализ выживаемости с определением уровней ОВ, ОСВ, БРВ проводили с учетом стратификации пациентов по стадиям pT. Для визуализации показателей выживаемости использовали графики Каплана — Мейера (англ. Kaplan — Meier Estimator). Максимальный период наблюдения за пациентами для определения выживаемости ограничивался 36 мес. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические количественные признаки были описаны в виде средних значений (англ. Mean, M) с учетом ошибки репрезентативности (m). Сравнительный анализ параметрических признаков проводили с помощью t -критерия Стьюдента (англ. Student's t -Test), непараметрические количественные признаки оценивали с помощью U -критерия Манна — Уитни (англ. Mann — Whitney U -Test). Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -критерий Пирсона (англ. Pearson's χ^2 -Test) и критерий Фишера (англ. Fisher's Test). Для сравнения кривых выживаемости использовался логарифмический ранговый критерий. При обработке статистических данных уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

При случайном распределении пациентов по статусу cN не было статистически значимых отличий между группами по статусу cT ($p < 0,05$). Во время проведения ТЛАЭ в ходе РАРЦ у 20 пациентов (66,7 %) интраоперационно при использовании режима визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра отмечена флуоресценция регионарных тазовых лимфатических узлов. При интраоперационной макроскопической оценке в белом свете у 13 пациентов (43,3 %) обнаружены признаки патологического поражения лимфатических узлов малого таза. При этом у всех 14 пациентов (100 %) с признаками лимфаденопатии при визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне спектра наблюдалась ICG-флуоресценция лимфатических узлов. Для удобства интерпретации результатов ТЛАЭ все регионарные лимфатические узлы малого таза были разделены на подгруппы по топографо-анатомическому признаку. Выделены запирающие, глубокие запирающие, наружные подвздошные и общие подвздошные лимфатические узлы слева и справа. Удаленный макропрепарат представлен на рис. 1.

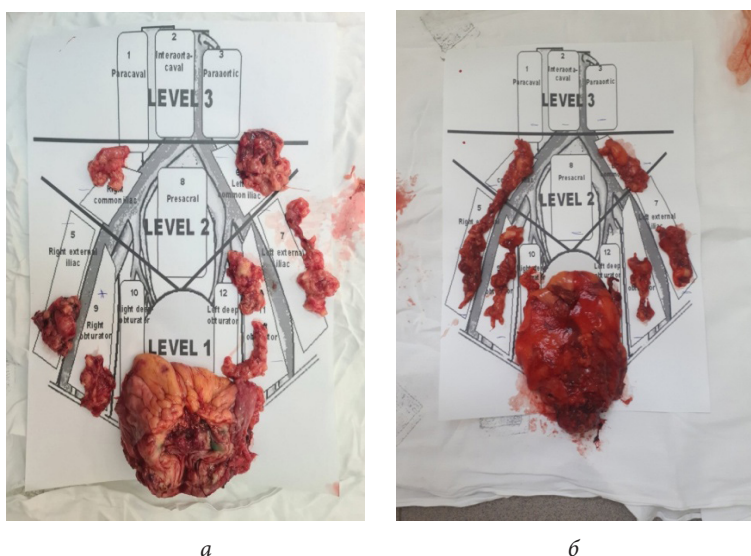


Рис. 1. Внешний вид удаленных комплексов лимфатических узлов (а) и пораженных опухолью мочевого пузыря (б)

Тотальная ICG-флуоресценция регионарных лимфатических узлов отмечена у 9 пациентов (45,0%), у 7 пациентов (35,0%) флуоресцировали минимум два лимфатических узла из разных подгрупп, у 4 пациентов (20,0%) наблюдалась флуоресценция одного лимфатического узла из одной внутрирегионарной подгруппы. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования у 18 пациентов верифицирована стадия pN+, при этом у 14 пациентов (77,8%) — pN1, а у 4 (22,2%) — pN2. У всех пациентов из группы cN+ выставлена стадия pN+, у 3 пациентов из группы cN0/NX — стадия pN+. Среди 18 пациентов со стадией pN+ 9 пациентов (50%) имели тотальную регионарную интраоперационную ICG-флуоресценцию, 6 пациентов (33,3%) имели флуоресценцию как минимум в двух лимфатических узлах из разных регионарных подгрупп, 2 пациента (11,1%) имели флуоресценцию одного лимфатического узла из одной внутрирегионарной подгруппы, а 1 пациент (5,6%) не имел флуоресценцию ICG. Стоит отметить, что 3 пациента из группы cN0/NX с подтвержденным в дальнейшем pN+ имели микрометастатический характер поражения, при этом во всех 3 случаях (100%) обнаружена ICG-флуоресценция соответствующих регионарных лимфатических узлов. Таким образом, по результатам первичной оценки интраоперационной ICG-визуализации лимфатических узлов у 30 пациентов с МИРМП после РАРЦ зафиксирован 1 ложноотрицательный результат с отсутствием ложноположительных. Чувствительность метода интраоперационной ICG-визуализации составила 94,4% (отношение числа истинно положительных результатов к сумме ложноотрицательных и истинно положительных), а специфичность — 83,3% (отношение истинно отрицательных к сумме истинно отрицательных и ложноположительных). Также стоит отметить ценность применения ICG-визуализации для пациентов с наличием стадии cN+ в целях последующей верификации pN+. Затем проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител CD68 и CD163 для определения уровней экспрессии MAO. Высокие уровни экспрессии CD68 и CD163 статистически значимо преобладают в группе cN+ ($p = 0,027$ и $p = 0,018$ соответственно). В то же время внутри группы cN+ и cN0/NX отсутствуют статистически значимые различия между характеристиками реакций с CD68 и CD163 ($p > 0,05$). Полученные результаты иммуногистохимических реакций с CD68 и CD163 отражены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты иммуногистохимического исследования MAO

Параметры иммуногистохимической реакции	cN0/NX ($n = 15$), M±m		p	cN+ ($n = 15$), M±m		p
	CD68	CD163		CD68	CD163	
Количество окрашенных клеток, %	36,8±5,7*	24,9±7,2**	>0,05	91,5±4,3*	88,1±6,2**	>0,05
Интенсивность экспрессии, баллы (по шкале оценки от 0 до 3)	0,9±0,3	1,1±0,8	>0,05	2,1±0,2	2,5±0,3	>0,05

Примечания: * $p = 0,027$; ** $p = 0,018$

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (англ. Spearman's Rank Correlation Coefficient) между количеством окрашенных клеток и интенсивностью экспрессии составил $r = 0,917$, $p < 0,05$. У всех пациентов (100%) с высокими уровнями CD68 и CD163 интраоперационно наблюдалась ICG-флуоресценция регионарных лимфатических узлов.

После проведенного оперативного лечения нами ежемесячно регистрировались статусы пациентов. Для анализа выживаемости фиксировалась дата смерти пациента, причина смерти, дата возникновения рецидива злокачественного процесса. В структуре результатов гистологических исследований удаленных в ходе операций материалов наблюдалось преобладание патоморфологической стадии pT2 и pN+, а подробная характеристика послеоперационного распределения пациентов по критериям pT, Grade и pN отражена в табл. 3.

Медиана наблюдения составила 20 мес., максимальный период наблюдения ограничивался 36 мес. После обработки данных строились графики для определения ОБ, ОСВ и БРВ. Полученные результаты отражены на рис. 2–4.

Таблица 3

Характеристика онкологических параметров пациентов МИРМП после РАРЦ

Онкологические критерии	Количество пациентов	
	абс.	%
Патоморфологическая стадия		
pT1	5	2,4
pT2	91	45,1
pT3	68	33,7
pT4	38	18,8
Степень дифференцировки		
G1	5	2,5
G2	44	21,8
G3	150	74,2
G4	3	1,5
Статус pN		
pN0	39	19,3
pN+	163	80,7

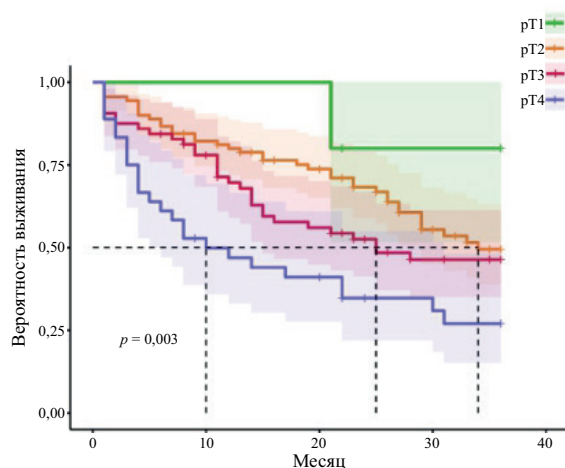


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с МИРМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT

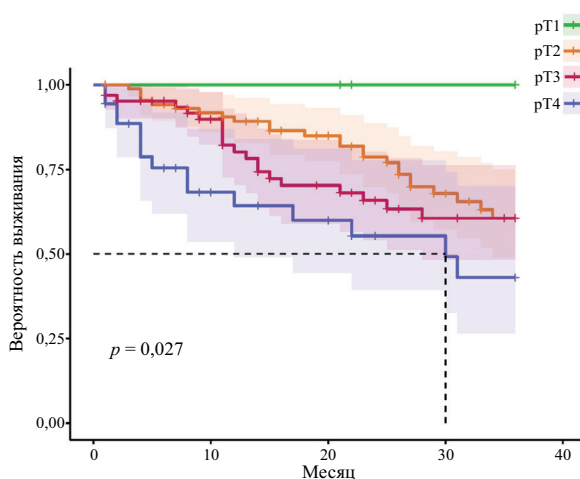


Рис. 3. Опухоль-специфическая выживаемость пациентов с МИРМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT

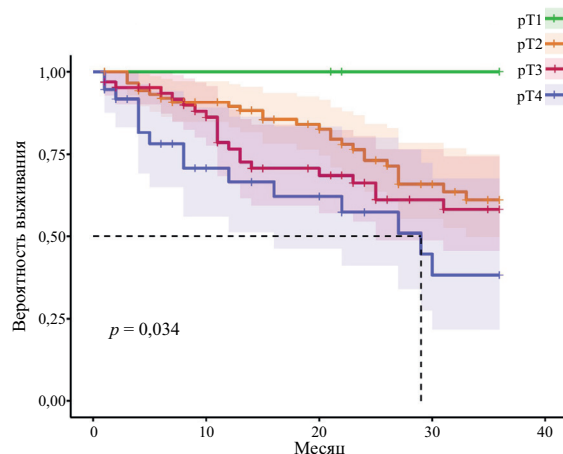


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с МИРМП после РАРЦ в зависимости от статуса pT

На всех графиках наблюдается достоверное снижение выживаемости пациентов с увеличением стадии pT ($r = 0,952$, $p < 0,05$). Получены статистически достоверные показатели выживаемости для групп pT1–pT4 ($p < 0,05$ для ОВ, ОСВ, БРВ). При стадии pT4 медиана ОВ — 10 мес., ОСВ — 30 мес., БРВ — 29 мес. При стадии pT3 медиана ОВ — 25 мес., а при стадии pT2 — 34 мес.

Обсуждение

РЦ по праву считается уникальной операцией в урологии, поскольку совмещает в себе строгие требования радикализма, абластики и оригинальные реконструктивно-пластические манипуляции для восстановления пути мочеиспускания. В настоящее время имеется много работ, посвященных разным аспектам применения РАРЦ в структуре лечения пациентов с МИРМП. В ряде исследований оцениваются периоперационные хирургические результаты. Критериями для них выступают объемы и частоты гемотрансфузий, среднее время оперативного вмешательства, продолжительность послеоперационного пареза кишечника и среднее время госпитализации. Стоит отметить, что в большинстве работ демонстрируются либо сопоставимые, либо превосходящие показатели РАРЦ над открытой РЦ (ОРЦ) или лапароскопической РЦ (ЛРЦ) [16, 22, 23]. Определенную роль для понимания текущего статуса РАРЦ также играют онкологические результаты.

В систематическом обзоре Дж. Х. Хан и др. (англ. J. H. Han et al.) продемонстрировано отсутствие серьезных различий между онкологическими показателями после ОРЦ и РАРЦ, что позволяет нам судить об эффективности робот-ассистированного подхода [24].

В рандомизированном клиническом исследовании Дж. В. Ф. Катто и др. (англ. J. W. F. Catto et al.) проведен анализ влияния РАРЦ на послеоперационную смертность в сравнении с ОРЦ. Доказано, что среди пациентов с неметастатическим РМП, перенесших РАРЦ, определялось достоверно меньшее количество смертей по сравнению с ОРЦ [25].

Результирующей работой среди многих исследований выступает систематический обзор и мета-анализ, проведенный Б. П. Раи и др. (англ. B. P. Rai et al.), где с позиций многокомпонентного анализа крупных рандомизированных клинических исследований сравнивались хирургические, онкологические и функциональные результаты после РАРЦ и ОРЦ. Авторы заявили об отсутствии значимых отличий по онкологическим результатам между двумя вмешательствами. Робот-ассистированная методика, по данным исследования, существенно снижает потребности в интраоперационной гемотрансфузии и сокращает сроки пребывания в стационаре [26].

В работе А. Мортезави и др. (англ. Mortezaei et al.) исследуются результаты 3 169 РЦ, проведенных по поводу МИРМП. 889 пациентам была выполнена РАРЦ, а 2 280 — ОРЦ. Медиана наблюдения составила 47 мес. По истечении 5 лет после проведенных РЦ показатели смертности в группе ОРЦ составили 30,2 %, а в группе РАРЦ — 27,6 %. Пятилетняя ОВ в группе ОРЦ составила 57,7 %, в группе РАРЦ — 61,4 %. Семилетняя ОВ в группе ОРЦ — 51,2 %, в группе РАРЦ — 58,2 % ($p = 0,01$) [27].

С появлением задокументированных преимуществ робот-ассистированной техники по сравнению с открытой и лапароскопической становится очевидно, почему значительно вырос интерес к РАРЦ. Сама суть РАРЦ как малоинвазивного метода, а также ассоциированные с ней лучшие интраоперационные показатели, низкие частоты осложнений и сроки госпитализации соответствуют требованиям протоколов *fast track* — раннего восстановления после хирургических вмешательств (*англ.* Enhanced Recovery After Surgery, ERAS; программа ускоренного выздоровления, ПУВ). По этой причине идеология РАРЦ не противоречит современным требованиям хирургической помощи онкоурологическим пациентам. Изучение особенностей злокачественного новообразования требует дополнительных морфологических и молекулярных исследований. Полученные результаты позволяют определять чувствительность опухоли к тому или иному методу лечения, оценивать ожидаемые ответы на терапию, прогнозировать выживаемость. МАО являются ключевыми участниками иммуноопосредованных реакций в неопластическом очаге. Непосредственное участие МАО в процессах канцерогенеза делает их предметом изучения для последующего таргетного воздействия. Преобладание М2-фенотипа МАО указывает на прогрессирование злокачественного процесса и может быть ассоциировано с плохим прогнозом [28]. МАО являются самыми многочисленными иммунными клетками в составе МО со средней плотностью $14,55 \text{ клеток/мм}^2$ в ядре опухоли при МИРМП [29]. Проводится множество исследований — как направленных на изучение влияния уровня и структуры МАО на прогноз после лечения РМП, так и для подбора чувствительной терапии [30, 31].

В нашем исследовании впервые в мировой литературе представлены результаты многокомпонентного анализа применения РАРЦ при лечении пациентов с МИРМП. Использование метода дополненной интраоперационной визуализации с применением ICG позволяет верифицировать большее количество пораженных регионарных лимфатических узлов. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой надежности и эффективности применения интраоперационной ICG-флуоресценции для пациентов с МИРМП. Увеличение количества интраоперационно диагностируемых опухолевых и метастатических узлов оказывает влияние не только на оперативное вмешательство, делая его более радикальным, но и на продолжительность жизни в послеоперационном периоде. В нашей работе доказано значительное увеличение сроков выживаемости у пациентов после РАРЦ. Другой стороной использования робот-ассистированного подхода в аспекте улучшения онкологической эффективности оперативного вмешательства при МИРМП выступает определение в послеоперационном периоде уровней МАО. Соблюдение принципов абластики, антиабластики и радикализма позволяет не только получить макропрепарат для стадирования патологического процесса, но и обеспечить надежное избавление организма от неоплазии. Иммуногистохимический анализ МАО выступает важной опцией патоморфологического исследования для прогнозирования послеоперационной выживаемости, что в совокупности с робот-ассистированной операцией способно улучшить качество жизни пациентов с МИРМП.

Полученные нами результаты совпадают с общемировой тенденцией в этом направлении — РАРЦ демонстрирует высокие показатели ОВ, ОСВ и БРВ. Методика интраоперационной ICG-визуализации выступает ценным инструментом оптимизации оперативного вмешательства и стадирования лимфатических узлов. Обнаружение маркеров опухолевых макрофагов (CD68, CD163) при РМП предстает перспективным направлением в изучении закономерностей канцерогенеза, что позволит персонифицировано подходить к лечению МИРМП, прогнозировать послеоперационную выживаемость. Робот-ассистированная система выступает интегральной платформой, позволяющей эргономично совершенствовать как оперативное пособие, так и продолжительность жизни после него.

Заключение

С позиций доказательной медицины РАРЦ набирает большое значение в структуре мультимодального и комплексного лечения пациентов с МИРМП. Для РАРЦ нами получены высокие значения послеоперационной выживаемости для стадий pT1–pT4. Использование вспомогательных методик, таких как интраоперационная флуоресценция и определение уровней МАО, способствуют повышению качества лечебного процесса за счет персонифицированного подхода к каждому пациенту. Результаты анализа собственного опыта РАРЦ укрепляют ее позиции в структуре оперативного лечения агрессивных форм РМП. Применение робот-ассистированного метода соответствует современным требованиям высокотехнологичной помощи пациентам онкологического и урологического профиля.

Список источников | References

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends. *European Urology*. 2017;71(1):96–108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. (eds.). *GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase no. 11*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <https://clck.ru/39fZS6> [Accessed 20 September 2023].
3. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: A joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1129. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19199-z>.
4. Fankhauser CD, Mostafid H. Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: Nutrition and lifestyle. *Current Opinion in Urology*. 2018;28(1):88–92. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000452>.
5. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17022. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>.
6. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European Urology*. 2013;63(2):234–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
7. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *The Lancet*. 2016;388(10061):2796–2810. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30512-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30512-8). Erratum in: *The Lancet*. 2016;388(10061):2742. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31776-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31776-7).
8. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: New insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(1):25–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3817>.
9. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *European Urology*. 2017;71(3):447–461. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>.
10. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *European Urology*. 2002;41(2):105–112. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(01\)00026-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(01)00026-4).
11. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU International*. 2003;92(3):232–236. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x>.
12. Tyritzis SI, Collins JW, Wiklund NP. The current status of robot-assisted cystectomy. *Indian Journal of Urology*. 2018;34(2):101–109. DOI: https://doi.org/10.4103/iju.IJU_355_17.
13. Leow JJ, Reese SW, Jiang W, Lipsitz SR, Bellmunt J, Trinh QD, et al. Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: A contemporary population-based analysis in the United States. *European Urology*. 2014;66(3):569–576. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.029>.
14. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP; Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bladder Cancer Surgical Trials Group. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(4):389–390. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1405213>.
15. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A Single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *European Urology*. 2016;69(4):613–621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.038>.
16. Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Urology*. 2022;18(2):123–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128>.
17. Tobis S, Knopf J, Silvers C, Yao J, Rashid H, Wu G, et al. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: Initial clinical experience for renal cortical tumors. *The Journal of Urology*. 2011;186(1):47–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.2701>.
18. Siddighi S, Yune JJ, Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014;211(4):436.e1–436.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.017>.
19. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(2):73–86. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3789>.
20. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Europe PMC funders group tumor-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;14:399–416. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>.
21. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:614. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00614>.
22. Feng D, Li A, Hu X, Lin T, Tang Y, Han P. Comparative effectiveness of open, laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Minerva Urology and Nephrology*. 2020;72(3):251–264. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.20.03680-2>.

23. Fonseka T, Ahmed K, Froghi S, Khan SA, Dasgupta P, Shamim Khan M. Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*. 2015;87(1):41–48. DOI: <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.1.41>.
24. Han JH, Ku JH. Robot-assisted radical cystectomy: Where we are in 2023. *Investigative and Clinical Urology*. 2023;64(2):107–117. DOI: <https://doi.org/10.4111/icu.20220384>.
25. Catto JWF, Khetrapal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, et al; iROC Study Team. Effect of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion vs open radical cystectomy on 90-day morbidity and mortality among patients with bladder cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(21):2092–2103. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.7393>.
26. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;4(4):CD011903. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011903.pub2>.
27. Mortezaei A, Crippa A, Kotopoulou MI, Akre O, Wiklund P, Hosseini A. Association of open vs robot-assisted radical cystectomy with mortality and perioperative outcomes among patients with bladder cancer in Sweden. *JAMA Network Open*. 2022;5(4):e228959. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.8959>.
28. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496:445–455. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12034>.
29. Fu H, Zhu Y, Wang Y, Liu Z, Zhang J, Xie H, et al. Identification and validation of stromal immunotype predict survival and benefit from adjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clinical Cancer Research*. 2018;24:3069–3078. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2687>.
30. Boström MM, Irjala H, Mirtti T, Taimen P, Kauko T, Älgars A, et al. Tumor-associated macrophages provide significant prognostic information in urothelial bladder cancer. *PLoS ONE*. 2015;10: e0133552. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133552>.
31. Huang CP, Liu LX, Shyr CR. Tumor-associated macrophages facilitate bladder cancer progression by increasing cell growth, migration, invasion and cytokine expression. *Anticancer Research*. 2020;40:2715–2724. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14243>.

Информация об авторах

Валентин Николаевич Павлов — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, ректор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

E-mail: pavlov@bashgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Марат Фаязович Урманцев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

E-mail: urmantsev85@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>

Марат Радикович Бакеев — студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

E-mail: m.r.bakeev@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2820>

Information about the authors

Valentin N. Pavlov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of the Department of Urology with the course of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

E-mail: pavlov@bashgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Marat F. Urmantsev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Urology with the course of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

E-mail: urmantsev85@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>

Marat R. Bakeev — Specialist's Degree Student of the Faculty of the General Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

E-mail: m.r.bakeev@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2820>

Рукопись получена: 25 сентября 2023. Одобрена после рецензирования: 6 декабря 2023. Принята к публикации: 13 марта 2024.

Received: 25 September 2023. Revised: 6 December 2023. Accepted: 13 March 2024.

УДК 616.61-089:616.136.7-005.7

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.65><https://elibrary.ru/NRTGRT>

Нефротрансплантатэктомия с применением рентгенхирургических методов

Рустем Рашитович Ахтямов^{1,2✉}, Владимир Петрович Ионин²

¹ Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

✉ Ahtyamovrr@okbhmao.ru

Аннотация

Введение. После потери функции трансплантата почки курация пациентов может быть сложной задачей. Методом выбора между редукцией иммуносупрессии с оставлением нефункционирующего трансплантата почки и эмболизацией является нефротрансплантатэктомия (НТЭ). Это операция с потенциально значимыми показателями кровопотери, осложнений и летальности. Наряду с традиционной НТЭ мы стали использовать эндоваскулярную изоляцию аллотрансплантата как метод предоперационной подготовки перед его удалением.

Цель работы — исследовать влияние применения рентгенхирургических малоинвазивных методик на хирургическую тактику НТЭ, степень кровопотери, частоту осложнений и переливания крови.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 52 пациентов после НТЭ. В зависимости от методики пациенты разделены на две группы. В группе 1 (основной, $n = 22$) операция проводилась с предварительно проведенной эндоваскулярной эмболизацией артерий трансплантата (ЭЭАТ), в группе 2 (контрольной, $n = 30$) — без ЭЭАТ. Проведен анализ результатов обследования, интра- и послеоперационных показателей у пациентов по группам.

Результаты. В группе 1 интраоперационная кровопотеря составила 10–80 мл, в среднем $(35,4 \pm 19,9)$ мл; в группе 2 — от 100 до 600 мл, в среднем $(289,7 \pm 138,4)$ мл ($p < 0,001$). В группе 2 чаще ($n = 4$) (13,3 % против 0 %) происходили повреждения магистральных сосудов, для коррекции постгеморрагической анемии в 53,3 % случаев ($n = 16$) проводились гемотрансфузии. Послеоперационные осложнения в контрольной группе фиксировались у 8 больных (26,7 %).

Обсуждение. Превентивная эндоваскулярная эмболизация артерий трансплантата почки существенно снижает частоту интра- и послеоперационных осложнений, позволяет производить нефрэктомии в плановом порядке и в отсроченные сроки.

Ключевые слова: аллотрансплантация почки, криз отторжения трансплантата, нефротрансплантатэктомия, эмболизация артерий трансплантата, кровотечение

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено к публикации экспертной комиссией Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (экспертное заключение № 15 (58) от 31 октября 2023 г.) и администрацией Окружной клинической больницы (Ханты-Мансийск). Все пациенты подписали согласие на проведение операции и обработку персональных данных; представленные в статье данные обезличены, что соответствует требованиям Международного комитета редакторов медицинских журналов в области защиты участников исследования.

Для цитирования: Ахтямов Р.Р. Нефротрансплантатэктомия с применением рентгенхирургических методов // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 65–75. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.65>. EDN: <https://elibrary.ru/NRTGRT>.

Nephrotransplantation Using Radiosurgical Techniques

Rustem R. Ahtyamov^{1,2✉}, Vladimir P. Ionin²

¹ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

✉ Ahtyamovrr@okbhmao.ru

Abstract

Introduction. After the loss of kidney transplant function, patient curation can be a difficult task. Nephrotransplantation (NTE) is the method of choice between reduction of immunosuppression with the abandonment of a non-functioning kidney transplant and embolization. This is an operation with potentially significant indicators of blood loss, complications and mortality. Along with traditional NTE, we began to use endovascular isolation of the allograft as a method of preoperative preparation before its removal.

The aim of the work is to investigate the effect of the use of radiosurgical minimally invasive techniques on the surgical tactics of nephrotransplantation, the degree of blood loss, the frequency of complications and blood transfusion.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of 52 patients after NTE was performed. Depending on the method, patients are divided into two groups. In group 1 (main, $n = 22$), the operation was performed with pre-performed endovascular embolization of the graft arteries (EEAT), in group 2 (control, $n = 30$) — without EEAT. The analysis of the results of the examination, intra- and postoperative indicators in patients by groups was carried out.

Results. In group 1, intraoperative blood loss was 10–80 ml, on average (35.4 ± 19.9) ml; in group 2 — from 100 to 600 ml, on average (289.7 ± 138.4) ml ($p < 0.001$). In group 2, damage to the main vessels occurred more often ($n = 4$) (13.3 % vs. 0 %), hemotransfusion was performed in 53.3 % of cases ($n = 16$) to correct posthemorrhagic anemia. Postoperative complications in the control group were recorded in 8 patients (26.7 %).

Discussion. Preventive endovascular embolization of the arteries of a kidney transplant significantly reduces the frequency of intra- and postoperative complications, allows nephrectomy to be performed on a planned basis and in a delayed manner.

Keywords: kidney allotransplantation, graft rejection crisis, nephrotransplantation, embolization of graft arteries, bleeding

Conflicts of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved for publication by the Expert Commission of the Khanty-Mansiysk State Medical Academy (expert opinion No. 15 (58) dated 31 October 2023) and the administration of the District Clinical Hospital (Khanty-Mansiysk). All patients have signed consent for the operation and processing of personal data; the data presented in the article are depersonalized, which meets the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors in the field of protection of study participants.

For citation: Ahtyamov RR. Nephrotransplantation using radiosurgical techniques. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):65–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.65>. EDN: <https://elibrary.ru/NRTGRT>.

© Ахтямов Р. Р., Ионин В. П. 2024

© Ahtyamov R. R., Ionin V. P., 2024

Введение

Аллотрансплантация почки (АТП) в настоящее время является одним из наиболее разработанных разделов современной трансплантологии. С конца 1960-х гг., когда операции по трансплантации органов перешли из экспериментальной медицины в клиническую практику, в мире выполнено более 2 млн пересадок, до 140 тыс. пересадок в год. Традиционно наиболее часто востребованным и успешно пересаживаемым органом является почка [1]. Однако с ростом количества пересадок растет и число органов с дисфункцией и посттрансплантационной смертностью. Несмотря на научно-практические достижения в иммуносупрессии и генетическом подборе тканей, за последние два десятилетия количество отказа функций трансплантатов почек в абсолютном выражении медленно увеличивается [2, 3]. По общепринятой терминологии нефункционирующим почечным трансплантатом является нефротрансплантат, имеющий стабильно низкую функцию или необратимое и прогрессирующее снижение функции с ожи-

даемой продолжительностью функционирования менее 1 года или требующий возобновления заместительной почечной терапии [4].

Около 10 % всех почечных аллотрансплантатов теряет функцию в течение первого года трансплантации, а в дальнейшем — примерно 3–5 % ежегодно [5]. Среднее ожидаемое значение периода полужизни трансплантатов (период функционирования 50 % трансплантатов из всех случаев, переживших 1 год), рассчитанного по регрессии Вейбулла (*англ.* Weibull Distribution), составляет около 10 лет [6, 7]. Основным осложнением, ведущим к потере функции ренального графта, является развитие некупируемого острого или хронического отторжения трансплантата (включая и так называемый синдром непереносимости трансплантата (*англ.* Graft Intolerance Syndrome, GIS), гнойно-инфекционных осложнений и многофакторной хронической нефропатии трансплантата (ХНТ) [8, 9]. Повышенная аллогенная сенсибилизация при этом усугубляет воспалительно-интоксикационный синдром, прогрессирование минеральных и метаболических нарушений, повреждает эритропоэз за счет гепсидин-зависимого снижения доступности железа, продукции и активности эндогенного эритропоэтина [10, 11]. Микровоспалительная среда нефункционирующего аллотрансплантата вызывает местное и общее хроническое воспалительное состояние, ведущее к инфильтрации тканей, окружающих трансплантат, повышению С-реактивного белка, гипоальбуминемии, эритропоэтин-резистентной анемии, повышению концентрации ферритина в сыворотке [12, 13]. Вследствие указанных причин у реципиентов ренального трансплантата, возвращающихся на диализ, риск смертности в течение первого месяца почти в 7 раз выше, чем у пациентов, не переносивших трансплантацию [14, 15]. По причинам смертности преобладают сердечно-сосудистые заболевания, инфекции и злокачественные новообразования. Удаление трансплантата связано со снижением на 32 % скорректированного относительного риска смерти от всех причин [16, 17].

В зависимости от принятой тактики частота нефротрансплантатэктомий (НТЭ) в различных центрах варьирует от 20 до 80 % [18, 19]. Наиболее частыми показаниями к удалению трансплантата являются: разрыв или риск разрыва трансплантата при венозном тромбозе или кризе отторжения, резистентном к иммуносупрессии; потеря функции из-за артериального тромбоза; наличие первично нефункционирующего трансплантата; развитие и прогрессирование сепсиса; злокачественные новообразования; формирование ложа для последующей пересадки. Ряд указанных патологий выносит абсолютные показания для экстренной НТЭ [20, 21]. Независимо от техники выделения трансплантата сопряжено со значительными техническими трудностями из-за выраженного фиброзно-воспалительного процесса в забрюшинном пространстве, отечности из-за отторжения (воспаления) или инфекции, что ухудшает визуализацию, способствует высокой вариабельности степени интраоперационной кровопотери, риску повреждению сосудов, летальности. В связи с осложнениями и летальностью рядом авторов описываются современные методики ведения и удаления нефротрансплантата, выполняемые после изоляции его артериального русла [22–24].

Цель работы — исследовать влияние применения рентгенхирургических малоинвазивных методик на хирургическую тактику, степень кровопотери, частоту осложнений и переливания крови.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ случаев НТЭ. В исследование включены ранее трансплантированные в различных трансплантационных центрах пациенты, которым на базе отделения трансплантации Республиканской клинической больницы имени Г.Г. Куватова (Уфа) в период с октября 1996 г. по ноябрь 2016 г. и на базе отделения урологии Окружной клинической больницы ХМАО — Югры (Ханты-Мансийск) в период с января 2017 г. по сентябрь 2023 г. выполняли удаление трансплантатов пересаженных почек.

Для сравнения эффективности различных хирургических методик оперативного лечения пациентов с нефункционирующим трансплантатом проанализированы данные пациентов, которым выполнена открытая трансплантатэктомия с использованием превентивной рентгенхирургической (эндоваскулярной) эмболизации артерий трансплантата (ЭЭАТ) почки (группа 1 (основная), $n = 22$) и без ее применения (группа 2 (контрольная), $n = 30$). Указанную манипуляцию перед оперативным вмешательством начали применять с 2010 г. Всего выполнено 52 нефротрансплантатэктомий.

Выборку пациентов осуществляли сплошным методом.

ЭЭАТ почки использовали как первый этап оперативного лечения больных с нефункционирующим трансплантатом почки или возникшими осложнениями, требующими его удаления. ЭЭАТ заклю-

чалась в предварительной эмболизации сегментарных и стволовой артерии или артерий трансплантата почки и позволяла предотвратить возможное интраоперационное кровотечение и повреждение сосудов на этапе их выделения.

В последующем в обеих группах удаление трансплантата производили открытым хирургическим способом суб- или экстракапсулярно.

Проанализированы данные пациентов, у которых имелся функционирующий трансплантат и показания к его удалению, трансплантат с дисфункцией, который впоследствии потерял свою функцию, пациенты с первично нефункционирующим трансплантатом.

Перед рентгенхирургической манипуляцией и оперативным вмешательством пациентам проводили ультразвуковую и лучевую диагностики.

Определение наличия и скоростных характеристик магистрального кровотока по артериям и венам трансплантата, а также бассейна подвздошного сегмента сосудов проводили с помощью ультразвуковой доплеросонографии (рис. 1).

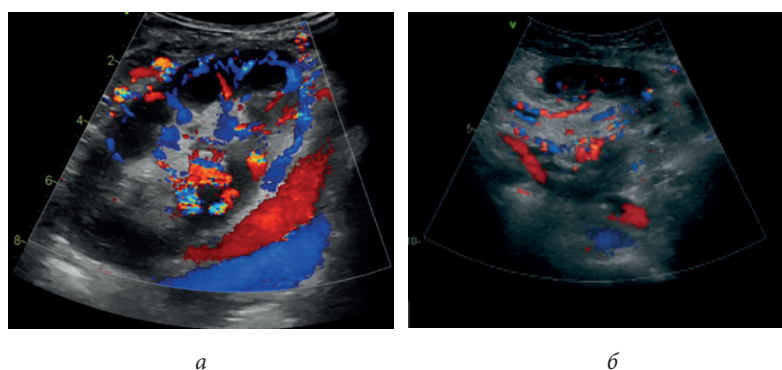


Рис. 1. Примеры ультразвуковой доплеросонографии ренального трансплантата [25]:

- а — визуализируются активный интрапаренхиматозный кровоток, доплерографические спектры коллатерального и магистрального кровотоков внутри трансплантата, периренальные коллатерали;
- б — регистрируются единичные ослабленные кровотоки, резко сниженная перфузия трансплантата почки

Несмотря на отсутствие функции, в большинстве случаев в трансплантате отмечаются ламинарные высокоскоростные внутрипочечные кровотоки, наличие отека паренхимы, инфильтрация окружающих трансплантат тканей, утолщенная фиброзная капсула с активным кровотоком, прорастание периренальных сосудов в трансплантат.

Также при необходимости в диагностике топике, объема, структуры, расположения, наличия патологических процессов трансплантированной почки, количества и диаметра ее сосудов использовались методы мультиспиральной компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 2).

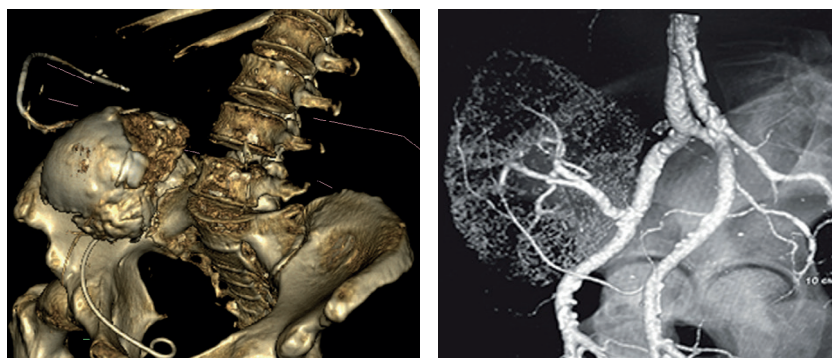


Рис. 2. Примеры КТ (слева — из архива Р. Р. Ахтямова) и МРТ (справа — [26]) ренального трансплантата в подвздошной области. Стандартная гетеротопическая позиция нефротрансплантата. Трансплантат, осложненный мочевым затеком из чашечковой кисты верхнего полюса (слева); увеличенная шарообразная почка (справа), прилегание и спаянность с наружными подвздошными сосудами

Необходимость оценки ангиоархитектоники артерий подвздошного бассейна, расположения, количества, диаметра артерий трансплантата, типа артериального анастомоза была дополнительным основанием для выполнения превентивной рентгенангиохирургической манипуляции (рис. 3).

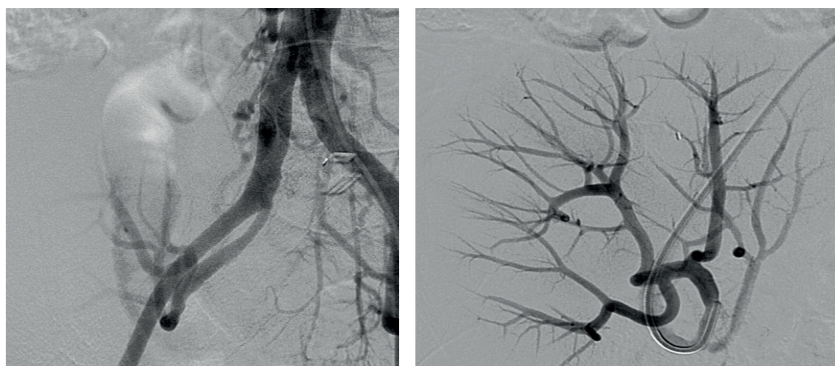


Рис. 3. Примеры эндоваскулярной ангиографии наружной подвздошной и артерий нефротрансплантата. Подготовка к эндоваскулярной эмболизации артерий трансплантата (из архива Р. Р. Ахтямова)

Такое исследование позволяет предположить технические трудности при НТЭ, когда почка, находясь в гетеропозиции, имеет очень короткую ножку и покрывает собой зону анастомозов, имеет «излом» или кинкинг артерии, на длинных сосудах поднята вверх или птозировано прилежит к мочевому пузырю. Предварительное знание ангиоархитектоники и анатомии при выраженном рубцовом сращении давало возможность проводить прецизионную хирургическую технику выделения сосудов трансплантата, особенно подвздошного сегмента, при их близком расположении или спаянности.

С учетом необходимости суточной экспозиции тугой давящей повязки области установки интродьюсера и соблюдения принципов асептики операционного поля (частичное покрытие зоны доступа при ипсилатеральной пункции) большинство пациентов прооперировано после снятия повязки на следующие сутки после ЭЭАТ.

В группе 1 визуализировалась, а затем эмболизировалась почечная артерия, анастомозированная со «слепым» концом внутренней подвздошной артерии (после родственных АТП), или закрывалось русло ренальной артерии (артерий) анастомозированной с наружной подвздошной артерией (после трупных АТП) или их сочетаний при двух и более артериях трансплантата.

Эмболизацию проводили применением метода интервенционной радиологии по стандартизированной методике с доступом через правую бедренную артерию, чаще ипсилатерально. Для проведения эмболизации в большинстве случаев использовалась спираль Гиантурко (*англ.* Gianturco Coils), частицами поливинилового спирта (ПВА; *англ.* Polyvinyl Alcohol, PVA) размерами 300–500 мкм и гемостатической губки. В каждом случае использования микросфер ПВА, во избежание их миграции и эмболизации дистального русла наружной подвздошной артерии (артерий нижней конечности), их дополнительно закрывали спиралью Гиантурко.

Таким образом, дистальную эмболизацию проводили частицами ПВА и гемостатической губки, а проксимальную эмболизацию — с помощью спиралей Гиантурко. Конечной точкой эмболизации артерий трансплантата считали отсутствие кровотока в дистальных отделах трансплантата и редукцию кровотока или окклюзию в проксимальных отделах (рис. 4).

НТЭ выполнялась через модифицированный разрез Гибсона (*англ.* Modified Gibson Incision) по послеоперационному рубцу, выполненному во время трансплантации. При субкапсулярной методике выполняют разрез капсулы почки вдоль ее латерального края и тупое отделение почечной паренхимы изнутри капсулы. Достигнув ворот почки, выделяют и лигируют сосудистые структуры и мочеточник, удаляют рассеченную ткань почки. При экстракапсулярной — в обход почки по границе с окружающими тканями, постепенно доходя до ее ворот. После лигирования сосудов и удаления почки на оставшейся капсуле выполнялся тщательный коагуляционный гемостаз.

Сбор, накопление, хранение и сортировка данных в ходе ретроспективного анализа историй болезни осуществлены в электронном табличном редакторе Microsoft Excel.

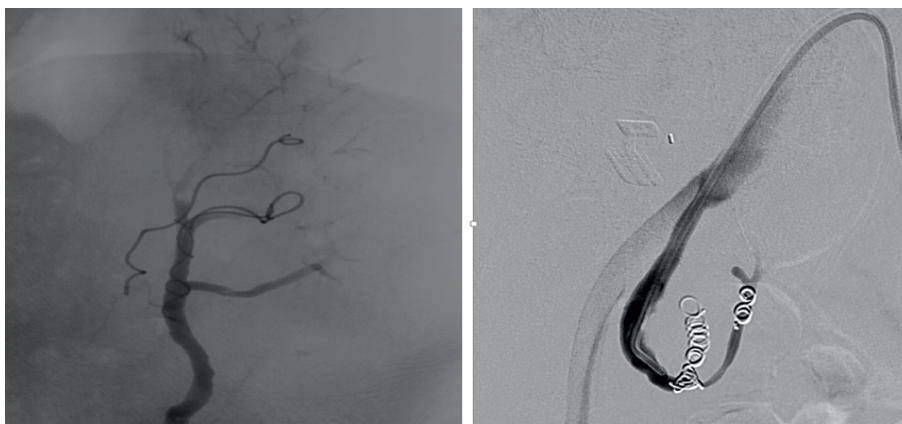


Рис. 4. Примеры эффективной дистальной эмболизации, проведения проксимальной эмболизации стволовой артерии нефротрансплантата (из архива Р.Р. Ахтямова)

Данные проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Учитывая малочисленность и неоднородность выборки, использовались методы непараметрической статистики. При статистической обработке данных переменные описывались как среднее выборочное со средним квадратическим отклонением $M(SD)^1$, для определения частоты встречаемости значений вычислялись медиана (англ. Median, Me) и интерквартильный размах $[Q_1; Q_3]$. В сравнении независимых выборок переменных использовались U -критерии Манна — Уитни. Сравнительный анализ достоверности различий качественных признаков и проверка значимости связи между двумя категориальными переменными проводились с помощью критерия Фишера и χ^2 -критерия Пирсона. Полученные данные обработаны с помощью программы Statistics Kingdom.

Отсутствие значимой статистической разницы при анализе сравниваемых групп по возрасту, полу, осложнениям, показаниям к оперативному лечению, длительности функционирования трансплантатов при различных методиках НТЭ делало исследование репрезентативным. Статистически значимыми p -значения (англ. p -value) считались при $p < 0,05$.

Исследование одобрено к публикации экспертной комиссией Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (экспертное заключение № 15 (58) от 31 октября 2023 г.) и администрацией Окружной клинической больницы (Ханты-Мансийск). Все пациенты подписали согласие на проведение операции и обработку персональных данных; представленные в статье данные обезличены, что соответствует требованиям Международного комитета редакторов медицинских журналов в области защиты участников исследования.

Результаты

С 1996 г. у 52 пациентов произведена НТЭ. Из них у 30 пациентов НТЭ выполняли в период 1996–2016 гг. без ЭЭАТ (группа 1), у 22 больных в период 2010–2022 гг. операции проведены с использованием превентивной ЭЭАТ (группа 2).

Все трансплантаты были от родственных или оптимальных доноров с мозговой смертью. Основными осложнениями, потребовавшими НТЭ, были варианты кризов отторжения на фоне хронической почечной недостаточности трансплантата, гнойно-инфекционные и воспалительные процессы, нефропатии различного генеза.

В подавляющем большинстве пациенты имели нефрогенную артериальную гипертензию, нефрогенную анемию разных степеней тяжести, были стандартно гепаринизированы ввиду лечения гемодиализом, получали посиндромную терапию.

Промежуток времени от момента пересадки до удаления трансплантата почки составил 1 день — 16 лет ((59, 65±54,81) мес., Me $[Q_1; Q_3]$ составила 52,5 [8,0; 100,5] мес.).

¹ M — среднее выборочное (англ. Mean); SD — стандартное отклонение (англ. Standard Deviation).

В день выполнения эмболизации артерий трансплантата (группа 1) НТЭ выполнялась примерно у трети пациентов (7 (31,8 %)). Почти у половины больных (12 (54 %)) НТЭ выполнялась на следующие сутки после ЭЭАТ. В 3 случаях (13,6 %) операция выполнялась в срок 5 и более суток. Срок НТЭ последней подгруппы определялся степенью болевого синдрома тканей, окружающих денервированный (при АТП) трансплантат, выраженностью интоксикационного синдрома, возникшими осложнениями.

Произведена статистическая обработка результатов продолжительности оперативного лечения (рис. 5, табл. 1).

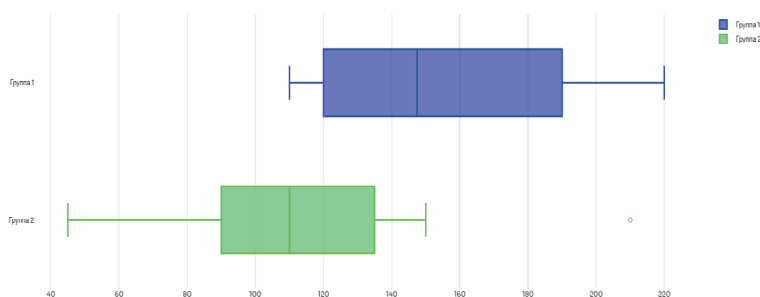


Рис. 5. Различия длительности операции основной и контрольной групп ($[Q_1; Q_3]$, мин., p (U) = 0,000).
Длительность операций в обеих группах больных колебалась в пределах 45–220 мин.

Таблица 1

Показатели длительности операции основной и контрольной групп (мин.)

Показатели	Группа 1 (основная), $n = 22$	Группа 2 (контрольная), $n = 30$	p (U -критерий Манна — Уитни)
Me $[Q_1; Q_3]$	147,5 $[120; 190]$	110 $[90; 135]$	0,000
min–max	110–220	45–210	
M (SD)	157,7 $\pm$ 36,5	109 $\pm$ 33,4	

Отмечается статистически значимое различие в длительности операции при использовании методики эмболизации нефротрансплантата (в группе 1) по сравнению с аналогичным показателем в группе 2 — при НТЭ без ЭЭАТ ($p = 0,000$). В контрольной группе операции выполнялись быстрее.

Проведено сравнение объема интраоперационной кровопотери в обеих группах больных (рис. 6, табл. 2).

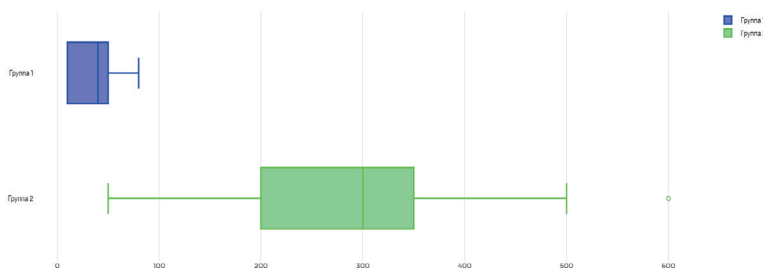


Рис. 6. Различия интраоперационной кровопотери основной и контрольной групп ($[Q_1; Q_3]$, мл, p (U) = 0,000).
Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах больных колебался в пределах 10–600 мл

Таблица 2

Интраоперационная кровопотеря в основной и контрольной группах (мл)

Показатели	Группа 1 (основная), $n = 22$	Группа 2 (контрольная), $n = 30$	p (U -критерий Манна — Уитни)
Me $[Q_1; Q_3]$	40 $[12,5; 50,0]$	300 $[200; 350]$	0,0000
min–max	10–80	100–600	
M (SD)	35,4 $\pm$ 19,9	289,7 $\pm$ 138,4	

Отмечается статистически значимое различие в объеме кровопотери при использовании методики эмболизации нефротрансплантата (в группе 1) по сравнению с аналогичным показателем в группе 2 — при НТЭ без ЭЭАТ ($p = 0,000$). Кровопотеря в группе 1 была меньше.

Изучены и статистически сравнены основные технические проблемы в основной и контрольной группах (табл. 3).

Таблица 3

Интра- и послеоперационные осложнения в основной и контрольной группах

Показатели	Группа 1, $n = 22$	Группа 2, $n = 30$	p (χ^2)	p (F -крит.)
	абс. (%)			
Частота повреждений магистральных сосудов	0 (0)	4 (13,3)	0,075	0,128; >0,05
Частота гемотрансфузий	0 (0)	16 (53,3)	<0,001	0,000; <0,05
Послеоперационные осложнения	0 (0)	8 (26,7)	0,009	0,015; <0,05

Сравнение показателей частоты интраоперационного повреждения магистральных сосудов: во 2 группе относительно чаще (не достоверно, $p = 0,075$) — 4 (13,3 %) — происходило повреждение магистральных сосудов (трансплантата и подвздошного бассейна).

Сравнение показателей частоты использования гемотрансфузий: во 2 группе (без ЭЭАТ) для коррекции анемии с учетом интра- и послеоперационной кровопотери, достоверно чаще ($p = 0,00003$), в 16 случаях (53,3 %) назначались инфузии эритроцитарной массы.

Сравнение показателей послеоперационных осложнений: послеоперационные осложнения II степени и выше (согласно классификации хирургических осложнений по Клавьеу — Диндо (англ. Clavien — Dindo Classification)) достоверно чаще ($p < 0,001$) фиксировались во 2 группе. Осложнения включали гемоперитонеум — 1 (3,33 %); явления частичной кишечной непроходимости — 2 (6,67 %); забрюшинные гематомы (ложе удаленной почки) — 5 (16,67 %), в 2 случаях из них (6,67 %) с формированием абсцессов. Указанные осложнения потребовали консервативного лечения, забрюшинной или лапаротомной санации, открытого и пункционного дренирования под КТ-наведением.

Обсуждение

По данным А. Вавалло и др. (англ. A. Vavallo et al.; 2012), показаниями к нефрэктомии трансплантата в основном являются хронические и острые отторжения (39,3 % и 22,5 % соответственно), инфекции или сепсис (19,1 %), макрогематурия (6,7 %), тромбозы почечных сосудов (10,1 %) и разрывы трансплантатов (2,3 %) [27]. Выполняемые при этом НТЭ имеют высокий уровень осложнений и смертности, специфичный для самой хирургической операции. По данным обзора В. Гомез-Дос-Сантос и др. (англ. V. Gómez-Dos-Santos et al.; 2020), осложнения после НТЭ составляют от 4,3 до 82 % и в основном обусловлены кровотечением и инфекцией. Уровень смертности колеблется от 1,2 до 39 %, у большинства связан с послеоперационным сепсисом [28, 29]. Как отмечают Э. Маззучи и др. (англ. E. Mazzucchi et al.; 2003), кровопотеря при НТЭ в их исследовании составляла до 3000 мл [30]. Степень паренхиматозного кровотечения и повреждение сосудов являются важнейшими прогностическими факторами тяжести послеоперационного течения у этой группы пациентов. Ф. Тот (англ. F. Tóth; 2016) сообщает, что 40 % НТЭ в их центре выполнялись в ургентном порядке [31]. И. Чованек и др. (англ. Y. Chowaniec et al.; 2015) обращают внимание, что НТЭ спустя более 12 месяцев после АТП, ввиду формирования хронической десмопластической реакции вокруг тканей аллотрансплантата, связана с большим количеством осложнений [32].

Нефрэктомии в основной группе, выполненные в день эмболизации, мы производили субкапсулярным методом. Несмотря на предварительную ЭЭАТ, особенно в случаях криза отторжения, почка сохраняет значительную отечность, увеличена в размерах, выделение ее с капсулой имеет указанные технические трудности.

Удаление спавшейся почки на следующие сутки и в более поздние сроки после ЭЭАТ позволяло нам использовать экстракапсулярную НТЭ — с тотальным иссечением капсулы нефротрансплантата из окружающих тканей. В таком случае почка мобилизовалась преимущественно без капсулотомии или субкапсулярно только по медиальной (или передне-медиальной) поверхности, где она интимно сращена с брюшиной.

Нефрэктомии в контрольной группе, выполненные в срок менее одного месяца после пересадки, до формирования фиброзных сращений окружающих тканей и капсулы, выполнялись экстракапсулярно, в более поздние сроки — субкапсулярно, в единичных случаях — экстраперитонеально и с использованием лапаротомии.

Мы сохраняли целостность капсуло-брюшинной стенки; в 96 % случаев использовался только забрюшинный доступ, что позволяло в последующем избежать риска гемоперитонеума при подтекании крови из ложа почки и соответствующих ранних и поздних осложнений спаечной болезни брюшины.

Большая длительность оперативного вмешательства в основной группе, по сравнению с контрольной, обусловлена рядом факторов: освоением метода экстракапсулярной НТЭ после ЭЭАТ; отсутствием кровотечения, позволяющим не торопиться и использовать прецизионную технику удаления графта (методику ЭЭАТ чаще использовали в сложных и сомнительных случаях); выполнением более длительной методики экстракапсулярной НТЭ для подготовки ложа к последующей пересадке; большей частотой удаления графтов в стадии острого криза отторжения; зачастую более длительным тщательным гемостазом на фоне наличия ДВС-синдрома¹ и (или) диализной гепаринизации; особенностями ангиоархитектоники ренального и подвздошного бассейна; другими операционными и неоперационными причинами.

Н. Дж. Тома и др. (англ. N. J. Touma et al; 2011) отмечают, что работа по выделению и лигированию почечных сосудов в твердых рубцовых тканях в условиях ограниченного пространства, часто сопровождаемая постоянным паренхиматозным кровотечением (при субкапсулярной НТЭ) и высоким риском повреждения подлежащих, спаянных с почкой стволовых почечных и наружных подвздошных сосудов (преимущественно в случаях экстракапсулярной НТЭ), требует особой осторожности [33, 34]. С учетом этих особенностей операции и нашего опыта мы не рассматривали лапароскопический или робот-ассистированный способы НТЭ [35, 36]. Применение открытой НТЭ позволяло манипулировать почкой, проводить пальпацию систолического дрожания, своевременно реагировать при краевых повреждениях сосудов, выполнять тщательный хирургический гемостаз [37]. Наши данные соотносятся с указанными К. Ист и др. (англ. C. Yeast; 2016), А. Панарис и др. (англ. A. Panarese, et al.; 2021), которые также отметили значительно меньшую кровопотерю у пациентов, подвергшихся эмболизации [23, 38]. Дополнение НТЭ превентивной ЭЭАТ позволяло работать в «сухом» операционном поле, интраоперационно выбирать наиболее безопасную методику удаления, при необходимости сочетать суб- и экстракапсулярную техники, минимизировать риск повреждения сосудов, послеоперационных осложнений.

Заключение

Периоперационная кровопотеря является важным фактором общей хирургической заболеваемости и по-прежнему является значимым аргументом при выборе хирургических методов лечения. Использование рентгенхирургических методов позволяет улучшить диагностику, хирургические подходы, снизить интра- и послеоперационную кровопотерю, риск повреждений сосудов, послеоперационных гемотрансфузий, адаптировать организм больных для последующих пересадок, позволяет производить нефрэктомию в плановом порядке и в отсроченные сроки.

Список источников | References

1. Gautier SV, Homyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021 (XIV message from the register of the Russian Transplant Society). In: Gautier SV (ed.). *Transplantology: Results and prospects. Volume XIII. 2021*. Moscow, Tver': Triada; 2022. P. 37–72. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/demwpz>.
2. Kabani R, Quinn RR, Palmer S, Lewin AM, Yilmaz S, Tibbles LA, et al. Risk of death following kidney allograft failure: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(9):1778–1786. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu205>.
3. Brar A, Markell M, Stefanov DG, Timpo E, Jindal RM, Nee R, et al. Mortality after renal allograft failure and return to dialysis. *American Journal of Nephrology*. 2017;45:180–186. DOI: <https://doi.org/10.1159/000455015>.
4. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, Lentine KL, Basu A, Parsons RF, et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21:2937–2949. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16717>.

¹ ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

5. Akoh JA. Transplant nephrectomy. *World Journal of Transplantation*. 2011;1(1):4–12. DOI: <https://doi.org/10.5500/wjt.v1.i1.4>.
6. Danovitch Gabriel M. *Kidney transplantation*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 848 p. (In Russ.).
7. Lamb K, Lodhi S, Meier-Kriesche H. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(3):450–462. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03283>.
8. Mazdak H, Ghavami M, Dolatkhan S, Daneshpajouhnejad P, Fesharakizadeh M, Fesharakizadeh S, et al. Pathological assessment of allograft nephrectomy: An Iranian experience. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2018;23(1):55. DOI: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_440_17.
9. Antón-Pérez G, Gallego-Samper R, Marrero-Robayna S, Henríquez-Palop F, Rodríguez-Pérez JC. Transplantation following renal graft failure. *Nefrología*. 2012;32(5):573–578. DOI: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11100>.
10. Aksoy GK, Koyun M, Çomak E, Boz A, Akman S. A patient presenting with fever after graft loss: Answers. *Pediatric Nephrology*. 2023;38(3):675–677. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05646-7>.
11. Leal R, Pardinhas C, Martinho A, Sá HO, Figueiredo A, Alves R. Strategies to overcome HLA sensitization and improve access to retransplantation after kidney graft loss. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5753. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195753>.
12. Vlachopoulos G, El Kossi M, Aziz D, Halawa A. Association of nephrectomy of the failed renal allograft with outcome of the future transplant: A systematic review. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2022;20(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.6002/ect.2021.0133>.
13. Mehrotra A, Tan JA, Ames SA. “Out of sight, out of mind”: The failed renal allograft as a cause of ESA resistance. *Seminars in Dialysis*. 2015;28(5):530–532. DOI: <https://doi.org/10.1111/sdi.12401>.
14. Pham PT, Everly M, Faravardeh A, Pham PC. Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World Journal of Nephrology*. 2015;4(2):148–159. DOI: <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.148>.
15. Sevmis M, Hacısalihoğlu P. Clinical and pathological analysis of cases with graft nephrectomy after renal transplantation. *The New Journal of Urology*. 2021;16(3):245–253. DOI: <https://doi.org/10.33719/yud.2021;16-3-909386>.
16. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: An analysis by era and time post-transplant. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(12):2887–2899. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050566>.
17. Fiorentino M, Gallo P, Giliberti M, Colucci V, Schena A, Stallone G, et al. Management of patients with a failed kidney transplant: What should we do? *Clinical Kidney Journal*. 2021;14(1):98–106. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa094>.
18. Vlachopoulos G, El Kossi M, Aziz D. Association of nephrectomy of the failed renal allograft with outcome of the future transplant: A systematic review. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2022;20(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.6002/ect.2021.0133>.
19. Sushkov AI. Repeat kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(4):157–169. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-4-157-169>.
20. Alberts VP, Minnee RC, Bemelman FJ, van Donselaar-van der Pant KA, Idu MM. Transplant nephrectomy: What are the surgical risks? *Annals of Transplantation*. 2013;18:174–181. DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.883887>.
21. Harsányi M, Lázár G, Szederkényi E, Hódi Z, Ráosi F, Keresztes C, et al. Korai és késői graftektomiák a Szegedi Sebészeti Klinikán — 5 év beteganyagában [Early and late graftektomies in patients during a 5-year period — Single unit data from the Department of Surgery, University of Szeged]. *Magyar Sebészet*. 2022;75(1):8–11. (In Hungarian). DOI: <https://doi.org/10.1556/1046.2022.10002>.
22. Takase HM, Contti MM, Nga HS, Bravin AM, Valiatti MF, El-Dib RP, et al. Nephrectomy versus embolization of non-functioning renal graft: A systematic review with a proportional meta-analysis. *Annals of Transplantation*. 2018;27(23):207–217. DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.907700>.
23. Yeast C, Riley JM, Holyoak J, Ross G Jr, Weinstein S, Wakefield M. Use of preoperative embolization prior to transplant nephrectomy. *International Brazilian Journal of Urology*. 2016;42(1):107–112. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0052>.
24. Kokov LS, Storozhev RV, Bocharov SM, Anisimov YuA, Belozarov GE, Pinchuk AV. Experience in renal allograft artery embolization in the late periods after surgery before nefrotransplantatektomiey. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2012;(1–2):70–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-70-73>.
25. Belavina NI, Trushkin RN, Artyukhina LY, Ivanova ES, Stolyarevich ES, Manchenko OV, et al. Ultrasound examination of failed renal transplant in patients with graft intolerance syndrome. Case series. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(3):401–412. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-3-401-412>.
26. Jankovoj AG, Prokopenko EI, Bazaev VV, Vatazin AV, Kazanceva IA, Gurevich LE, et al. Organ-preserving surgery of tumor lesions in transplanted kidney. *Clinical Nephrology*. 2015;(4):49–55. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/umsxsd>.

27. Vavallo A, Lucarelli G, Bettocchi C, Tedeschi M, Palazzo S, Losappio V, et al. Allograft nephrectomy: What is the best surgical technique? *Transplantation Proceedings*. 2012;44(7):1922–1925. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.011>.
28. Gómez-Dos-Santos V, Lorca-Álvaro J, Hevia-Palacios V, Fernández-Rodríguez AM, Díez-Nicolás V, Álvarez-Rodríguez S, et al. The failing kidney transplant allograft. Transplant nephrectomy: Current state-of-the-art. *Current Urology Reports*. 2020;21(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11934-020-0957-6>.
29. Ghyselen L, Naesens M. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy. *Transplantation Reviews*. 2019;33(1):48–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.08.001>.
30. Mazzucchi E, Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Ianhez LE, Arap S. Surgical complications of graft nephrectomy in the modern transplant era. *Journal of Urology*. 2003;170(3):734–737. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080566.42381.94>.
31. Tóth F, Zádori G, Fedor R, Kovács DÁ, Kanyári Z, Kincses Z, et al. Allograft nephrectomy — A single-center experience. *Orvosi Hetilap*. 2016;157(24):964–970. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2016.30500>.
32. Chowaniec Y, Luyckx F, Karam G, Glemain P, Dantal J, Rigaud J, et al. Transplant nephrectomy after graft failure: Is it so risky? Impact on morbidity, mortality and alloimmunization. *International Urology and Nephrology*. 2018;50(10):1787–1793. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1960-4>.
33. Eng MM, Power RE, Hickey DP, Little DM. Vascular complications of allograft nephrectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;32(2):212–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.01.008>.
34. Touma NJ, Sener A, Caumartin Y, Warren J, Nguan CY, Luke PP. Extracapsular versus intracapsular allograft nephrectomy: Impact on allosensitization and surgical outcomes. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5(1):49–52. DOI: <https://doi.org/10.5489/cuaj.561>.
35. Abdul-Muhsin HM, McAdams SB, Syal A, Nuñez-Nateras R, Navaratnam A, Moss AA, et al. Robot assisted renal allograft nephrectomy: Initial case series and description of technique. *Urology*. 2020;146:118–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.10.008>.
36. Trushkin RN, Artyukhina LY, Shcheglov NE, Kantimerov DF, Isaev TK, Shevtsov OS, et al. The choice of surgical approach for removal of a non-functioning kidney graft. *Clinical Nephrology*. 2022;3(3):72–76. DOI: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.3.72-76>.
37. McDonald M. Allograft nephrectomy vs. no nephrectomy for failed renal transplants. *Frontiers in Nephrology*. 2023;3:1169181. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneph.2023.1169181>.
38. Panarese A, D'Anselmi F, De Leonardis M, Binda B, Lancione L, Pisani F. Embolization of the renal artery before graft nephrectomy: A comparing study to evaluate the possible benefits. *Updates in Surgery*. 2021;73(6):2375–2380. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01018-2>.

Информация об авторах

Рустем Рашитович Ахтямов — заведующий хирургическим отделением № 3, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия; аспирант, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: Ahtyamovrr@okbhmao.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1867-437X>

Владимир Петрович Ионин — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: ionin.55@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1631-1037>

Information about the authors

Rustem R. Akhtyamov — Head of the Surgical Department No. 3, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia; Postgraduate Student, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: Ahtyamovrr@okbhmao.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1867-437X>

Vladimir P. Ionin — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of General and Faculty Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: ionin.55@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1631-1037>

Рукопись получена: 3 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 30 марта 2024. Принята к публикации: 1 апреля 2024.

Received: 3 November 2023. Revised: 30 March 2024. Accepted: 1 April 2024.

УДК 611.728.3

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.76>

<https://elibrary.ru/OAURFY>



Вариативная анатомия коленного сустава и влияние отдельных ее параметров на топографию передней крестообразной связки

Илья Владимирович Володин^{1,2✉}, Дмитрий Александрович Маланин^{1,2},
Константин Юрьевич Калитин^{1,2}, Ольга Юрьевна Муха¹,
Илья Алексеевич Сучилин^{1,2}, Леонид Леонидович Черезов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

✉ volodin_ili@mail.ru

Аннотация

Введение. Анатомические особенности строения коленного сустава имеют значение как потенциальные предикторы различных заболеваний и травм. Однако взаимосвязь между анатомическим расположением передней крестообразной связки и параметрами строения сустава до сих пор остается недостаточно изученной. Наша работа направлена на выявление статистически значимых взаимосвязей между отдельными параметрами коленного сустава и их зависимость с топографией передней крестообразной связки.

Цель работы — определить статистически значимые взаимосвязи между отдельными параметрами сустава и их потенциальное влияние на расположение передней крестообразной связки в суставе по данным магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы. В ходе исследования были проанализированы МРТ-изображения 391 КС у пациентов разного пола. Проведены измерения по 19 параметрам с использованием стандартных инструментов линейных и угловых измерений. Полученные данные подверглись статистической обработке.

Результаты. Анатомическое строение коленного сустава и областей прикрепления передней крестообразной связки демонстрируют не только гендерные и расовые особенности, но и индивидуальные черты конкретного сустава. Выявлено шесть факторов, оказывающих влияние на расположение связки.

Обсуждение. Результаты исследования выявили несостоятельность существующих классификаций строения коленного сустава, подчеркивая необходимость поиска взаимосвязей между параметрами сустава. Факторный анализ измеренных значений позволяет выделить новые системы взаимосвязанных параметров, которые могут не зависеть от пола пациента. Исследование подчеркивает важность разработки новых методов анализа МРТ коленного сустава с использованием многопараметрических моделей.

Заключение. Наше исследование выделяет важные взаимосвязи между параметрами коленного сустава и расположением передней крестообразной связки. Факторы, влияющие на эту динамику, подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к планированию пластики связки. Результаты предоставляют основу для разработки более точных методов анализа и персонализированных стратегий лечения ортопедических заболеваний, повышая эффективность клинической практики.

Ключевые слова: пластика ПКС, морфометрия коленного сустава, МРТ коленного сустава

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

Соответствие принципам этики. В рамках проведенного исследования были строго соблюдены этические нормы, предусмотренные Хельсинкской декларацией. Информированное согласие на использование медицинских данных получено от всех участников исследования. Данные полностью анонимизированы до начала анализа, что исключает возможность идентификации пациентов.

Для цитирования: Вариативная анатомия коленного сустава и влияние отдельных ее параметров на топографию передней крестообразной связки / И. В. Володин, Д. А. Маланин, К. Ю. Калитин [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 76–88. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.76>. EDN: <https://elibrary.ru/OAURFY>.

Variability of Knee Joint Anatomy and the Impact of Its Individual Parameters on the Topography of the Anterior Cruciate Ligament

Ilia V. Volodin^{1,2}✉, Dmitry A. Malanin^{1,2}, Konstantin Y. Kalitin^{1,2},
Olga Y. Mukha¹, Ilia A. Suchilin^{1,2}, Leonid L. Cherezov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Science Medical Center, Volgograd, Russia

✉ volodin_ili@mail.ru

Abstract

Introduction. The anatomical features of the knee joint are significant as potential predictors of various diseases and injuries. However, the relationship between the anatomical position of the ACL and the structural parameters of the knee remains insufficiently studied. This work aims to identify statistically significant correlations between individual knee parameters and their association with the topography of the ACL within the joint.

Purpose of the study. To determine statistically significant relationships between individual knee parameters and their potential impact on the positioning of the ACL in the joint based on MRI data.

Materials and methods. The study involved the analysis of MRI images of 391 knee from patients of different sexes. Measurements were taken for 19 parameters using standard tools for linear and angular measurements. The data underwent statistical processing.

Results and discussion. Six factors influencing the positioning of the ACL were identified. The study results challenge the validity of existing knee structure classifications, highlighting the need to explore the relationships between joint parameters. Factor analysis of the measured knee values allows for the identification of new systems of interrelated parameters, including those independent of patient sex. The study emphasizes the importance of developing new MRI analysis methods for the knee using multiparametric models.

Conclusion. Our research highlights important correlations between knee parameters and the positioning of the ACL. Factors affecting this dynamic underscore the need for an individualized approach to planning ACL reconstruction. The results provide a basis for developing more accurate analysis methods and personalized treatment strategies for orthopedic diseases, enhancing the efficacy of clinical practice.

Keywords: ACL reconstruction, knee joint morphometry, knee MRI

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

Conformity with the principles of ethics. Within the framework of the conducted study, ethical norms as stipulated by the Declaration of Helsinki were strictly adhered to. Informed consent for the use of medical data was obtained from all participants of the study. The data were completely anonymized prior to the commencement of the analysis, precluding the possibility of patient identification.

For citation: Volodin IV, Malanin DA, Kalitin KY, Mukha OY, Suchilin IA, Cherezov LL. Variability of knee joint anatomy and the impact of its individual parameters on the topography of the anterior cruciate ligament. *Ural Medical Journal*. 2024;23 (2):76–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.76>. EDN: <https://elibrary.ru/OAURFY>.

© Володин И. В., Маланин Д. А., Калитин К. Ю., Муха О. Ю., Сучилин И. А., Черезов Л. Л., 2024

© Volodin I. V., Malanin D. A., Kalitin K. Y., Mukha O. Y., Suchilin I. A., Cherezov L. L., 2024

Введение

Строение дистального отдела бедренной (БК) и проксимального отдела большеберцовой костей (ББК) является ключевым фактором в патогенезе многих заболеваний коленного сустава (КС). По данным литературы, форма КС влияет на развитие остеоартрита, надколенниково-бедренных дисфункций, а также может служить предиктором спортивных травм передней крестообразной связки (ПКС) [1, 2]. Накопленные данные многочисленных анатомических и клинических исследований показали значимые половые различия в характеристиках строения КС [3–7]. Однако в исследованиях мало внимания уделено анализу взаимосвязи между отдельными параметрами строения КС и их влиянию на анатомическое

расположение передней крестообразной связки в суставе. Также остается дискуссионным вопрос необходимости учета особенностей строения мыщелков бедренной и большеберцовой костей с точки зрения гендерных и расовых отличий при позиционировании компонентов эндопротеза КС и реконструкции передней крестообразной связки [8–10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является доступным методом визуализации КС, часто применяется для диагностики и планирования хирургического вмешательства, в особенности пластики ПКС. Наше внимание в этом исследовании обращено на измерение отдельных параметров КС при помощи МРТ и их статистическому анализу, что может дать более целостное представление о факторах и взаимосвязях, влияющих на форму КС и расположение ПКС у конкретного пациента.

Цель работы — определить статистически значимые взаимосвязи между отдельными параметрами КС и их потенциальное влияние на расположение ПКС в суставе.

Материалы и методы

Материалами для исследования послужили МРТ-изображения пациентов с повреждениями менисков коленного сустава, остеоартритом 1–2 стадии, без повреждения ПКС и реконструкцией ПКС в анамнезе. Проанализирован 391 коленный сустав (207 — пациентов женского пола, 184 — мужского). Средний возраст пациентов был $(31,1 \pm 9,8)$ лет.

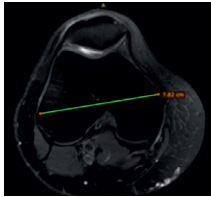
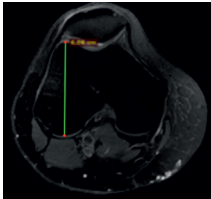
В исследование включали МРТ суставов, которые соответствовали половозрастному критерию, изображения были высокого качества (не менее 1,5 Тл), а также отсутствовали критерии исключения: признаки мультилигаментарных внутрисуставных повреждений, выраженные дегенеративные заболевания и значительные врожденные дисплазии мыщелков коленного сустава.

МРТ-исследования выполнены в одном из диагностических центров Волгограда на томографе GE Signa HDxt 1.5T (General Electric, США) с напряженностью поля 1,5 Тл. Применены T1-взвешенные в продольной релаксации изображения (*англ.* T1-weighted images), T2-взвешенные в поперечной релаксации изображения (*англ.* T2-Weighted Images), PD-изображения с плотностью протонов (*англ.* Proton Density Images), STIR — короткий инверсионный импульс с подавлением жира (*англ.* Short Tau Inversion Recovery).

DICOM-файлы¹ экспортированы в специализированное программное обеспечение для обработки изображений eFilm Workstation 4.2 (Merge Healthcare Inc., США). Два независимых исследователя при помощи стандартных средств линейных и угловых измерений программного обеспечения выполняли измерения по 19 параметрам, согласно протоколу определений изучаемых показателей (табл. 1).

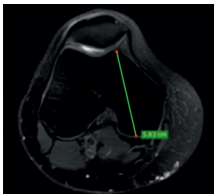
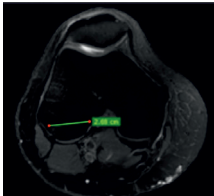
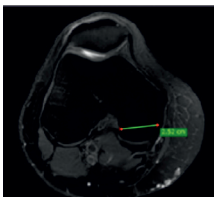
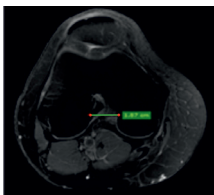
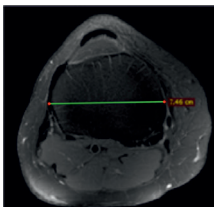
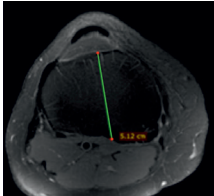
Таблица 1

**Параметры измерений дистального отдела бедренной
и проксимального отдела большеберцовой костей**

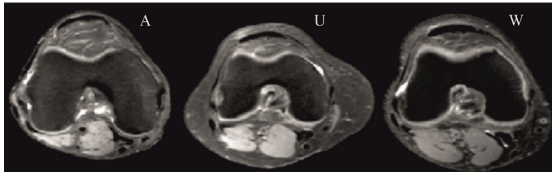
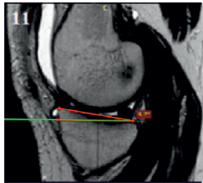
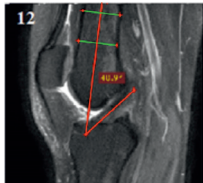
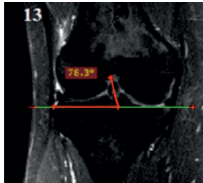
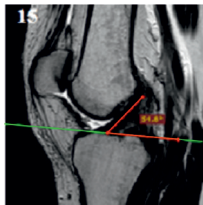
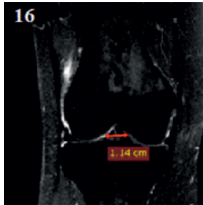
Параметр	Определение	МРТ-изображение
Ширина мыщелков БК на уровне трансэпикондиллярной линии (<i>англ.</i> Intercondylar Width)	Наибольшее расстояние между медиальным и латеральным надмыщелками БК в аксиальной МР-плоскости	
Высота наружного мыщелка БК (<i>англ.</i> Lateral Condylar Height)	Наибольшее расстояние между наиболее выступающими передней и задней частями латерального мыщелка БК в аксиальной МР-плоскости	

¹ DICOM — цифровая визуализация и коммуникации в медицине (*англ.* Digital Imaging and Communications in Medicine).

Продолжение табл. 1

Параметр	Определение	МРТ-изображение
Высота внутреннего мыщелка БК (англ. Medial Condylar Height)	Наибольшее расстояние между наиболее выступающими передней и задней частями медиального мыщелка БК в аксиальной МР-плоскости	
Ширина наружного мыщелка БК (англ. Lateral Trochlear Width)	Расстояние между наиболее удаленными точками латерального мыщелка БК на уровне межмыщелковой ямки БК в аксиальной МР-плоскости	
Ширина внутреннего мыщелка БК (англ. Medial Trochlear Width)	Расстояние между наиболее удаленными точками медиального мыщелка БК на уровне межмыщелковой ямки БК в аксиальной МР-плоскости	
Ширина межмыщелковой ямки БК (англ. Intercondylar Notch Widths)	Наибольшее расстояние между медиальным и латеральным мыщелками БК на середине расстояния перпендикуляра, опущенного от вершины межмыщелковой ямки к горизонтальной плоскости в аксиальной МР-плоскости	
Длина наружного мыщелка БК (англ. Lateral Trochlear Length on the Distal Femur)	Расстояние между передней и задней частями латерального мыщелка БК в проекции линии Блюменсаата сагиттальной плоскости КС	
Ширина плато ББК (англ. Mediolateral Width on the Proximal Tibia)	Максимальное расстояние ширины большеберцового плато в медиолатеральном направлении в аксиальной МР-плоскости	
Глубина плато ББК (англ. Anteroposterior Height on the Proximal Tibia)	Максимальная длина большеберцового плато в переднезаднем направлении, проекционно проходящем через середину межмыщелкового возвышения большеберцовой кости в аксиальной МР-плоскости	

Окончание табл. 1

Параметр	Определение	МРТ-изображение
Форма межмыщелковой ямки (вырезки) БК (англ. Shape Types as Described by van Eck, Martins, Vyas, et al. [11])	Визуально более напоминающая форма межмыщелковой вырезки БК; типичные варианты: A, U, W в аксиальной МР-плоскости	
Угол заднего наклона плато ББК (англ. Posterior Tibial Slope Angle)	Угол, образованный плоскостью плато большеберцовой кости и механической осью большеберцовой кости в сагиттальной проекции МРТ	
Угол наклона ПКС относительно оси БК (англ. ACL Tilt Angle Relative to the Femur Axis)	Угол, образованный линией проходящей через середину ПКС в сагиттальной плоскости относительно механической оси БК	
Угол наклона ПКС в коронарной плоскости (англ. ACL Tilt Angle in the Coronal Plane)	Угол, образованный линией проходящей через середину ПКС в коронарной проекции МРТ относительно плато ББК	
Длина ПКС в сагиттальной плоскости (англ. ACL Length in the Sagittal Plane)	Максимально удаленные друг от друга точки визуализации, отражающие длину ПКС в сагиттальной проекции МРТ	
Угол наклона ПКС в сагиттальной плоскости относительно плато ББК (англ. ACL Inclination Angle in the Sagittal Plane Relative to the Tibia Plateau)	Угол, образованный линией, проходящей через середину ПКС в сагиттальной проекции МРТ относительно плато ББК	
Фронтальный размер области прикрепления ПКС на ББК в коронарной плоскости (англ. Frontal Dimension of the Area of ACL Attachment on the Tibia in the Coronal Plane)	Наиболее удаленные точки расстояния места прикрепления ПКС на ББК в коронарной проекции МРТ	
Размер области прикрепления ПКС на ББК в сагиттальной плоскости (англ. Sagittal Size of the Area of ACL Attachment on the Tibia in the Sagittal Plane)	Наиболее удаленные точки расстояния места прикрепления ПКС на ББК в сагиттальной проекции МРТ	

В рамках предварительной подготовки данных выполнена их фильтрация, валидация и нормализация средствами Microsoft Excel 2018. Для последующей статистической обработки данных применялись дисперсионный анализ и метод независимых компонент, выполнялись корреляционный анализ Пирсона, построение модели множественной линейной регрессии, тесты на нормальность распределения с использованием Python-пакета прикладных математических процедур StatsModels 0.13.5 и программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.0.

Результаты

На основании проведенных измерений проанализированы полученные по каждому из 19 морфометрических параметров результаты в аспекте гендерных особенностей строения коленного сустава, а также установлены различия в зависимости от формы межмышцелковой ямки.

Средние значения 9 параметров коленного сустава (включая пол) статистически значимо отличались у пациентов с различной формой межмышцелковой ямки ($p < 0,05$). Также найдены значимые половые различия в 14 параметрах, включая форму межмышцелковой ямки ($p < 0,05$). Сравнение значений параметров показало отсутствие выраженной билатеральной асимметрии в строении коленного сустава (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка параметров коленного сустава, полученных по МРТ-изображениям

Показатель	Форма межмышцелковой ямки		Пол	
	A	U	Мужской	Женский
Глубина плато ББК, мм	49,660±0,248	50,880±0,214*	52,350±0,262	48,800±0,167*
Ширина плато ББК, мм	72,610±0,469	75,070±0,363*	79,690±0,216	69,610±0,238*
Угол заднего наклона плато ББК, °	4,830±0,160	4,530±0,104	3,980±0,130	5,180±0,128*
Ширина мыщелков БК на уровне трансэпикондильярной линии, мм	78,160±0,503	81,370±0,387*	85,520±0,262	75,460±0,287*
Ширина медиального мыщелка БК, мм	24,990±0,219	26,110±0,187*	28,310±0,110	23,510±0,128*
Ширина латерального мыщелка БК, мм	23,160±0,246	24,420±0,210*	26,810±0,151	21,630±0,150*
Высота медиального мыщелка БК, мм	60,150±0,396	61,510±0,351*	64,810±0,230	58,160±0,317*
Высота латерального мыщелка БК, мм	65,540±0,456	64,210±0,362*	62,550±0,241	66,440±0,439*
Ширина межмышцелковой ямки, мм	22,440±0,183	22,420±0,162	22,950±0,245	22,070±0,114*
Глубина медиального мыщелка БК, мм	36,000±0,282	36,720±0,206*	38,270±0,177	34,780±0,242*
Глубина латерального мыщелка БК, мм	35,430±0,293	35,500±0,192	35,920±0,183	35,010±0,274*
Угол наклона ПКС относительно оси БК, °	34,250±0,530	33,700±0,244	34,540±0,491	33,540±0,284
Длина ПКС в сагиттальной плоскости, мм	34,020±0,278	33,600±0,214	33,720±0,265	33,770±0,244
Угол наклона ПКС в коронарной плоскости, °	71,870±0,246	71,710±0,283	72,810±0,243	71,230±0,246*
Угол наклона ПКС в сагиттальной плоскости относительно плато ББК, °	53,540±0,280	53,180±0,240	51,950±0,278	54,450±0,270*
Фронтальный размер области прикрепления ПКС на ББК в коронарной плоскости, мм	8,560±0,120	8,760±0,104	8,830±0,094	8,510±0,113
Сагиттальный размер области прикрепления ПКС на ББК в сагиттальной плоскости, мм	9,410±0,165	9,290±0,123	9,470±0,098	9,210±0,154

Примечание: * статистически значимые различия между группами по основанию формы межмышцелковой ямки или пола ± SEM (стандартная ошибка среднего; англ. Standard Error of the Mean) ($p < 0,05$).

Для изучения взаимозависимости исследуемых переменных и степени их участия в системной организации коленного сустава проведен корреляционный анализ. Результаты представлены в корреляционной матрице (табл. 3), где пары показателей в соответствии с абсолютной величиной коэффициента ассоциации, взятого по модулю, распределены по диапазонам сильных значений ($>0,8$; $p < 0,05$), средних значений ($0,5-0,8$; $p < 0,05$), слабых значений ($0,3-0,5$; $p < 0,05$) и очень слабых значений ($0,2-0,3$; $p < 0,05$).

Выявлены множественные положительные и отрицательные корреляционные связи для большинства параметров. Наиболее многочисленны корреляционные взаимодействия установлены в отношении признака половой принадлежности. При этом форма и ширина межмышцелковой ямки БК, глубина латерального мыщелка БК, угол наклона ПКС относительно оси БК, сторона, длина ПКС в сагиттальной плоскости, а также фронтальный и сагиттальный размеры области прикрепления ПКС на ББК в сагиттальной плоскости не образуют статистически значимых корреляций.

Таблица 3

Матрица корреляций между параметрами (П) коленного сустава

П	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	П8	П9	П10	П11	П12	П13	П14	П15	П16	П17	П18	П19	П20
П1	1	0,02	0,50	0,84	-0,31	0,81	0,84	0,81	0,66	-0,4	0,16	0,15	0,51	0,12	0,05	-0,06	0,24	-0,30	0,12	0,07
П2	0,02	1	-0,01	0,09	0,05	0,08	0,03	0,06	-0,09	0,04	-0,02	0,07	-0,06	-0,08	-0,05	-0,02	0,03	0,04	0,14	0,09
П3	0,50	-0,01	1	0,53	-0,08	0,40	0,42	0,42	0,40	0,05	0,11	0,06	0,26	0,16	0,04	0,09	0,19	-0,17	0,07	0,01
П4	0,84	0,09	0,53	1	-0,27	0,75	0,76	0,76	0,57	-0,36	0,11	0,15	0,42	0,10	0	0,01	0,18	-0,33	0,12	0,08
П5	-0,31	0,05	-0,08	-0,27	1	-0,18	-0,29	-0,26	-0,25	0,22	-0,08	0,02	-0,23	-0,06	0,15	0,02	-0,10	0,02	-0,04	0,05
П6	0,81	0,08	0,4	0,75	-0,18	1	0,72	0,71	0,57	-0,28	0,18	0,19	0,45	0,16	0,04	-0,01	0,24	-0,26	0,16	0,03
П7	0,84	0,03	0,42	0,76	-0,29	0,72	1	0,84	0,61	-0,39	0,12	0,12	0,41	0,02	-0,01	-0,06	0,15	-0,31	0,11	0,04
П8	0,81	0,06	0,42	0,76	-0,26	0,71	0,84	1	0,57	-0,46	0,14	0,14	0,43	0,02	0,06	-0,03	0,20	-0,34	0,15	0,02
П9	0,66	-0,09	0,40	0,57	-0,25	0,57	0,61	0,57	1	-0,22	0,09	0,12	0,44	0,08	-0,04	-0,04	0,12	-0,20	0,04	-0,04
П10	-0,40	0,04	0,05	-0,36	0,22	-0,28	-0,39	-0,46	-0,22	1	-0,11	0,07	-0,19	0,20	0,03	0,13	0,09	0,25	0,04	0,16
П11	0,16	-0,02	0,11	0,11	-0,08	0,18	0,12	0,14	0,09	-0,11	1	-0,04	0,10	-0,01	-0,10	-0,11	0,04	0,01	0,04	0,02
П12	0,15	0,07	0,06	0,15	0,02	0,19	0,12	0,14	0,12	0,07	-0,04	1	0,03	0,1	0,13	0,03	0,11	-0,07	0,07	0,10
П13	0,51	-0,06	0,26	0,42	-0,23	0,45	0,41	0,43	0,44	-0,19	0,10	0,03	1	0,19	-0,03	-0,07	0,20	-0,14	0,04	-0,01
П14	0,12	-0,08	0,16	0,10	-0,06	0,16	0,02	0,02	0,08	0,20	-0,01	0,10	0,19	1	0,03	0,07	0,23	0,02	-0,10	0,10
П15	0,05	-0,05	0,04	0	0,15	0,04	-0,01	0,06	-0,04	0,03	-0,10	0,13	-0,03	0,03	1	0,09	0	-0,1	0,01	-0,01
П16	-0,06	-0,02	0,09	0,01	0,02	-0,01	-0,06	-0,03	-0,04	0,13	-0,11	0,03	-0,07	0,07	0,09	1	0,06	-0,03	0,10	-0,12
П17	0,24	0,03	0,19	0,18	-0,10	0,24	0,15	0,20	0,12	0,09	0,04	0,11	0,20	0,23	0	0,06	1	-0,02	0,05	0,09
П18	-0,30	0,04	-0,17	-0,33	0,02	-0,26	-0,31	-0,34	-0,20	0,25	0,01	-0,07	-0,14	0,02	-0,10	-0,03	-0,02	1	-0,07	0,02
П19	0,12	0,14	0,07	0,12	-0,04	0,16	0,11	0,15	0,04	0,04	0,04	0,07	0,04	-0,10	0,01	0,10	0,05	-0,07	1	0,05
П20	0,07	0,09	0,01	0,08	0,05	0,03	0,04	0,02	-0,04	0,16	0,02	0,10	-0,01	0,10	-0,01	-0,12	0,09	0,02	0,05	1

Примечания. П1 — пол (жен. — 0, муж. — 1); П2 — нижняя конечность (левая — 0; правая — 1); П3 — глубина плато ББК; П4 — ширина плато ББК; П5 — угол заднего наклона плато ББК; П6 — ширина мышечков БК на уровне трансэпикондилярной линии; П7 — ширина медиального мышечка БК; П8 — ширина латерального мышечка БК; П9 — высота медиального мышечка БК; П10 — высота латерального мышечка БК; П11 — форма межмышечковой ямки БК (А — 0; U — 1); П12 — ширина межмышечковой ямки; П13 — глубина медиального мышечка БК; П14 — глубина латерального мышечка БК; П15 — угол наклона ПКС относительно оси БК; П16 — длина ПКС в сагиттальной плоскости; П17 — угол наклона ПКС в коронарной плоскости; П18 — угол наклона ПКС в сагиттальной плоскости относительно плато ББК; П19 — фронтальный размер области прикрепления ПКС на ББК в коронарной плоскости; П20 — сагиттальный размер области прикрепления ПКС на ББК в сагиттальной плоскости. Выделенные ячейки показывают степень корреляции параметров от более интенсивного к менее интенсивному зеленому цвету.

С учетом наличия мультиколлинеарности между признаками дальнейший факторный анализ выполнялся методом главных компонент для сокращения числа переменных на основе их классификации и определения структуры взаимосвязей между ними. Влияние главных компонент, собственные значения которых численно равны дисперсии соответствующих главных факторов, на динамику целевых и базовых факторов представлено на рисунке. Выделено 6 первых наиболее значимых компонент, которые объясняют 61,16 % вариативности.

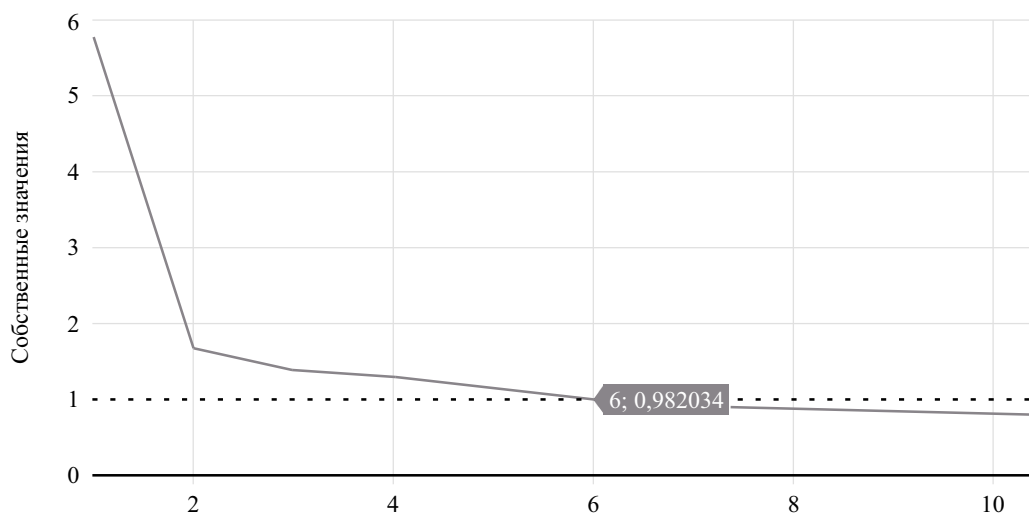


Рис. Динамика собственных значений главных компонент

С помощью метода вращения Varimax первичных факторных структур получены и интерпретированы простые факторные структуры на основе метрических параметров коленного сустава (табл. 4). Целью вращения является получение простой структуры, которой соответствует большое значение нагрузки каждой переменной только по одному фактору и малое по всем остальным факторам. Нагрузка в этом случае отражает связь между переменной и фактором, являясь подобием коэффициента корреляции. Значение нагрузки лежит в пределах $(-1; 1)$. После поворота осей переменные оказываются вблизи осей, что соответствует максимальной нагрузке каждой переменной только по одному фактору. Такое исследование позволило выявить латентные интегративные характеристики сустава, обусловленные единым фактором.

Первый фактор с наибольшей общностью (28,89 % от общей дисперсии) объединяет гендерно-детерминированные параметры коленного сустава. Второй по значимости фактор с 8,35 %-м вкладом в общую дисперсию включал пять составляющих: глубина плато большеберцовой кости, высота и глубина латерального мыщелка бедренной кости, что влияло на угол наклона ПКС в сагиттальной и коронарной проекции. С третьего по шестой факторы представлены в табл. 4.

Таблица 4

Величины общности и распределение факторной нагрузки после ортогонального вращения (Varimax)

Признак	Общности	Факторная нагрузка (Varimax)					
		1	2	3	4	5	6
Пол (жен. — 0; муж. — 1)	0,89	0,94	0,01	−0,01	−0,01	0,04	0,02
Глубина плато ББК	0,58	0,55	0,31	0,24	0,02	−0,17	0,30
Ширина плато ББК	0,79	0,89	0	0,03	0,08	−0,01	0
Угол заднего наклона плато ББК	0,57	−0,34	−0,04	0,65	0,02	0,12	0,13
Ширина мыщелков БК на уровне трансэпикондилярной линии	0,74	0,85	0,07	0,06	0,08	0,03	0,04
Ширина медиального мыщелка БК	0,80	0,89	−0,12	−0,03	0,03	0,02	0
Ширина латерального мыщелка БК	0,81	0,89	−0,14	0,03	0,05	−0,01	−0,02

Окончание табл. 4

Признак	Общности	Факторная нагрузка (Varimax)					
		1	2	3	4	5	6
Высота медиального мыщелка БК	0,56	0,73	0,05	−0,09	−0,14	−0,07	0,05
Высота латерального мыщелка БК	0,67	−0,43	0,63	0,23	0,17	0,01	0,09
Форма межмыщелковой ямки БК (A — 0; U — 1)	0,68	0,17	−0,02	−0,02	0,01	0,21	0,78
Ширина межмыщелковой ямки	0,43	0,20	0,19	0,29	0,17	0,20	−0,45
Глубина медиального мыщелка БК	0,45	0,58	0,19	−0,21	−0,20	0	0,02
Глубина латерального мыщелка БК	0,59	0,13	0,69	0	−0,29	0,05	−0,11
Угол наклона ПКС относительно оси БК	0,54	0,04	−0,04	0,66	−0,17	−0,11	−0,23
Длина ПКС в сагиттальной плоскости	0,67	−0,05	0,25	0,16	0,23	−0,72	−0,06
Угол наклона ПКС в коронарной плоскости	0,40	0,26	0,56	−0,08	0,08	0,02	−0,08
Угол наклона ПКС в сагиттальной плоскости относительно плато ББК	0,40	−0,39	0,30	−0,33	0,09	0,15	0,12
Фронтальный размер области крепления ПКС на ББК в коронарной плоскости	0,55	0,15	−0,01	0,07	0,69	−0,19	0,13
Сагиттальный размер области крепления ПКС на ББК в сагиттальной плоскости	0,55	0,05	0,24	0,19	0,18	0,65	−0,04

Примечание: выделенные ячейки показывают степень корреляции параметров от более интенсивного к менее интенсивному зеленому цвету.

Обсуждение

На основании проведенного исследования и анализа данных литературы мы пришли к выводу, что возможности типирования коленных суставов по каким-либо критериям весьма ограничены. Кроме того, многими авторами при разработке классификаций были выбраны структурные параметры, позволяющие наиболее точно дифференцировать суставы по основанию пола и расы, при этом упускается из внимания клиническая значимость этих параметров, а также различия, которые по ним фиксируются [12–14].

Нами выбран метод МРТ для измерения отдельных параметров КС, т. к. он является доступным и часто применяемым для диагностики патологий сустава и планирования хирургических вмешательств на КС. С помощью МРТ в рутинной практике перед реконструкцией ПКС хирург может оценить сопутствующие повреждения менисков, хряща и связок КС, выраженность дегенеративных изменений сустава, а также толщину и состояние зоны забора трансплантата связки [15, 16]. Немаловажную роль перед хирургическим вмешательством имеет оценка состояния костной ткани, а также размеров мыщелков БК и ББК для планирования формирования длины каналов. Однако с помощью МРТ КС невозможно достоверно оценить область прикрепления ПКС, в особенности бедренного прикрепления связки, и спланировать центр формирования каналов для анатомического размещения трансплантата.

Гипотезой нашего исследования был поиск значимых взаимосвязей между отдельными параметрами КС и их потенциальным влиянием на расположение областей прикрепления ПКС, что в дальнейшем может быть применено для построения многопараметрической математической модели при предоперационном планировании реконструкции связочного аппарата КС.

Статистическая обработка 19 параметров МРТ в 391 КС, включенном в исследование, которые соответствовали критериям включения и исключения, позволила сформировать количественную базу данных. Однако благодаря сокращению числа переменных вместо исходного набора переменных появилась возможность анализировать данные по выделенным факторам, число которых значительно меньше исходного числа взаимосвязанных переменных.

В ходе факторного анализа мы исходили из предположения о том, что каждый из исходных признаков может быть представлен в виде суммы линейной комбинации небольшого числа латентных (скрытых) общих факторов и характерных факторов. При этом считается, что каждый общий фактор имеет существенное значение для анализа большинства исходных признаков. В то же время изменения в характерном факторе воздействуют главным образом на значения только соответствующего признака. Иными словами, характерный фактор отражает ту специфику признака, которая не может быть выражена через общие факторы.

Исходя из полученных результатов нашего исследования, к признакам, связанным с полом, можно отнести: глубину и ширину плато ББК, угол заднего наклона плато ББК, ширину мыщелков БК на уровне трансэпикондилярной линии, ширину медиального мыщелка БК, ширину латерального мыщелка БК, высоту медиального мыщелка БК, а также высоту латерального мыщелка БК.

Гендерные особенности строения КС, выявленные нами, соотносятся с ранее проведенными исследованиями и несколько дополняют их. Так, по данным ряда исследований, разница в размерах мыщелков БК между мужским и женским коленным суставом была продемонстрирована в работах М. Махфуза и др. (англ. M. Mahfouz et al.), Дж. С. Эверхарта и др. (англ. J. S. Everhart et al.) [12, 13]. Также показано, что женщины, по сравнению с мужчинами, имеют больший задний наклон плато ББК, что предрасполагает к более высокому риску бесконтактной травмы ПКС [17, 18]. Мы также подтвердили разницу в глубине и ширине плато ББК между мужчинами и женщинами [19, 20]. Многие авторы также отмечают влияние некоторых геометрических факторов КС на риск разрыва ПКС [21–23].

Однако анатомическое строение коленного сустава и областей прикрепления ПКС имеет не столько гендерные и расовые особенности, которые отмечены в большинстве исследований [24–26], сколько они носят персонифицированный характер конкретного сустава, что отражается во взаимосвязи отдельных параметров.

При анализе остальных факторов мы определили, что второй фактор (табл. 4) объединяет такие показатели, как высота и ширина латерального мыщелка, угол наклона ПКС в коронарной и сагиттальной плоскостях относительно плато ББК, глубина плато ББК, которые в большей или меньшей степени скоррелированы между собой. Выявленные корреляции между параметрами этого фактора могут влиять на расположение ПКС в фронтальной и сагиттальной плоскости, поскольку выявлена зависимость размеров наружного мыщелка БК и угла наклона ПКС.

Третий фактор обобщает такие признаки, как угол наклона плато ББК и углы наклона ПКС относительно оси БК и ББК. Установлена зависимость этих параметров друг от друга, что также говорит о вероятной связи расположения центра ПКС от анатомической особенности заднего угла наклона ББК.

Четвертый фактор является характерным для фронтального размера области крепления ПКС на ББК в коронарной плоскости.

Пятый фактор показывает корреляцию между длиной ПКС и размером области прикрепления ПКС к ББК.

Шестой фактор показывает взаимосвязь между глубиной плато ББК с шириной и формой межмыщелковой ямки БК.

Необходимо добавить, что полученная модель плохо объясняет такие параметры, как ширина межмыщелковой ямки, глубина медиального мыщелка БК, угол наклона ПКС в коронарной плоскости и сагиттальной плоскости относительно плато ББК, которые имеют общность менее 50 %.

Таким образом, большая часть параметров образует единую систему взаимосвязанных признаков. Прочие признаки выходят за рамки этой системы и обусловлены отдельными характерными факторами, которые могут иметь значение при хирургических вмешательствах, связанных с КС и реконструкцией связочного аппарата.

Вместе с этим введение дополнительных параметров, в т. ч. не имеющих корреляции с полом, может быть полезным для построения многопараметрической модели, позволяющей прогнозировать клинически значимые исходы или значения тех параметров, которые не могут быть определены прямым способом, что мы после обработки представим в следующих публикациях.

Заключение

Несостоятельность предложенных классификаций строения КС диктует необходимость поиска взаимосвязанных параметров сустава, которые могут дать больше клинически значимых данных.

Факторный анализ позволяет выделить новые системы взаимосвязанных параметров, в т. ч. не связанных с полом.

Дополнительные параметры могут быть использованы для построения многопараметрической модели анализа МРТ КС и смогут помочь при планировании пластики ПКС.

Список литературы | References

1. Hasoon J, Al-Dadah O. Knee anatomic geometry accurately predicts risk of anterior cruciate ligament rupture. *Acta Radiologica*. 2023;64(5):1904–1911. DOI: <https://doi.org/10.1177/02841851231152329>.
2. Schneider A, Si-Mohamed S, Magnussen RA, Lustig S, Neyret P, Servien E. Tibiofemoral joint congruence is lower in females with ACL injuries than males with ACL injuries. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2018;26:1375–1383. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4756-7>.
3. Levins JG, Sturnick DR, Argentieri EC, Gardner-Morse M, Vacek PM, Desarno MJ, et al. Geometric risk factors associated with noncontact anterior cruciate ligament graft rupture. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(10):2537–2545. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546516657525>.
4. Beaulieu ML, Nowak EK, Beynon BD, Ashton-Miller JA, Sturnick DR, Wojtys EM. Clinical-grade MRI-based methods to identify combined anatomic factors that predict ACL injury risk in male and female athletes. *The American Journal of Sports Medicine*. 2021;49(10):2615–2623. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465211024249>.
5. Malanin DA, Volodin IV, Suchilin IA, Demeschenko MV. Gender differences of the ACL insertion sites. *Traumatology and Orthopaedics in Russia*. 2020;26(4):80–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-4-80-92>.
6. Li M, Ji G, Fan L, Fan CY, Lin W, Yang GM, et al. Assessment of patellar morphology in trochlear dysplasia on computed tomography scans. *Orthopaedic Surgery*. 2021;13(2):458–465. DOI: <https://doi.org/10.1111/os.12825>.
7. Ellison TM, Flagstaff I, Johnson AE. Sexual dimorphisms in anterior cruciate ligament injury: A current concepts review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2021;9(12):23259671211025304. DOI: <https://doi.org/10.1177/23259671211025304>.
8. Patel AP, Gronbeck C, Chambers M, Harrington MA, Halawi MJ. Gender and total joint arthroplasty: Variable outcomes by procedure type. *Arthroplasty Today*. 2020;6(3):517–520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artd.2020.06.012>.
9. Asseln M, Hänisch C, Schick F, Radermacher K. Gender differences in knee morphology and the prospects for implant design in total knee replacement. *The Knee*. 2018;25(4):545–558. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2018.04.005>.
10. Tan SH, Lau BP, Khin LW, Lingaraj K. The importance of patient sex in the outcomes of anterior cruciate ligament reconstructions: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(1):242–254. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546515573008>.
11. Hirtler L, Kainberger F, Röhrich S. The intercondylar fossa — A narrative review. *Clinical Anatomy*. 2022;35(1):2–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/ca.23773>.
12. Mahfouz M, Abdel Fatah EE, Bowers LS, Scuderi G. Three-dimensional morphology of the knee reveals ethnic differences. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2012;470:172–185. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2089-2>.
13. Everhart JS, Chaudhari AM, Flanigan DC. Creation of a simple distal femur morphology classification system. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34:924–931. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.23102>.
14. Gillespie RJ, Levine A, Fitzgerald SJ, Kolaczko J, DeMaio M, Marcus RE, et al. Gender differences in the anatomy of the distal femur. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 2011;93:357–363. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B3.24708>.
15. Hanna A, Hollnagel K, Whitmer K, John C, Johnson B, Godin J, et al. Reliability of magnetic resonance imaging prediction of anterior cruciate ligament autograft size and comparison of radiologist and orthopaedic surgeon predictions. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2019;7(12):2325967119889593. DOI: <https://doi.org/10.1177/2325967119889593>.
16. Camarda L, Grassedonio E, Albano D, Galia M, Midiri M, D'Arienzo M. MRI evaluation to predict tendon size for knee ligament reconstruction. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2018;7(3):478–484. DOI: <https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.3.478>.
17. Li K, Cavaignac E, Xu W, Cheng Q, Telmon N, Huang W. Morphometric evaluation of the knee in Chinese population reveals sexual dimorphism and age-related differences. *International Orthopaedics*. 2018;42(10):2349–2356. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3826-x>.
18. Hasoon J, Al-Dadah O. Knee anatomic geometry accurately predicts risk of anterior cruciate ligament rupture. *Acta Radiologica*. 2023;64(5):1904–1911. DOI: <https://doi.org/10.1177/02841851231152329>.
19. Barnum MS, Boyd ED, Vacek P, Slauterbeck JR, Beynon BD. Association of geometric characteristics of knee anatomy (alpha angle and intercondylar notch type) with noncontact ACL injury. *The American Journal of Sports Medicine*. 2021;49(10):2624–2630. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465211023750>.
20. Maijanen H, Junno JA, Keisu A, Niinimäki J, Lehenkari P, Oura P. Sex estimation from knee breadth dimensions in a Finnish population. *Legal Medicine*. 2021;51:101873. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2021.101873>.
21. Gültekin MZ, Dinçel YM, Keskin Z, Arslan S, Yıldırım A. Morphometric risk factors effects on anterior cruciate ligament injury. *Joint Diseases and Related Surgery*. 2023;34(1):130–137. DOI: <https://doi.org/10.52312/jdrs.2023.910>.

22. Lansdown D, Ma CB. The influence of tibial and femoral bone morphology on knee kinematics in the anterior cruciate ligament injured knee. *Clinics in Sports Medicine*. 2018;37(1):127–136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.07.012>.
23. Shen L, Jin ZG, Dong QR, Li LB. Anatomical risk factors of anterior cruciate ligament injury. *Chinese Medical Journal*. 2018;131 (24):2960–2967. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.247207>.
24. Dimitriou D, Wang Z, Zou D, Helmy N, Tsai TY. Do sex-specific differences exist in ACL attachment location? An MRI-based 3-dimensional topographic analysis. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2020;8(11):2325967120964477. DOI: <https://doi.org/10.1177/2325967120964477>.
25. Hosseinzadeh S, Kiapour AM. Sex differences in anatomic features linked to anterior cruciate ligament injuries during skeletal growth and maturation. *The American Journal of Sports Medicine*. 2020;48(9):2205–2212. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546520931831>.
26. Devana SK, Solorzano C, Nwachukwu B, Jones KJ. Disparities in ACL reconstruction: the Influence of gender and race on incidence, treatment, and outcomes. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2022;15(1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12178-021-09736-1>.

Информация об авторах

Илья Владимирович Володин — ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; младший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной ортопедии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия.

E-mail: volodin_ili@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-1674>

Дмитрий Александрович Маланин — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; заведующий лабораторией клинической и экспериментальной ортопедии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия.

E-mail: malanin67@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Константин Юрьевич Калитин — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия.

E-mail: kkonst8@ya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Ольга Юрьевна Муха — лаборант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

E-mail: olay.myha14@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Илья Алексеевич Сучилин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия.

E-mail: omnio@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-5365>

Леонид Леонидович Черезов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

E-mail: Ichrv@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-5367>

Information about the authors

Ilia V. Volodin — Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Junior Researcher of the Laboratory of Clinical and Experimental Orthopedics, Volgograd Science Medical Center, Volgograd, Russia.

E-mail: volodin_ili@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-1674>

Dmitry A. Malanin — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Head of the Laboratory of Clinical and Experimental Orthopedics, Volgograd Science Medical Center, Volgograd, Russia.

E-mail: malanin67@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Konstantin Y. Kalitin — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Researcher of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Science Medical Center, Volgograd, Russia.

E-mail: kkonst8@ya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Olga Y. Mukha — Laboratory Technician of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

E-mail: olay.myha14@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Ilia A. Suchilin — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Researcher of the Laboratory of Clinical and Experimental Orthopedics, Volgograd Science Medical Center, Volgograd, Russia.

E-mail: omnio@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-5365>

Leonid L. Cherezov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

E-mail: lchrzv@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-5367>

Рукопись получена: 14 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 29 ноября 2023. Принята к публикации: 13 марта 2024.

Received: 14 November 2023. Revised: 29 November 2023. Accepted: 13 March 2024.

УДК 616.37.001.5-002.4

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89><https://elibrary.ru/OQZFLO>

Гемокоагуляционные нарушения и интоксикация при тяжелом течении острого постманипуляционного панкреатита в эксперименте

Михаил Иосифович Прудков¹, Максим Анатольевич Ранцев^{2✉},
Пётр Алексеевич Сарапульцев³, Олег Николаевич Чупахин⁴

¹ Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

⁴ Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ r-ma@bk.ru

Аннотация

Введение. Острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) — частое осложнение после вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки. Частота развития ОПМП может достигать 15 %, из них тяжелым течением характеризуется 5–10 % случаев.

Цель работы — определение возможности коррекции гемокоагуляционных нарушений и снижения выраженности синдрома эндогенной токсемии при тяжелом течении ОПМП.

Материалы и методы. Выполнено сравнительное исследование выраженности гемокоагуляционных нарушений и токсемии на 40 животных (нелинейные крысы-альбиносы) с тяжелым течением острого панкреатита на экспериментальной модели ОПМП. В целях уменьшения выраженности гемокоагуляционных нарушений и уровня токсемии в исследовании использовано соединение L-17 из новой группы органических соединений замещенных тиадиазинов в суточной дозе 40 мг/кг.

Результаты. Показано развитие гиперкоагуляции (повышение концентрации D-димеров (это правильное обозначение) и изменение показателей тромбоэластограммы) и выраженной токсемии (повышение концентрации веществ средней и низкой молекулярной массы (ВНСММ) и коэффициента распределения К (соотношение ВНСММ плазмы и эритроцитов), снижение связывающей способности альбумина (ССА)) у животных с экспериментальной моделью ОПМП. Введение крысам с ОПМП соединения L-17 приводит к нормализации показателей тромбоэластограммы, снижению концентрации D-димеров, а также уменьшению уровня токсемии (снижение концентрации ВНСММ и коэффициента К, повышение ССА).

Обсуждение. Течение ОПМП в эксперименте сопровождается развитием тяжелых гемокоагуляционных нарушений и выраженной токсемией. Эффективными показателями, отражающими тяжесть течения ОПМП, являются D-димеры (гемокоагуляция) и связывающая способность альбумина (токсемия).

Заключение. Применение соединения L-17 из группы тиадиазинов при экспериментальном ОПМП тяжелой степени снижает выраженность гемокоагуляционных нарушений и уменьшает тяжесть течения полиорганной дисфункции.

Ключевые слова: острый панкреатит, острый постманипуляционный панкреатит, моделирование острого панкреатита, гемокоагуляция, токсемия

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке программы Президиума Уральского отделения Российской академии наук (№ 09-П-4-3001) и гранта регионального конкурса «Урал» Российского фонда фундаментальных исследований (№ 07-04-96122).

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 № 02/21 от 1 декабря 2021 г.).

Для цитирования: Гемокоагуляционные нарушения и интоксикация при тяжелом течении острого пост-манипуляционного панкреатита в эксперименте / М.И. Прудков, М.А. Ранцев, П.А. Сарапульцев, О.Н. Чупахин // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89>. EDN: <https://elibrary.ru/OQZFLO>.

Hemocoagulation Disorders and Intoxication in Severe Acute Post-Manipulation Pancreatitis in the Experiment

Mikhail I. Prudkov¹, Maksim A. Rantsev^{2✉}, Petr A. Sarapultsev³, Oleg N. Chupakhin⁴

¹ Ural Institute of Health Care Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

⁴ I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

✉ r-ma@bk.ru

Abstract

Introduction. Acute post-manipulation pancreatitis (APMP) is a frequent complication after interventions on the major duodenal papilla. The APMP incidence reaches 15 %, of which 5–10 % are severe. The goal of the research is to determine the possibility of correcting hemocoagulation disorders and reducing endogenous toxemia syndrome severity in APMP.

Materials and methods. A comparative study was performed in 40 animals (nonlinear albino rats) with severe acute pancreatitis on APMP experimental model. L-17 compound from a new group of organic compounds substituted thiadiazines at a daily dose of 40 mg/kg was used.

Results. The development of hemocoagulation disorders and severe toxemia in animals with an experimental model of APMP has been shown. The indicators of the severity of hemocoagulation disorders and toxemia were studied in experimental APMP against the background of the introduction of the compound L-17 from the group of substituted thiadiazines.

Discussion. The course of APMP in the experiment is accompanied by the development of severe hemocoagulation disorders and severe toxemia. Effective indicators reflecting the severity of APLP are D-dimers (hemocoagulation) and albumin binding capacity (toxemia).

Conclusion. The course of experimental severe APMP is accompanied by pronounced hemocoagulation disorders development involved in the pathogenesis and progression of multiple organ dysfunction, that is characterized by a high level of endogenous toxemia. The course of experimental APMP against the background of the introduction of the compound L-17 is marked by a decrease in the severity of hemocoagulation disorders and the level of endogenous toxemia.

Keywords: acute severe pancreatitis, acute post-manipulation pancreatitis, modeling of acute pancreatitis, hemocoagulation, endotoxemia syndrome

Funding. This work was supported by the program of the Presidium of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (No. 09-P-4-3001) and a grant from the regional competition “Ural” of the Russian Foundation for Basic Research (No. 07-04-96122).

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

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

For citation: Prudkov MI, Rantsev MA, Sarapultsev PA, Chupakhin ON. Hemocoagulation Disorders and Intoxication in Severe Acute Post-Manipulation Pancreatitis in the Experiment. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):89–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89>. EDN: <https://elibrary.ru/OQZFLO>.

Введение

Острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) является одним из частых осложнений после диагностических и лечебных вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки [1–8]. Частота развития ОПМП может достигать 15 % [3, 9–13], из них на тяжелое течение приходится около 5–10 % [3, 12–14]. Неотъемлемым атрибутом тяжелого течения острого панкреатита является развитие полиорганной дисфункции и воспалительной реакции. В основе патогенеза формирования и дальнейшего прогрессирования как органной дисфункции, так и воспалительной реакции лежат выраженные гемокоагуляционные нарушения, которые сопровождаются нарушением микроциркуляции с гипоперфузией тканей и органов [15–22]. Некробиотические последствия тканевой гипоперфузии ведут к формированию синдрома эндогенной токсемии [23]. Известно, что воспалительная реакция на любое повреждение или некроз представляет собой единый воспалительно-коагуляционный ответ [24, 25]. Уменьшение гемокоагуляционных нарушений при тяжелом течении ОПМП несомненно скажется на улучшении микроциркуляции и перфузии органов и тканей. В Институте органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (УрО РАН) под руководством академика РАН О. Н. Чупахина синтезировано соединение L-17 — 2-морфолино-5-фенил-6 Н-1,3,4-тиадиазин гидробромид из новой группы органических соединений 5-фенилзамещенных-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-аминов. При исследованиях *in vitro* соединение L-17 показало наличие биологического эффекта заключающегося в дезагрегантном и некотором антикоагуляционном действии¹.

Цель работы — определение возможности коррекции гемокоагуляционных нарушений и снижения выраженности синдрома эндогенной токсемии при тяжелом течении ОПМП.

Материалы и методы

В исследование включено 40 лабораторных животных — нелинейные крысы-альбиносы (самцы), у которых была воспроизведена обтурационная модель ОПМП. Операция по моделированию ОПМП проведена крысам в возрасте 4–6 месяцев средней массой 250–300 г. Во всех случаях развился острый панкреатит, соответствовавший критериям тяжелого течения согласно последним утвержденным клиническим рекомендациям Минздрава России (2020)². Развитие острого панкреатита установлено макроскопически и гистоморфологическими данными. Все животные были здоровы и содержались в стандартных условиях вивария Института иммунологии и физиологии (ИИФ) УрО РАН. Проведение экспериментальных процедур одобрено Этическим комитетом ИИФ УрО РАН (протокол № 02/21 от 1 декабря 2021 г.), процедуры проводились в соответствии с руководством по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований, рекомендованным коллегией Евразийской экономической комиссии³. Соединение L-17 вводилось ежедневно в дозировке 40 мг/кг.

Дизайн эксперимента

Все животные, участвовавшие в эксперименте, были разделены на четыре группы. В группы 1 и 3 вошли по 10 животных с моделированным ОПМП тяжелой степени тяжести без медикаментозного воздействия в 1 и 7 сутки соответственно. В группы 2 и 4 включены по 10 животных с воспроизведенным ОПМП тяжелой степени тяжести с введением соединения L-17 в 1 и 7 сутки соответственно. Отдельную группу «интактные» составляли 10 здоровых не оперированных крыс. Выведение из эксперимента осуществляли гуманным способом в 1 и 7 сутки эксперимента с проведением исследования показателей гемокоагуляции и выраженности синдрома эндогенной токсемии. Кровь для исследования собирали путем катетеризации брюшной аорты для получения корректных результатов гемостазиограммы.

¹ Замещенные 5R1, 6R2 1,3,4-тиадиазин-2 амины и фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием : пат. 2259371 РФ. № 2003113145/04 ; заявл. 05.05.2003 ; опубл. 27.08.2009. 20 с. URL: <https://clck.ru/39yBrg> (дата обращения: 21.08.2023).

² Острый панкреатит : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос о-во хирургов ; Ассоц. гепатопанкреатобилиар. хирургов стран СНГ ; Ассоц. анестезиологов-реаниматологов ; Северо-Запад. ассоц. парентер. и энтер. питания ; Рос. о-во рентгенологов и радиологов ; Санкт-Петербург. радиолог. о-во. М., 2020. URL: <https://clck.ru/39yCМр> (дата обращения: 15.07.2023).

³ О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований : рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант.Ру». URL: <https://clck.ru/3A8J3y> (дата обращения: 19.12.2023).

Исследованы следующие показатели гемостазиограммы: концентрация фибриногена, антитромбина-III, D-димеров, количество тромбоцитов, данные тромбоэластограммы (R — время реакции (образование тромбокиназы); K — время образования сгустка (скорость образования тромбина); MA — максимальная амплитуда (образование фибрина)). Проанализированы данные эндотоксикограммы: концентрация креатинина, связывающая способность альбумина (ССА), концентрация веществ средней и низкой молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах и плазме, а также их соотношение — коэффициент распределения K.

Статистическая обработка результатов

Данные представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее арифметическое (англ. Mean); m — ошибка среднего арифметического. Проверка на нормальность данных выполнена тестом Шапиро — Уилка, результат его выполнения указал на нормальность распределения большинства показателей (p -value > 0,05). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При сравнении лабораторных данных в 1 и 7 сутки использован U-тест Манна — Уитни, позволяющий сравнивать независимые выборки относительно выборочного распределения, т.к. тест Левена на гомогенность дисперсий указал на разнородность сравниваемых данных (p -value < 0,05).

Результаты

Результаты исследования гемокоагуляционных нарушений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей гемостазиограммы, $M \pm m$

Группы животных	Фибриноген, г/л	Антитромбин-III, %	D-димеры, нг/мл	Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л
Интактные	2,8 $\pm$ 0,3	95,6 $\pm$ 8,3	11,5 $\pm$ 5,4*	856,7 $\pm$ 98,0*
Группа 1 (ОПМП, 1 сут.)	7,9 $\pm$ 1,6*	132,0 $\pm$ 6,5*	918,6 $\pm$ 535,7*	689,2 $\pm$ 29,0*
Группа 2 (ОПМП + L-17, 1 сут.)	6,1 $\pm$ 0,7*†	124,0 $\pm$ 5,4*	175,6 $\pm$ 80,1*†	819,2 $\pm$ 65,0†
Группа 3 (ОПМП, 7 сут.)	3,7 $\pm$ 0,6	124,7 $\pm$ 21,1	716,1 $\pm$ 392,5*	1 067,5 $\pm$ 318,0
Группа 4 (ОПМП + L-17, 7 сут.)	3,2 $\pm$ 0,7	127,4 $\pm$ 12,3*	60,7 $\pm$ 14,4*†	1 097,0 $\pm$ 51,0*

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

В 1 сутки формирования ОПМП отмечено статистически значимое повышение концентрации фибриногена в группах 1 ((7,9 $\pm$ 1,6) г/л) и 2 ((6,1 $\pm$ 0,7) г/л) по сравнению с интактными животными — ((2,8 $\pm$ 0,3) г/л). В группе 2 концентрация фибриногена, в сравнении с группой 1, была меньше, но без статистически значимой разницы.

Аналогичным образом мы наблюдали повышение антитромбина-III в группах 1 ((132,0 $\pm$ 6,5) %) и 2 ((124,0 $\pm$ 5,4) %) по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$), однако с несколько меньшей концентрацией в группе 2 ($p > 0,05$).

В 1 сутки в группах 1 и 2 отмечено значительное снижение количества тромбоцитов. В группе 1 ((689,2 $\pm$ 29,0) $\times 10^9$ /л) уменьшение количества тромбоцитов было значительным в сравнении с интактными животными ((856,7 $\pm$ 98,0) $\times 10^9$ /л) и группой 2 ((819,2 $\pm$ 65,0) $\times 10^9$ /л) ($p < 0,05$).

Максимальные отличия в исследованных показателях гемокоагуляции между группами 1, 2 и интактными животными выявлены по показателю концентрации D-димеров. В 1 сутки в группе 1 ((918,6 $\pm$ 535,7) нг/мл) концентрация D-димеров в 80 раз превышала значения у интактных животных ((11,5 $\pm$ 5,4) нг/мл), и только в 5 раз — в группе 2 (175,6 $\pm$ 80,1) нг/мл). Показатель концентрации D-димеров и количества тромбоцитов, как известно, имеют прямую зависимость с выраженностью воспалительной реакции [26].

К 7 суткам в группах 3 ((3,7 $\pm$ 0,6) г/л) и 4 ((3,2 $\pm$ 0,7) г/л) концентрация фибриногена имела значимое снижение в сравнении с 1 сутками, но была практически на одном уровне, приближаясь к значениям у интактных животных — ((2,8 $\pm$ 0,3) г/л) ($p > 0,05$).

Концентрация антитромбина-III в группах 3 ((124,7±21,1) %) и 4 ((127,4±12,3) %) к 7 суткам не имела значимых отличий, хотя и превышала показатели у интактных животных — ((95,6±8,3) %).

Количество тромбоцитов в группах 3 ((1 067,5±318,0)×10⁹/л) и 4 ((1 097,0±51,0)×10⁹/л) к 7 суткам восстанавливалось и даже немного превышало значения у интактных животных — ((856,7±98,0)×10⁹/л) ($p > 0,05$), что может быть расценено как вероятное явление реактивного тромбоцитоза при воспалительном или инфекционном процессах [27, 28].

Концентрация D-димеров к 7 суткам снижалась в группе 4 ((60,7±14,4) нг/мл) в сравнении с группой 3 ((716,1±392,5) нг/мл), где этот показатель сохранялся на высоком уровне.

В дополнение к описанным параметрам гемостазиограммы выполнена тромбоэластография (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей тромбоэластограммы, М±m

Группы животных	R, мин.	K, мин.	МА, мм
Интактные	2,33±0,20*	1,24±0,10*	57,30±1,10*
Группа 1 (ОПМП, 1 сут.)	3,38±0,40*	0,70±0,40*	76,00±2,80*
Группа 2 (ОПМП + L-17, 1 сут.)	4,78±0,20*†	1,31±0,40*†	67,80±3,10*†
Группа 3 (ОПМП, 7 сут.)	4,21±0,60*	1,10±0,10	67,20±2,10*
Группа 4 (ОПМП + L-17, 7 сут.)	2,20±0,10†	1,24±0,10	61,80±0,60*†

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

При анализе показателей тромбоэластограммы в 1 сутки эксперимента в группе 1 отмечено удлинение 1 фазы свертывания (R — (3,38±0,40) мин.) и укорочение 2 фазы свертывания (K — (0,70±0,40) мин.), а также увеличение времени образования фибрина (МА — (76,0±2,8) мм).

В группе 2 в 1 сутки при введении соединения L-17 выявлено удлинение 1 фазы — времени реакции (R — (4,78±0,20) мин.) — и 2 фазы — времени образования сгустка (K — (1,31±0,40) мин.), — а также увеличение образования фибрина (МА — (67,80±3,10) мм).

К 7 суткам показатели тромбоэластограммы претерпели следующие изменения. В группе 3 к 7 суткам выявлено удлинение времени реакции и времени образования сгустка (R — (4,21±0,60) мин.; K — (1,10±0,10) мин.), а также уменьшение образования фибрина (МА — до 67,20±2,10 мм).

В группе 4 на фоне введения соединения L-17 к 7 суткам отмечена нормализация времени реакции и времени образования сгустка (R — (2,20±0,10) мин.; K — (1,24±0,10) мин.) при тенденции образования фибрина к нормализации (МА — (61,80±0,60) мм).

Тяжелое течение острого панкреатита сопровождается развитием персистирующей органной дисфункции, которая проявляется нарастающей токсемией способствующей поддержанию и усугублению органной дисфункции. Исследованные при экспериментальном ОПМП параметры синдрома эндогенной токсемии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели синдрома эндогенной токсемии, М±m

Группы животных	Креатинин, мкмоль/л	ССА, %	ВНСММ в эритроцитах, у. е. оптической плотности	ВНСММ в плазме, у. е. оптической плотности	Коэффициент распределения К
Интактные	28,30±5,73	97,43±1,00	6,8402±0,2500	2,7631±0,2400	0,40±0,04
Группа 1 (ОПМП, 1 сут.)	49,20±7,78*	88,00±3,09*	8,0150±0,1400*	3,5894±0,1800*	0,45±0,04*
Группа 2 (ОПМП + L-17, 1 сут.)	28,30±5,71†	96,00±2,01†	7,9461±0,2600*	3,3149±0,2100*	0,41±0,07
Группа 3 (ОПМП, 7 сут.)	30,00±1,42	86,00±4,39*	9,2094±0,0500*	4,9611±1,1000*	0,54±0,01*
Группа 4 (ОПМП + L-17, 7 сут.)	29,20±6,30	98,00±2,41†	8,4373±0,1700*†	3,7520±0,1400*†	0,45±0,02*†

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

В 1 сутки концентрация креатинина сыворотки в группе 1 ($49,20 \pm 7,78$) мкмоль/л значительно превышала значения в группе 2 ($28,30 \pm 5,71$) мкмоль/л). ССА в группе 1 была снижена в сравнении с интактными животными и 2 группой. Концентрация ВНСММ в плазме и сыворотке животных с ОПМП в группах 1 и 2, а следовательно, и коэффициент распределения К (соотношение ВНСММ плазмы и эритроцитов) не имели статистически значимых различий.

К 7 суткам отмечено прогрессирование синдрома эндогенной токсемии по всем исследованным показателям в группе 3 (ВНСММ в эритроцитах — $9,2094 \pm 0,0500$ у. е., ВНСММ в плазме — $4,9611 \pm 1,1000$ у. е.), по сравнению с группой 4 отмечена более низкая концентрация ВНСММ в эритроцитах и плазме (ВНСММ в эритроцитах — $8,4373 \pm 0,1700$ у. е.; ВНСММ в плазме — $3,7520 \pm 0,1400$ у. е.). Наиболее информативным оказался показатель ССА, который в группе 3 ($86,00 \pm 4,39$ %) значительно снизился в сравнении с группой 4, где имелась нормализация уровня ССА ($98,00 \pm 2,41$ %) ($p < 0,05$). Исключение составила концентрация креатинина сыворотки, которая в группах 3 ($30,00 \pm 1,42$) мкмоль/л и 4 ($29,20 \pm 6,30$) мкмоль/л находилась на одном уровне.

Обсуждение

Использованная в исследовании модель ОПМП отличается тяжелым течением заболевания, в соответствии с критериями тяжести, изложенными в российских национальных клинических рекомендациях и данных литературы [3, 12–14]. Тяжелое течение ОПМП отмечается у 5–10 % больных после вмешательств на большом дуоденальном сосочке. В настоящем исследовании рассмотрены два основных аспекта тяжести течения постманипуляционного панкреатита: гемокоагуляционные нарушения и выраженность синдрома эндогенной токсемии. Гемокоагуляционные нарушения характеризуются явлениями гиперкоагуляции, нередко приводящими к развитию венозных тромбозов крупных вен (портальной, селезеночной и т. д.). Явления гиперкоагуляции приводят к состоянию органной гипоперфузии с развитием эндогенной токсемии вследствие полиорганной дисфункции, что согласуется с данными литературы [15–22].

Исследование животных с экспериментальным ОПМП показало развитие выраженных гемокоагуляционных изменений, характерных для тяжелого течения острого панкреатита, что соответствует данным многочисленных публикаций, посвященных этой проблеме [15–22]. Наиболее информативным показателем в исследованных данных гемостазиограммы, отражающих состояние системы гемокоагуляции, оказалась концентрация D-димеров. Концентрация D-димеров в настоящее время рассматривается как интегративный показатель тяжести гемокоагуляционных нарушений имеющий тесную взаимосвязь с выраженностью воспалительного процесса [25]. Выявлено, что повышение концентрации D-димеров имеет корреляцию и с изменениями в тромбоэластограмме, где также отмечено развитие изменений, характеризующих повышенное тромбообразование, что подтверждается данными литературы [29]. Положительная динамика D-димеров может рассматриваться как индикатор эффективности воздействия соединения L-17 на течение ОПМП в эксперименте и рекомендована для мониторинга состояния больных с тяжелым течением острого панкреатита.

Выраженность эндогенной токсемии при остром панкреатите является неотъемлемой характеристикой тяжести течения заболевания и отражает прогрессирование органной дисфункции [23]. Результаты проведенного исследования показали, что ССА является наиболее информативным показателем отражающим течение токсемии при ОПМП в эксперименте. Простота методики измерения ССА и его информативность по данным нашего исследования позволяют использовать этот показатель для оценки выраженности эндогенной токсемии при ОПМП в эксперименте.

Заключение

Течение экспериментального тяжелого ОПМП сопровождается развитием выраженных гемокоагуляционных нарушений, участвующих в патогенезе развития и прогрессирования полиорганной дисфункции. Гемокоагуляционные нарушения при ОПМП характеризуются развитием явлений гиперкоагуляции, что несет в себе опасность гипоперфузии органов и тромбоза вен органов брюшной полости. Введение соединения L-17 позволяет в эксперименте добиться снижения явлений гиперкоагуляции. Органная дисфункция, развивающаяся при ОПМП, характеризуется высоким уровнем эндогенной

токсемии, что нашло отражение в повышении концентрации ВНСММ в эритроцитах и плазме крови, ССА. Введение соединения L-17 при экспериментальном ОПМП снижает уровень токсемии, что сопровождается снижением концентрации ВНСММ и значительным повышением ССА.

Таким образом, показана возможность снижения гиперкоагуляции и уменьшения выраженности синдрома эндогенной токсемии при тяжелом течении ОПМП в эксперименте на фоне введения соединения L-17.

Список источников | References

1. 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>.
2. 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: <https://doi.org/10.14744/less.2021.58966>.
3. 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>.
4. Morales SJ, Sampath K, Gardner TB. A review of prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018;14(5):286–292. PMID: 29991936.
5. Devière J. Post-ERCP pancreatitis: Still a major issue despite all efforts. *Endoscopy*. 2021;53(04):367. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1369-9031>.
6. 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: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.005>.
7. 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: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009662.pub3>.
8. Park CH, Park SW, Yang MJ, Moon SH, Park DH. Preand post-procedure risk prediction models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surgical Endoscopy*. 2022;36(3):2052–2061. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08491-1>.
9. 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 10 April 2024].
10. 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.
11. Dubravcsik Z, Hritz I, Szepes A, et al. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(1):95–99. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701069>.
12. 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: <https://doi.org/10.4103/1110-1121.153364>.
13. Perdigoto DN, 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>.
14. Ribeiro IB, do Monte Junior ES, Miranda Neto AA, Proença IM, de Moura DTH, Minata MK, et al. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A narrative review. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(20):2495–2506. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2495>.
15. Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, Wilson AS, Breze C, Papachristou GI, et al. Severe acute pancreatitis: Capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;319(5): G573–G583. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00285.2020>.
16. Shah BN, Lapshin VR, Teplov VM. Mechanisms of development of multiple organ failure during shockogenic trauma: A clinical approach to the problem. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2011;170(6):93–97. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/oklifv>.
17. Alimova HP, Alikbekova MB. Multiple organ failure: Problems and modern methods of treatment. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(1):75–80. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/39yBDV> [accessed 10 April 2024].
18. Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Medical Journal*. 2020;2020(1):22. DOI: <https://doi.org/10.5339/qmj.2020.22>.

19. Sakorafas GN, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-induced pancreatitis. *Digestive Surgery*. 2000;17(1):3–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000018793>.
20. Chaari A, Abdel Hakim K, Bousselmi K, Etman M, El Bahr M, El Saka A, et al. Pancreatic injury in patients with septic shock: A literature review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;8(7):526–531. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i7.526>.
21. 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>.
22. 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>.
23. Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008–2023. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.
24. Lopatin AF, Redkin IV, Samoylenko VV, Petrovskaya EL, Molchanov IV. The role of antithrombin in diagnosis and treatment of sepsis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018;(3):19–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803119>.
25. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz 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>.
26. Borowiec A, Dąbrowski R, Kowalik I, Rusinowicz T, Hadzik-Błaszczak M, Krupa R, et al. Elevated levels of D-dimer are associated with inflammation and disease activity rather than risk of venous thromboembolism in patients with granulomatosis with polyangiitis in long term observation. *Advances in Medical Sciences*. 2020;65(1):97–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.12.007>.
27. Chikaev VF, Aydarov AR, Zinkevich OD, Petukhov DM, Galyautdinov FS, Safina NA. Features of platelet reaction in acute pancreatitis. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(2):172–175. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-172>.
28. Chiba N, Sugita A, Mizuochi M, Sato J, Saito T, Sakurai A, et al. Clinical significance of reactive thrombocytosis in the course of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology*. 2023;23(1):206. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02837-w>.
29. Thachil J. Usefulness of combining D-dimers with thromboelastography. *Journal of the American College of Surgeons*. 2020;231(5):608. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.07.004>.

Информация об авторах

Михаил Иосифович Прудков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии, Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия.
E-mail: miprudkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

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

Mikhail I. Prudkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgery, Coloproctology and Endoscopy, Ural Institute of Health Care Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: miprudkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

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, 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 Institute of Organic Synthesis, 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: 4 сентября 2023. Одобрена после рецензирования: 14 марта 2024. Принята к публикации: 9 апреля 2024.

Received: 4 September 2023. Revised: 14 March 2024. Accepted: 9 April 2024.

УДК 616.216.1-018.73-001-002:547.172.6-031

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.98>

<https://elibrary.ru/QPVVKD>



Коррекция нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте

Ирина Евгеньевна Берест

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия

i_berest@mail.ru

Аннотация

Введение. Метаболиты оксида азота играют важную роль в пролонгации воспалительной реакции, нарушениях регенерации эпителия при заболеваниях верхних дыхательных путей. Одним из перспективных подходов к регуляции биоактивности оксида азота является применение антиоксидантов.

Цель исследования — оценить эффективность применения антиоксидантной терапии для коррекции нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте.

Материалы и методы. Проведено доклиническое рандомизированное экспериментальное исследование на 160 крысах-самцах, распределенных на 4 группы. Контрольную группу ($n = 40$) составили интактные животные. Животным экспериментальной группы 1 ($n = 40$) после травмы не проводилось лечение, в группе 2 ($n = 40$) назначалось противовоспалительное лечение. Группу 3 составили лабораторные крысы ($n = 40$), которым дополнительно в полость носа вводили препарат с антиоксидантными свойствами — 15 % раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты. На 2, 5, 10 и 14 сутки наблюдения в крови животных определяли концентрацию нитратов и нитритов, С-реактивного белка.

Результаты. В группе 3 после повышения на 2 день после травмы уровня метаболитов оксида азота на 5 сутки отмечалось значительное ($p \leq 0,05$) его снижение в сравнении с другими группами, а к 10 суткам — нормализация показателя. Повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови коррелировало с концентрацией метаболитов оксида азота.

Обсуждение. Оптимальный терапевтический эффект при приеме антиоксидантов развивается при назначении в первые часы после травмы. Однако длительность приема не должна превышать 4–5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов оксида азота и ухудшения регенерации слизистой оболочки.

Заключение. Оценка показателей метаболитов оксида азота в крови в разные сроки после травмы является важным маркером активности воспаления. Применение антиоксидантов способствует снижению концентрации активных радикалов азота.

Ключевые слова: нитрозативный стресс, оксид азота, воспаление, слизистая оболочка, антиоксидант

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки (протокол № 3 от 9 июня 2021 г.).

Для цитирования: Берест И. Е. Коррекция нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 98–105. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.98>. EDN: <https://elibrary.ru/QPVVKD>.

Correction of Nitrosative Stress During Reparative Regeneration of the Nasal Cavity Mucosa in an Experimental

Irina Ye. Berest

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

i_berest@mail.ru

Abstract

Introduction. Nitric oxide metabolites play an important role in prolongation of the inflammatory reaction, disorders of epithelial regeneration in diseases of the upper respiratory tract. One of the promising approaches to regulating the bioactivity of nitric oxide is the use of antioxidants.

The objective of the study is to evaluate the effectiveness of antioxidant therapy for the correction of nitrosative stress during reparative regeneration of the nasal mucosa in an experiment.

Methods. A preclinical randomized experimental study is conducted on 160 rats, divided into 4 groups. The control group ($n = 40$) consists of intact animals. Animals in experimental group 1 ($n = 40$) do not receive treatment after injury; in group 2 ($n = 40$) anti-inflammatory treatment is prescribed. The third group consists of laboratory rats ($n = 40$), which are additionally injected into the nasal cavity with an antioxidant — a 15 % solution of 1,1-dimethyl-3-oxobutylphosphonic acid dimethyl ester. On days 2, 5, 10, and 14 of observation, the concentration of nitrates and nitrites and C-reactive protein in the blood of animals are determined.

Results. In group 3, after an increase in the level of nitric oxide metabolites on day 2 after injury on day 5, a significant ($p < 0.05$) decrease was noted in comparison with other groups, and by day 10— normalization of the indicator. An increase in the level of C-reactive protein in blood serum correlated with the concentration of nitric oxide metabolites.

Discussion. The optimal therapeutic effect when taking antioxidants develops when administered in the first hours after injury to reduce the excessive formation of reactive nitrogen radicals. However, the duration of administration should not exceed 4–5 days to avoid a significant decrease in the level of nitric oxide metabolites and deterioration of mucosal regeneration.

Conclusions. Assessment of nitric oxide metabolites in the blood at different times after injury is an important marker of inflammatory activity. The use of antioxidants helps to reduce the concentration of active nitrogen radicals.

Keywords: nitrosative stress, nitric oxide, inflammation, mucous membrane, antioxidant

Conflicts of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Compliance with all ethical requirements of the experimental work carried out is confirmed by the conclusion of the bioethics Commission of the St. Luke's Lugansk State Medical University (protocol No. 3 dated 9 June 2021).

For citation: Berest IYe. Correction of nitrosative stress during reparative regeneration of the nasal cavity mucosa in an experimental. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):98–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.98>. EDN: <https://elibrary.ru/QPVVKD>.

© Берест И. Е., 2024

© Berest I. Ye., 2024

Введение

Нитрозативный стресс — это процесс, характеризующийся изменением клеточного гомеостаза, развитием комплекса патологических процессов и ответных реакций вследствие увеличения концентрации оксида азота (NO) и его активных форм, которые обладают цитотоксическим действием [1]. Результаты последних исследований свидетельствуют о важной роли NO в пролонгации воспалительной реакции, нарушениях регенерации клеток при заболеваниях верхних дыхательных путей. В зависимости от концентрации NO может проявлять повреждающее или защитное влияние на функционирование клеток [2–7]. Повреждающее действие NO осуществляется его высокими концентрациями, связанными с активностью индуцибельной NO-синтазы (англ. Inducible Nitric Oxide Synthase, i-NOS). В то же время резкое снижение продуктов NO приводит к ослаблению NO-зависимых процессов, ухудшению кровоснабжения и процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток и их адаптационных свойств, а также затяжному течению воспалительного процесса [8–10]. Регуляторное и защитное действие NO обеспечивается за счет его стабильных концентраций, образующихся под влиянием конститутивной NO-синтазы (англ. Constitutive Nitric Oxide Synthase, cNOS). Активные радикалы азота увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, влияют на движения ресничек реснитчатого эпителия, регулируют программируемую гибель и пролиферацию клеток, индуцируют активность апикальных анионных и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов, способствуя механической элиминации инфекционных агентов [11–14].

В литературе приводятся доказательства важной роли повышенного содержания назального NO в патогенезе хронических ринитов и синуситов, травм околоносовых пазух носа, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких [3, 9, 12–17]. Одним из перспективных подходов к сохранению биоактивности NO является применение антиоксидантов, способствующих снижению концентрации активных радикалов азота [18–20].

С учетом столь значительного вклада NO в патогенез воспаления исследование концентрации его метаболитов при воспалительной реакции слизистой оболочки (СО) после травмы полости носа представляется актуальным для понимания патогенетических механизмов воздействия NO на регенерацию эпителия для оценки эффективности антиоксидантной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность применения антиоксидантной терапии для коррекции нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте.

Материалы и методы

Проведено доклиническое рандомизированное экспериментальное исследование на 160 половозрелых белых крысах-самцах массой 250–300 г. Настоящая работа является продолжением предыдущих исследований [21, 22].

Критерии включения: на момент включения в исследование животные в группах были сопоставимыми по возрасту, полу, массе тела, отсутствию видимой патологии развития и признаков заболеваний.

Критерии невключения: в эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также не включались особи женского пола.

Критерии исключения: развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений нижних дыхательных путей после травмы носа [21].

Все животные рандомизированы в четыре группы (рис. 1). Контрольную группу ($n = 40$) составили интактные животные. Остальным под наркозом моделировали экспериментальный ринит путем нанесения механической травмы СО [22]. Животным группы 1 ($n = 40$) после травмы не проводилось лечение. Животным группы 2 ($n = 40$) назначалось лечение по схеме: амоксициллин внутривенно в суточной дозе 20 мг/кг массы тела животных ежедневно 2 раза в день в течение 5 дней; раствор комбинированного препарата растительного происхождения секретолитического действия «Синупрет» (Bionorica, Германия) внутривенно 3 раза в день в дозе 0,4 мл в сутки в течение 10 дней; орошение носовой полости изотоническим раствором морской соли по 2–3 капли в каждую ноздрю 3 раза в день в течение 14 дней; закладывание в нос 0,5 % гидрокортизоновой мази 1 раз в день в течение 10 дней. Группу 3 составили лабораторные крысы ($n = 40$), которым помимо вышеуказанного лечения вместо мази местно в полость носа вводили препарат с антиоксидантными свойствами — 15 % раствор диметилевого эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты («Димефосфон», ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) по 2 капли 3 раза в день в течение 7 дней [21].

В течение всего периода исследования животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует принципам надлежащей лабораторной практики¹. Содержание и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии со следующими нормативными документами: ГОСТ 33215–2014²; директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных³; Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986)⁴.

¹ ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М. : Стандартинформ, 2015. IV, 12 с. URL: <https://clck.ru/3A3Bti> (дата обращения: 19.12.2023).

² ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М. : Стандартинформ, 2016. VI, 13 с. URL: <https://clck.ru/3A3Fyh> (дата обращения: 19.12.2023).

³ On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes: Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. URL: <https://clck.ru/3A3GbH> (date of access: 19.12.2023).

⁴ European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123). Strasbourg, 1986. URL: <https://clck.ru/3A3Gui> (date of access: 19.12.2023).

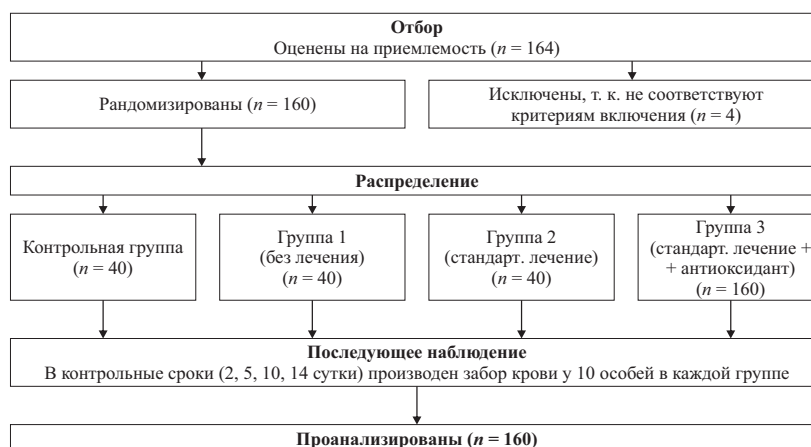


Рис. 1. Дизайн исследования

Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки (протокол № 3 от 9 июня 2021 г.).

Определяли суммарную концентрацию стабильных метаболитов NO — нитратов и нитритов в сыворотке крови, — для чего содержащиеся в ней нитрат-анионы восстанавливали с помощью сухого восстановителя (цинковая пыль и сернокислый марганец) до нитритов и определяли последние реакцией диазотирования с добавлением реактива Грисса на фотометре Robert Riele 5010 V5+ (Германия). Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. Забор крови у крыс осуществляли из периферических вен хвоста.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0.360.0 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза нормальности распределения в выборках проверялась с помощью критерия W-Шапиро — Уилка. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы (англ. Median, Me), интерквартильного размаха $[Q_1; Q_3]$, min–max. Различия между количественными параметрами независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, между зависимыми группами — критерия Уилкоксона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Анализ корреляционных связей проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена для количественных значений. Значения коэффициента корреляции r оценивали по следующей классификации (условной) силы корреляции: $r \leq 0,25$ — слабая корреляция; $0,25 < r < 0,75$ — умеренная корреляция; $r \geq 0,75$ — сильная корреляция.

Результаты

При анализе результатов показателей метаболитов NO в сыворотке крови установлено, что на 2 день после травмы статистически достоверно ($p \leq 0,05$) отмечалось повышение уровня метаболитов NO во всех экспериментальных группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота в крови крыс, мкМ (Me $[Q_1; Q_3]$, min–max)

Группа	2 сутки (n = 10)	5 сутки (n = 10)	10 сутки (n = 10)	14 сутки (n = 10)
Контрольная (n = 40)	46,2 [37,6; 54,2], 32,3–70,6	42,0 [35,9; 44,7], 32,3–48,6	41,6 [37,6; 48,6], 31,2–53,3	44,1 [37,6; 48,0], 35,5–52,1
1 (n = 40)	52,3 [48,7; 58,2] ^{а, в} , 48,1–67,2	71,2 [68,9; 85,2] ^{а, в} , 54,9–110,6	63,4 [55,5; 75,7] ^{а, в} , 43,2–99,0	45,3 [41,5; 53,1] ^{а, в} , 34,3–66,2
2 (n = 40)	54,5 [48,7; 58,2] ^{а, в} , 45,7–69,0	48,6 [47,2; 59,9] ^{а, в, з} , 44,3–67,2	56,1 [42,9; 63,2] ^{а, в} , 41,4–156,3	43,5 [41,2; 47,2] ^{а, в} , 32,8–55,9
3 (n = 40)	54,0 [49,2; 59,3] ^{а, в} , 47,2–67,5	27,7 [23,0; 28,2] ^{а, в, з, д} , 21,9–34,4	39,9 [28,6; 44,5] ^{а, в, з, д} , 27,8–58,6	43,1 [37,9; 48,8], 34,7–61,3

Примечание. Статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: ^а между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; ^в исследуемой группой и группой контроля; ^з исследуемой группой и экспериментальной группой 1; ^д исследуемой группой и экспериментальной группой 2.

На 5 день после травмы только в группе 1 отмечалось статистически достоверное повышение уровня метаболитов NO в сравнении со 2 сутками ($p = 0,01$), что было достоверно ($p = 0,0005$) выше, чем в группе 2, где животные получали противовоспалительное лечение. В группе 3, где в схему лечения входил антиоксидант, отмечалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение уровня метаболитов NO — ниже значений в других группах, в т. ч. контрольной. Длительная низкая концентрация метаболитов NO может приводить к ухудшению кровоснабжения, процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток, затяжному течению воспалительного процесса [8]. В связи с этим исследование содержания метаболитов NO в этой группе на дальнейших сроках представляло особенный интерес.

На 10 сутки в группах 1 и 2 сохранялся статистически достоверный ($p \leq 0,05$) повышенный уровень метаболитов NO в сравнении с контрольной группой. В группе 3 этот показатель достоверно ($p \leq 0,05$) повысился в сравнении с 5 сутками и статистически значимо уже на этом сроке не отличался от контрольных значений ($p > 0,05$).

На 14 сутки в группах 1, 2 отмечалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации метаболитов NO в сравнении с 10 сутками, полученные значения не имели статистически значимых отличий между экспериментальными группами и группой контроля ($p > 0,05$).

При анализе уровня СРБ в сыворотке крови крыс выявлено, что на 2 сутки после травмы во всех группах отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение уровня СРБ (рис. 2).

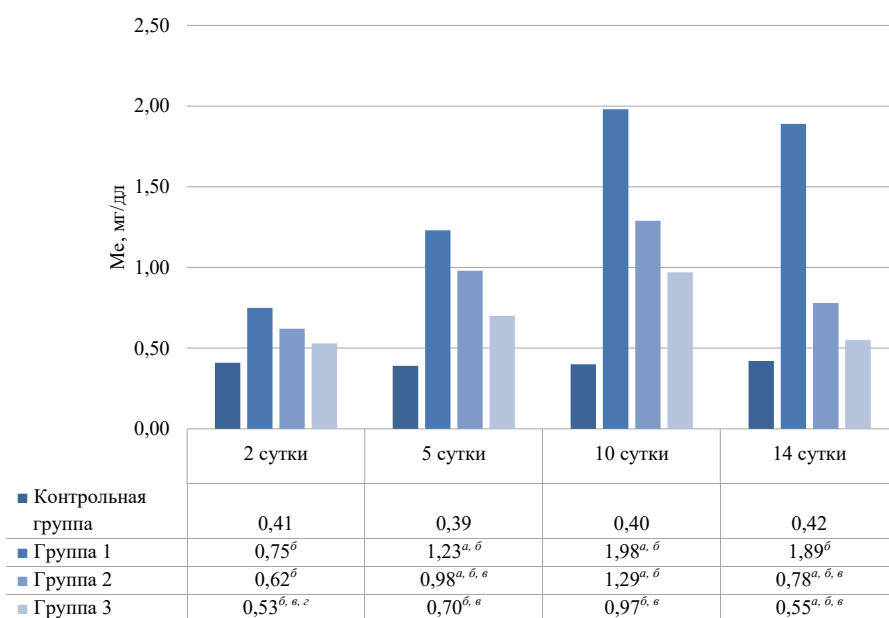


Рис. 2. Динамика изменений СРБ в сыворотке крови крыс. Отмечены статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия:

^а между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; ^б исследуемой группой и группой контроля; ^в исследуемой группой и экспериментальной группой 1; ^z исследуемой группой и экспериментальной группой 2

Наибольшее значение этого показателя отмечалось в группе 1 ($p \leq 0,05$), в группе 3 уровень СРБ статистически значимо ($p = 0,04$) меньше, чем в группе 2. В крови крыс на 5 день эксперимента уровень СРБ продолжал нарастать и статистически значимо ($p \leq 0,05$) повысился в группах 1, 2 в сравнении со 2 сутками. В группе 1, где животным не проводилось противовоспалительное лечение, уровень СРБ был статистически значимо ($p \leq 0,05$) выше, чем в других группах. На 10, 14 сутки в крови крыс всех экспериментальных групп сохранялись признаки воспалительного процесса — был повышен уровень СРБ ($p \leq 0,05$) в сравнении с контрольной группой. В группе 3 уровень СРБ статистически достоверно ниже, чем в группе 1, — на 10 сутки ($p = 0,002$); в группе 2 — на 14 сутки ($p = 0,001$).

При изучении корреляционных связей между концентрацией метаболитов NO и уровнем СРБ в сыворотке крови в группах выявлены умеренные положительные связи. Корреляционный анализ прово-

дили, учитывая данные всей выборки, т. к. после проверки статистических гипотез о равенстве коэффициентов корреляции вычисленные коэффициенты в каждой исследуемой группе статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Полученный коэффициент корреляции — $r = 0,46$ (рис. 3).

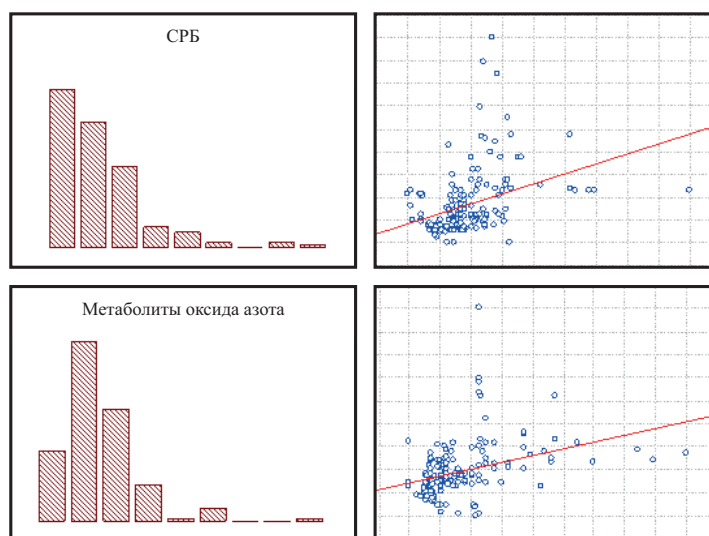


Рис. 3. Графики рассеяния корреляционного анализа связей между концентрацией метаболитов NO и уровнем СРБ в сыворотке крови крыс экспериментальных групп

Таким образом, более выраженная воспалительная реакция сопровождалась повышением концентрации метаболитов NO и уровня СРБ в сыворотке крови.

Обсуждение

В результате травмы СО полости носа уже на 2 сутки отмечалось повышение уровня метаболитов NO в крови лабораторных животных во всех группах. По данным литературы, высокая концентрация метаболитов NO запускает выделение медиаторов воспаления, эндотоксинов, оказывает прямое токсическое повреждение СО носовой полости, вызывает дилатацию артериол, замедление капиллярного кровотока, увеличение проницаемости сосудов и усиление местного отека [2, 3, 23].

Прием препарата с антиоксидантными свойствами у крыс значительно уменьшил концентрацию метаболитов NO в крови на 5 сутки в сравнении с контрольной и другими группами. Без назначения препаратов, влияющих на развивающийся нитрозативный стресс, показатели пришли в норму на 14 сутки, а при приеме препарата антиоксидантного действия — уже на 10 сутки. Раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты нашел применение в качестве средства для лечения многих патологических состояний, в частности, согласно исследованиям Ш. М. Исмагилова и др., препарат оказал благоприятное воздействие на течение острого риносинусита, сокращая время пребывания в стационаре на 1–2 дня [24]. Антиоксидантная эффективность препарата при воспалительных процессах подтверждена работами других авторов [25–27]. Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности ингибиторов NO-синтаз в тканях, нормализации кислотно-щелочного баланса. Помимо антиоксидантных свойств этот препарат обладает рядом других терапевтических эффектов: антигипоксическим, антиацидотическим, вазоактивным, антиагрегантным и мембраностабилизирующим.

Следует отметить, что для исключения негативного влияния длительного сниженного уровня метаболитов NO необходимо учитывать сроки назначения и длительность приема антиоксидантов при воспалительном процессе. Оптимальный терапевтический эффект от приема антиоксидантов развивается при раннем назначении этой группы препаратов в первые часы после травмы для снижения избыточного образования активных радикалов азота. Однако длительность приема не должна превышать 4–5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов NO и ухудшения регенерации

СО. В литературе описан ряд работ, посвященных изучению эффективности ингибиторов NO-синтазы при воспалительной реакции, где также отмечается зависимость положительного терапевтического эффекта от стадии воспаления [8, 18, 28].

Заключение

После травмы СО полости носа отмечается повышение уровня метаболитов NO в крови, что вызывает прямое токсическое повреждение СО, увеличение проницаемости сосудов, усиление местного отека и воспалительной реакции СО. Следовательно, оценка показателей метаболитов NO в крови в разные сроки после травмы является важным маркером активности воспаления. Одним из перспективных подходов к сохранению биоактивности NO является корректное и своевременное применение антиоксидантов, способствующих снижению концентрации активных радикалов азота. Коррекция нитрооксидергической системы приводит к выраженному противовоспалительному эффекту.

Список источников | References

1. Dadali VA. Pathogenesis of nitrosative stress and approaches to modulating NO levels in organs and tissues. *Therapist*. 2023;4:52–58. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.33920/MED-12-2304-06>.
2. Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, Isenberg JS. Nitric oxide: What's new to NO? *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017;312(3):C254–C262. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2016>.
3. Soodaeva SK, Klimanov IA, Nikitina LY. Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2017;27(2):262–273. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273>.
4. Jeong H, Choi D, Tanum J, Oh Y, Park K, Hong J. Nanocrystals continuously releasing nitric oxide: Promoting cell migration and increasing cell survival against oxidative stress. *Chemistry of Materials*. 2020;32(22):9787–9797. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c03800>.
5. Pozhilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2015;14(4):35–41. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vnvvyfz>.
6. Titov VJu, Vertiprahov VG, Dolgorukova AM, Osipov AN. Synthesis and metabolism of nitric oxide in physiological processes and inflammation. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2018;5(3):243–246. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vjqqbqbm>.
7. Abd El-Aleem SA, Mohammed HH, Saber EA, Embaby AS, Djouhri L. Mutual inter-regulation between iNOS and TGF- β 1: Possible molecular and cellular mechanisms of iNOS in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(10):165850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165850>.
8. Arhipova LT, Arhipova MM, Levanova OG. The role of nitric oxide in the pathogenesis of postoperative intraocular inflammation in the experimental surgical injury of both eyes. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(3):75–80. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qclned>.
9. Edranov SS. Cellular and molecular aspects of posttraumatic regeneration of the mucosa of the paranasal sinuses. *Pacific Medical Journal*. 2016;(2):67–71. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vuyokz>.
10. Wu M, Lu Z, Wu K, Nam C, Zhang L, Guo J. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021;9(35):7063–7075. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1tb00847a>.
11. Kartoplova EV, Ratnikova LI. Etiological and pathogenetic features of modern influenza (Analytical review of the scientific literature). *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Ural'skij region*. 2016;(2):143–147. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wiryax>.
12. Kytikova OJu, Gvozdenko TA, Antonjuk MV, Novgorodceva TP. The role of nitric oxide in the pathophysiology and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;1(71):105–111. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.
13. Kozina OV, Ogorodova LM. Formation and biological role of NO in allergic inflammation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;8(3):95–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-3-95-104>.
14. Kim IA, Nosulia EV, Orekhova KK. Pathogenetic value of nitric oxide in allergic rhinitis (A literature review). *Russian Rhinology*. 2015;23(2):68–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rostrino201523268-71>.
15. Bocharova NV, Novgorodceva TP. Levels of nitric oxide metabolites in the blood of patients with chronic respiratory diseases. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka*. 2017;(4):27–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.835308>.
16. Nefedov IV, Shishimorov IN, Magnitskaya OV. Exhaled nitric oxide as a predictor of the effectiveness of basic therapy for bronchial asthma in children. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):238–248. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8>.

17. Edranov SS. The role of nitric oxide in damage and reparations mucous membrane maxillary sinus. *Russian Journal of Dentistry*. 2012;(6):38–42. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/punbhh>.
18. Motov VS, Bykov VV, Bykova AV, Vengerovskii AI. Anti-inflammatory and analgesic activity of an inducible NO synthase inhibitor in an experiment. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(1):106–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-1-106-115>.
19. Bashkatova VG, Alekseeva EV, Nazarova GA, Sudakov SK. Influence of a nitric oxide synthase inhibitor on the learning and spatial memory of rats exposed to long perinatal administration of caffeine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(1):29–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-173-1-29-32>.
20. Shahmardanov SA, Gulevskaja ON, Seleckaja VV. Antioxidants: Classification, pharmacotherapeutic properties, use in practical medicine. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2016;(3):4–15. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xqsidl>.
21. Berest IE. Macroscopic evaluation of nasal mucosal regeneration after trauma (Experimental study). *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):69–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-69-76>.
22. Berest IYe, Tananakina TP, Teleshova OV, Burgelo EV, Parinov RA, Koretsky AV. Evaluating the developed model of experimental rhinitis in laboratory rats: Pre-clinical experimental randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(1):78–87. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>.
23. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):731–765. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2003>.
24. Ismagilov ShM, Giljalov MN, Ismagilov MF. Complex therapy of patients with rhinosinusitis, taking into account the characteristics of the vegetative status. *Prakticheskaja medicina*. 2016;(4–2):36–38. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3A65cS> [Accessed: 19 December 2023].
25. Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: From mechanisms to clinical efficacy. *RMJ*. 2020;28(9):71–76. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ncnrqt>.
26. Nizamutdinova JeR, Anchikova LI, Slavin LE, Valeeva IH. Influence “Dimephosphone” on indicators of antioxidant system of the body, the content of nitrite ion in the blood serum of patients with diabetes mellitus type 2, complicating by the diabetic foot syndrome. *Prakticheskaja medicina*. 2010;(4). (In Russ.).
27. Bajke EV, Hyshiktuev BS, Svirskij RP. Efficacy of dimephosphone in patients with chronic purulent otitis media. *Baikal Medical Journal*. 2007;71(4):42–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pfbjdl>.
28. Popovich O, Stratu E, Koreckij Ja, Gikavyj V. Efficacy of NO synthase inhibitors in inflammation. *Vestnik sovremennoj nauki*. 2016;(10–1):104–108. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wzzlpl>.

Информация об авторе

Ирина Евгеньевна Берест — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия.

E-mail: i_berest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

Information about the author

Irina Ye. Berest — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, St. Luke's Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia.

E-mail: i_berest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

Рукопись получена: 15 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 13 января 2024. Принята к публикации: 11 апреля 2024.

Received: 15 November 2023. Revised: 13 January 2024. Accepted: 11 April 2024.

УДК 616-001.513

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.106>

<https://elibrary.ru/VIQYED>



Опыт применения нового хирургического доступа к дистальному отделу лучевой кости при оскольчатых внутрисуставных переломах

Юрий Валерьевич Антониади , Иван Иванович Гордиенко,
Михаил Васильевич Гилев, Евгения Германовна Дмитриева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

 yantoniadi@gmail.com

Аннотация

Введение. Переломы дистального отдела лучевой кости занимают ведущее место в общей структуре травм конечностей. В большинстве случаев они носят оскольчатый характер и нуждаются в проведении открытой репозиции и фиксации. При традиционных хирургических доступах к дистальному отделу лучевой кости возникает риск травматизации сухожилий мышц передней группы предплечья и срединного нерва. Кроме того, линии разрезов кожи проходят через проекцию щели лучезапястного сустава, что приводит к формированию болезненных рубцов и затруднению движений в раннем послеоперационном периоде.

Цель работы — оценить результаты использования нового хирургического доступа к дистальному отделу лучевой кости для лечения оскольчатых внутрисуставных переломов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 124 больных в возрасте от 19 до 78 лет с переломом дистального отдела лучевой кости за период с 2015 по 2019 г. Пациентке с переломом дистального эпиметафиза лучевой кости (тип III по Фернандесу (*англ.* Fernandez)) проведена операция через предложенный доступ.

Результаты. После проведения чрескостного остеосинтеза дистракционным аппаратом внешней фиксации на 6 сутки через предложенный доступ выполнены открытая репозиция, костная пластика и остеосинтез пластиной. Достигнуто восстановление конгруэнтности суставных поверхностей лучезапястного сустава. В раннем послеоперационном периоде движения в суставе свободные, дискомфорт при выполнении реабилитационной программы минимален. Спустя 12 месяцев движения в суставе осуществляются в полном объеме.

Обсуждение. Новый доступ позволяет улучшить условия для операций на дистальном отделе лучевой кости, создает просторный и безопасный доступ, который позволяет сохранить мышечную часть квадратного пронатора и не нарушает анатомию синовиальных влагалищ сухожилий мышц передней группы предплечья, что является профилактикой развития дефицита ротационных движений предплечья и контрактур кисти и пальцев в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Заключение. Разработанный новый хирургический доступ к дистальному отделу лучевой кости обеспечивает оптимальную визуализацию перелома, является малотравматичным, что положительно сказывается на восстановлении движений в лучезапястном суставе в полном объеме в ранние сроки после операции.

Ключевые слова: лучевая кость, лучезапястный сустав, внутрисуставные переломы, хирургический доступ к лучезапястному суставу, остеосинтез

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, 2016).

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию результата лечения.

Для цитирования: Опыт применения нового хирургического доступа к дистальному отделу лучевой кости при оскольчатых внутрисуставных переломах / Ю. В. Антониади, И. И. Гордиенко, М. В. Гилев, Е. Г. Дмитриева // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 106–112. <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.106>. EDN: <https://elibrary.ru/VIQYED>.

Experience in the Use of Surgical Access to the Distal Part of the Radius in Comminuted Intra-articular Fractures

Yuri V. Antoniad[✉], Ivan I. Gordienko, Mikhail V. Gilev, Eugeniya G. Dmitrieva

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[✉] yantonjadi@gmail.com

Abstract

Introduction. Fractures of the distal radius occupy a leading place in the general structure of limb injuries. In most cases, they are comminuted in nature and require open reduction and fixation. With traditional surgical approaches to the distal radius, there is a risk of injury to the tendons of the muscles of the anterior group of the forearm and the median nerve; in addition, the skin incision lines pass through the projection of the gap of the wrist joint, which leads to the formation of painful scars and difficulty moving in the early postoperative period.

The purpose of the work is to evaluate the results of using a new surgical approach to the distal radius for the treatment of comminuted intra-articular fractures.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of surgical treatment of 124 patients aged 19 to 78 years with a fracture of the distal radius for the period from 2015 to 2019 was carried out. A patient with a fracture of the distal epimetaphysis of the radius, Fernandez type III, underwent surgery through the proposed approach.

Results. After transosseous osteosynthesis with a distraction external fixation device, on the sixth day, open reduction, bone grafting and plate osteosynthesis were performed through the proposed approach. Restoration of congruence of the articular surfaces of the wrist joint has been achieved. In the early postoperative period, movement in the joint is free, discomfort during the rehabilitation program is minimal. After 12 months, movements in the joint are fully realized.

Discussion. The new access makes it possible to improve the conditions for operations on the distal part of the radius with its fractures, creates a sufficiently spacious and safe access to the radius, which allows you to preserve the muscular part of the square pronator and does not violate the anatomy of the synovial sheaths of the tendons of the muscles of the anterior forearm group, which is prevention of the development of deficiency of rotational movements of the forearm and contractures of the hand and fingers in early and late postoperative periods.

Conclusion. The developed new surgical approach to the distal radius provides optimal visualization of the fracture and is low-traumatic, which has a positive effect on restoring full range of motion in the wrist joint in the early stages after surgery.

Keywords: radius, wrist joint, intra-articular fractures, surgical access to the wrist joint, osteosynthesis

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts 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, 2016).

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

For citation: Antoniad YuV, Gordienko II, Gilev MV, Dmitrieva EuG. Experience in the use of surgical access to the distal part of the radius in comminuted intra-articular fractures. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):106–112. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.106>. EDN: <https://elibrary.ru/VIQYED>.

© Антониади Ю. В., Гордиенко И. И., Гилев М. В., Дмитриева Е. Г., 2024

© Antoniad Yu. V., Gordienko I. I., Gilev M. V., Dmitrieva Eu. G., 2024

Введение

Перелом дистального метаэпифиза лучевой кости является одной из самых распространенных травм верхней конечности и составляет 66–90 % в структуре травм костей предплечья и до 16 % всех переломов костей скелета [1]. Переломы такой локализации в большинстве случаев носят оскольчатый характер и нуждаются в проведении операции, целью которой являются обеспечение точной репозиции, стабильной фиксации и сохранение движений в лучезапястном суставе в полном объеме [2]. В настоящее время существует множество методов хирургического лечения переломов дистального отдела лучевой кости, наиболее часто применяется метод накостного остеосинтеза с использованием волярных

пластин с угловой стабильностью [3]. Успех операции во многом зависит от выбора оптимального хирургического доступа. При традиционных ладонных доступах повышается риск травматизации сухожилий мышц передней группы предплечья и срединного нерва. Малоинвазивные доступы являются менее травматичными, но затрудняют визуализацию перелома и проведение репозиции. Возможными осложнениями оперативного лечения, по данным источников, являются скованность движений в лучезапястном суставе, контрактуры, регионарный болевой синдром, невропатия срединного нерва, развитие конфликта между сухожилиями мышц передней группы предплечья с имплантом, разрыв сухожилий мышц предплечья, развитие посттравматического артроза [4–7]. В целях улучшения результатов лечения предложен новый хирургический доступ к дистальному отделу лучевой кости (патент РФ № 2625647), конфигурация которого позволяет увеличить обзорность раны и минимизировать травматизацию мягких тканей. Кроме того, разрез кожи проходит проксимальнее суставной линии, тем самым исключает образование болезненных рубцов и ограничение сгибания-разгибания кисти в раннем послеоперационном периоде [8].

Цель работы — оценить результаты использования нового хирургического доступа к дистальному отделу лучевой кости для лечения оскольчатых внутрисуставных переломов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с переломами дистального отдела лучевой кости. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6, 2016 г.). В выборочную совокупность вошло 124 больных в возрасте от 19 до 78 лет с переломом дистального отдела лучевой кости за период с 2015 по 2019 г. Средний возраст пациентов составил $(52,3 \pm 2,0)$ года, доля пациентов трудоспособного возраста — 73,4 %. Тип перелома определяли в соответствии с классификацией Д. Л. Фернандеса (англ. D.L. Fernandez; 1987) [9]. Оценивали объем движений в лучезапястном суставе в раннем послеоперационном периоде и в динамике на контрольных осмотрах спустя 3, 6, 12 и 36 месяцев после операции. Пациентке Х. (67 лет), поступившей в стационар с диагнозом перелом дистального эпиметафиза лучевой кости, тип III по Фернандесу (рис. 1), выполнена операция через предложенный доступ — открытая репозиция перелома лучевой кости, остеосинтез пластиной с угловой стабильностью с костной пластикой β -трикальций фосфатом.



Рис. 1. Рентгенограммы лучезапястного сустава в боковой (а) и прямой (б) проекциях пациентки Х. (67 лет) после получения травмы: перелом дистального эпиметафиза лучевой кости, тип III по Фернандесу

Результаты

Пациентке Х. проведено двухэтапное лечение по описанной ранее методике [10–12]. На первом этапе выполнен чрескостный остеосинтез дистракционным аппаратом внешней фиксации в сокращенном объеме в положении супинации и локтевой девиации кисти. На 6 сутки после уменьшения отека и за-

живления мягких тканей проведена окончательная стабилизация перелома. Оперативное вмешательство выполнено через предложенный хирургический доступ (рис. 2, а).

Сделан фигурный разрез кожи и подкожножировой клетчатки: длиной 5 см по латеральному краю лучевой кости до проксимальной ладонной складки, далее по проксимальной ладонной складке до точки проекции сухожилия длинной ладонной мышцы. Кожный лоскут отведен медиально и фиксирован отдельным узловым швом. Тупым путем разделен промежуток между лучевой артерией и сухожилием лучевого сгибателя запястья, при этом артерия отведена латерально, а сухожилия лучевого сгибателя запястья и длинного сгибателя большого пальца медиально, обнажено место прикрепления сухожилия мышц квадратного пронатора и плечелучевой к латеральному краю лучевой кости. Затем острым путем отсечена сухожильная часть мышцы квадратного пронатора от латерального края лучевой кости и произведена субпериостальная диссекция в медиальном направлении таким образом, что срединный нерв, квадратный пронатор и сухожилия мышц-сгибателей запястья и пальцев кисти, которые образуют единый фасциально-мышечный лоскут, в своих интактных синовиальных влагалищах отведены медиально.

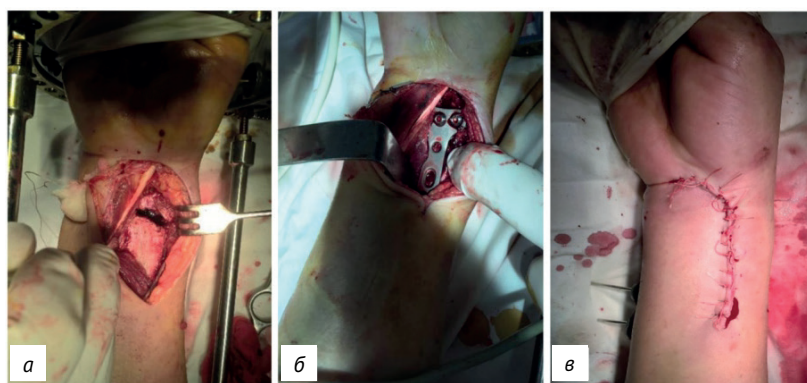


Рис. 2. Этапы операции:

а — сделан фигурный разрез кожи, сухожилия лучевого сгибателя запястья и длинного сгибателя большого пальца, квадратный пронатор отведены медиально; б — проведена открытая репозиция, костная пластика и остеосинтез пластиной; в — после рефиксации квадратного пронатора кожа ушита швом Альговера

После открытой репозиции костных отломков для восстановления целостности запястной суставной поверхности лучевой кости и восполнения дефицита костной ткани проведена костная пластика синтетическим β -трикальций фосфатом (Science&BioMaterials, Франция). Для окончательной фиксации перелома использована пластина с угловой стабильностью (рис. 2, б).



Рис. 3. Интраоперационные рентгенограммы лучезапястного сустава в боковой (а) и прямой (б) проекциях пациентки Х. (67 лет) после открытой репозиции перелома лучевой кости, остеосинтеза пластиной с угловой стабильностью с костной пластикой β -трикальций фосфатом

Достигнуто восстановление конгруэнтности суставных поверхностей лучезапястного сустава (рис. 3). После остеосинтеза перелома проведена рефиксация сухожильной части мышцы квадратного пронатора к латеральному краю лучевой кости с захватом сухожилия плечелучевой мышцы. Рана ушита послойно (рис. 2, в). Дистракционный модуль демонтирован.

Спустя 2 суток от момента операции начаты сгибание и разгибание в лучезапястном суставе. Дискомфорт при выполнении реабилитационной программы минимальный. Объем движений в лучезапястном суставе спустя 12 месяцев представлен на рис. 4.

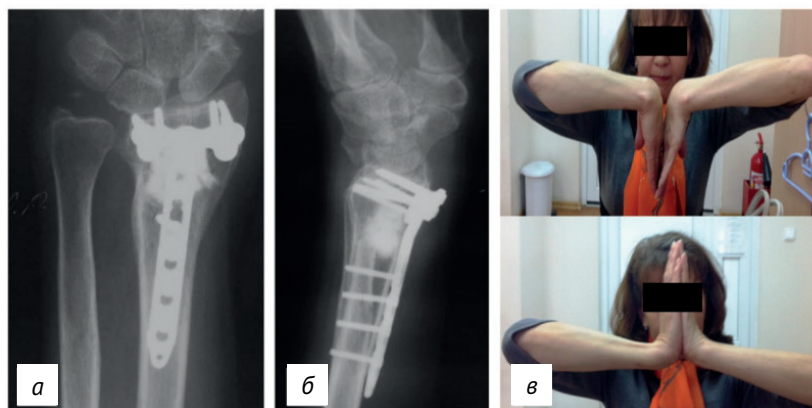


Рис. 4. Рентгенограммы лучезапястного сустава в прямой (а) и боковой (б) проекциях пациентки Х. (67 лет) и функция лучезапястного сустава спустя 12 месяцев после операции (в)

Обсуждение

При проведении хирургических вмешательств на дистальном отделе лучевой кости наиболее часто применяются классические ладонные доступы по Орбэю (*англ. Orbay*) и Генри (*англ. Henry*) [13, 14]. Разрез кожи длиной 8–10 см проходит в проекции латерального края сухожилия лучевого сгибателя запястья, для лучшей визуализации перелома разрез продолжается дистальнее суставной щели лучезапястного сустава, квадратный пронатор отсекают в месте его прикрепления к лучевой кости, после операции производят его рефиксацию. Наряду с косметическим дефектом такой продольный разрез приводит к образованию болезненных послеоперационных рубцов, ограничивающих движения в лучезапястном суставе. Доступ, предложенный А. Каширом и др. (*англ. A. Kashir et al; 2015*), не проходит в проекции суставной щели лучезапястного сустава, разрез кожи выполняют в промежутке между сухожилием лучевого сгибателя запястья и латеральным краем лучевой кости, для доступа к лучевой кости отделяют часть сухожилия плечелучевой мышцы вместе с сухожилием мышцы квадратного пронатора, однако повреждение дистальной части сухожилия плечелучевой мышцы может негативно отразиться на функции предплечья, также доступ не позволяет достаточно широко обнажить среднюю и медиальную части перелома дистального отдела лучевой кости [15]. Современные малоинвазивные доступы наряду с хорошим косметическим эффектом проводятся с сохранением целостности квадратного пронатора, что исключает дестабилизацию дистального лучелоктевого сустава и возникновение конфликта имплант — сухожилие, т. к. пластина полностью расположена под мышцей [16–19]. Наряду со всеми преимуществами малоинвазивные доступы не обеспечивают достаточного обзора дистального отдела лучевой кости, что затрудняет проведение адекватной открытой репозиции при оскольчатых внутрисуставных переломах. Еще одним недостатком является отсутствие полноценной визуализации сухожилий мышц передней группы предплечья, что может привести к их прижатию платиной к кости с последующим функциональным дефицитом [20]. Новый доступ позволяет улучшить условия для операций на дистальном отделе лучевой кости, создает просторный и безопасный доступ, который позволяет сохранить мышечную часть квадратного пронатора и не нарушает анатомию синовиальных влагалищ сухожилий мышц передней группы предплечья, что является профилактикой развития дефицита ротационных движений предплечья и контрактур кисти и пальцев в раннем и позднем послеоперационном периодах.

Заключение

Разработанный новый хирургический доступ к дистальному отделу лучевой кости обеспечивает оптимальную визуализацию перелома, является малотравматичным, что положительно сказывается на восстановлении движений в лучезапястном суставе в полном объеме в ранние сроки после операции.

Список источников | References

1. Khominets VV, Tkachenko MV, Ivanov VS, Zhogina MA, Lisin SV, Myshkin IA. Current tendencies in diagnostics and surgical treatment of distal radius fracture (review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2020;(2):33–44. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/kjqutr>.
2. Karimi Nasab MH, Shayesteh Azar M, Fazel Moghaddam S, Taghipour M. Success rate and complications of comminuted intra-articular distal radius fracture treatment via closed reduction and use of a mini-external fixator. *Trauma Monthly*. 2015;20(4):e18885. DOI: <https://www.doi.org/10.5812/TRAUMAMON.18885>.
3. Maksimov BI The evolution of osteosynthesis of distal radius fractures. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(4):106–113. DOI: https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_2_106.
4. Lee DS, Weikert DR. Complications of distal radius fixation. *Orthopedic Clinics of North America*. 2016;(47):415–424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.09.014>.
5. Johnson NA, Cutler L, Dias JJ, Ullah AS, Wildin CJ, Bhowal B. Complications after volar locking plate fixation of distal radius fractures. *Injury*. 2014;45(3):528–533. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.10.003>.
6. DeGeorge BR Jr, Van Houten HK, Mwangi R, Sangaralingham LR, Larson AN, Kakar S. Outcomes and complications in the management of distal radial fractures in the elderly. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020;102(1):37–44. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00561>.
7. White BD, Nydick JA, Karsky D, Williams BD, Hess AV, Stone JD. Incidence and clinical outcomes of tendon rupture following distal radius fracture. *The Journal of Hand Surgery*. 2012;37(10):2035–2040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.06.041>.
8. Gilev MV, Volokitina EA, Antoniadi YuV, Tsybulko IA, Pomogaeva EV, Chernitsyn DN, et al., inventors; Uralskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet [Ural State Medical University], assignee. Sposob khirurgicheskogo dostupa k distal'nomu otdelu luchevoi kosti pri perelomakh [Method for surgical access to radial bone distal department in case of fractures]. Russian Federation patent RU 2625647. 2017 July 17. (In Russ.).
9. Fernandez DL. Distal radius fracture: The rationale of a classification. *Chirurgie de la Main*. 2001;20(6):411–425. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1297-3203\(01\)00067-1](https://doi.org/10.1016/S1297-3203(01)00067-1).
10. Antoniadi YuV, Tsybulko IA, Gilev MV. Case management of a patient with distal radius fracture. *Ural Medical Journal*. 2019;15(183):111–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.23>.
11. Gilev MV. Surgical management of intra-articular impression distal radius fracture. *Genij Ortopedii*. 2018;24(2):134–141. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-2-134-141>.
12. Gilev MV, Antoniadi JuV, Volokitina EA, Chernitsyn DN, Tsybulko IA, Zhirjakov DL, et al., inventors; Gilev MV, Antoniadi JuV, Volokitina EA, Chernitsyn DN, Tsybulko IA, assignee. Sposob otkrytoi repositsii i osteosinteza perelomov distal'nogo otdela luchevoi kosti [Method of open reduction and osteosynthesis of distal radius fractures]. Russian Federation patent RU 2601850. 2016 November 11. (In Russ.).
13. Orbay JL, Fernandez DL. Volar fixation for dorsally displaced fractures of the distal radius: A preliminary report. *The Journal of Hand Surgery*. 2002;27(2):205–215. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhsu.2002.32081>.
14. Kopylov AYU. Operative treatment of vicious union of the fractures of distal epimetaphis of radius being complicated by the syndrome of carpal canal with compression-ischemic neuropathy of the middle nerve. *Voprosy travmatologii i ortopedii*. 2012;1:7–10. EDN: <https://elibrary.ru/piyunj>.
15. Kashir A, O'Donnell T. A Brachioradialis splitting approach sparing the pronator quadratus for volar plating of the distal radius. *Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery*. 2015;19(4):176–181. DOI: <https://doi.org/10.1097/BTH.0000000000000104>.
16. Chmielnicki M, Prokop A. Ein neuer Zugang zur minimalinvasiven palmaren Plattenosteosynthese bei distaler Radiusfraktur [New minimally invasive approach for palmar plating in distal radius fractures]. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2015;153(1):25–28. (In Germ.). DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383103>.
17. Lebaillly F, Zemirline A, Facca S, Gouzou S, Liverneaux P. Distal radius fixation through a mini-invasive approach of 15 mm. PART 1: A series of 144 cases. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2014;24(6):877–890. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00590-013-1363-2>.
18. Zenke Y, Sakai A, Oshige T, Moritani S, Fuse Y, Maehara T, et al. Clinical results of volar locking plate for distal radius fractures: Conventional versus minimally invasive plate osteosynthesis. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2011;25(7):425–431. DOI: <https://doi.org/10.1097/bot.0b013e3182008c83>.
19. Chen CY, Lin KC, Yang SW, Renn JH, Tarng YW. Clinical results of using minimally invasive long plate osteosynthesis versus conventional approach for extensive comminuted metadiaphyseal fractures of the radius. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2015;135(3):361–367. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-015-2162-5>.

20. Maximov BI. Minimally invasive plate osteosynthesis for distal radius fractures: are there any advantages against conventional technique? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(1):76–84. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-1-76-84>.

Информация об авторах

Юрий Валерьевич Антониади — доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yantoniadi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1011-2818>

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>

Михаил Васильевич Гилев (1987–2020) — доктор медицинских наук, доцент, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

Евгения Германовна Дмитриева — старший преподаватель кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: anmayak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-3481>

Information about the authors

Yuri V. Antoniadis — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yantoniadi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1011-2818>

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>

Mikhail V. Gilev (1987–2020) — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

Eugeniya G. Dmitrieva — Senior Lecturer of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: anmayak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-3481>

Рукопись получена: 2 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 13 января 2024. Принята к публикации: 15 января 2024.

Received: 2 November 2023. Revised: 13 January 2024. Accepted: 15 January 2024.

УДК 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.113><https://elibrary.ru/VKRSBJ>

Комплексный подход в лечении больной с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева

Никита Владимирович Чумоватов^{1✉}, Оксана Геннадьевна Комиссарова^{1,2},
Наталья Александровна Черных¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

✉ Necro5412@mail.ru

Аннотация

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., отмечается увеличение заболеваемости туберкулезом (ТБ) во всем мире. Также наблюдается неблагоприятная тенденция роста лекарственно-устойчивого ТБ. ТБ со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в 2021 г. составил 16,4 на 100 тыс. населения, при этом доля больных с широкой лекарственной устойчивостью от больных МЛУ туберкулеза составила 22,3 %. Одним из осложнений туберкулезного процесса является ТБ трахеобронхиального дерева, который имеет тенденцию к росту за последние годы. Многие исследования указывают на встречаемость ТБ бронхов от 10 до 40 % с учетом уровня эндоскопической службы. В российской литературе существуют единичные исследования, демонстрирующие необходимость комплексного подхода в терапии больных с ТБ трахеобронхиального дерева и показывающие высокую эффективность лечения.

Цель работы — продемонстрировать высокую эффективность комплексного подхода в лечении больной с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева.

Материалы и методы. Материалами исследования послужили: амбулаторная карта консультативного отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, история болезни стационарного больного и результаты комплексного обследования.

Результаты и обсуждение. Представленный клинический пример демонстрирует высокую эффективность комплексного подхода в лечении больной с распространенным туберкулезным процессом с применением противотуберкулезной химиотерапии, ингаляционной и патогенетической терапии. К 4 мес. лечения наблюдалась выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, рентгенологически достигнуто значительное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в левом легком, эндоскопически — излечение инфильтративного туберкулеза трахеи, левого главного бронха и левого верхнедолевого бронха. Спустя 10 мес. проводимого лечения наблюдалась стабилизация специфического процесса, что способствовало возможности проведения оперативного лечения для ликвидации хронического туберкулезного очага у больной.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость комплексного подхода в ведении этой категории больных и показывает высокую эффективность лечения.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулез бронха, комплексный подход, лекарственная устойчивость

Финансирование. Статья подготовлена в ходе выполнения работы по теме НИР Центрального научно-исследовательского института туберкулеза № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

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

Соответствие принципам этики. От пациента получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации.

Для цитирования: Чумоватов Н. В., Комиссарова О. Г., Черных Н. А. Комплексный подход в лечении больной с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 113–122. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.113>. EDN: <https://elibrary.ru/VKRSBJ>.

Integrated Approach in the Treatment of a Patient with Tuberculosis of the Lungs and Tracheobronchial Tree

Nikita V. Chumovатов¹✉, Oksana G. Komissarova^{1,2}, Natalya A. Chernyh¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ Necro5412@mail.ru

Abstract

Introduction. According to the World Health Organization data for 2021, there is an increase in the incidence of tuberculosis (TB) worldwide. There is also an unfavorable growth trend in drug-resistant TB. One of the complications of the tuberculosis process is tuberculosis of the tracheobronchial tree, which has tended to grow in recent years. Many studies indicate the incidence of bronchial tuberculosis from 10 to 40 %, taking into account the level of endoscopic service.

The purpose of the study to demonstrate the high effectiveness of an integrated approach in the treatment of a patient with tuberculosis of the lungs and tracheobronchial tree.

Methods. The materials of the study were: the outpatient card of the advisory department of the Central Tuberculosis Research Institute, the medical history of the inpatient patient and the results of a comprehensive examination.

Results. The presented clinical example demonstrates the high effectiveness of an integrated approach in the treatment of a patient with a widespread tuberculosis process using anti-tuberculosis chemotherapy, inhalation and pathogenetic therapy. By 4 months of treatment, pronounced positive clinical and laboratory dynamics was observed, significant resorption of focal infiltrative changes in the left lung was achieved radiologically, and endoscopically, infiltrative tuberculosis of the trachea, left main bronchus and left upper lobe bronchus was cured.

Conclusion. This clinical observation demonstrates the need for an integrated approach in the management of this category of patients and shows the high effectiveness of the treatment.

Keywords: tuberculosis, bronchial tuberculosis, integrated approach, drug resistance

Funding. The article was prepared in the course of work on the research topic of the Central Tuberculosis Research Institute of No. 122041100206-7 "Innovative approaches to the diagnosis and treatment of patients with drug-resistant tuberculosis of the respiratory system, including with concomitant pathology".

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

Conformity with the principles of ethics. Informed consent has been received from the patient for diagnostic and therapeutic measures, as well as for the possibility of clinical demonstration and publication.

For citation: Chumovатов NV, Komissarova OG, Chernyh NA. Integrated approach in the treatment of a patient with tuberculosis of the lungs and tracheobronchial tree. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):113–122. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.113>. EDN: <https://elibrary.ru/VKRSBJ>.

© Чумоватов Н. В., Комиссарова О. Г., Черных Н. А., 2024

© Chumovатов N. V., Komissarova O. G., Chernyh N. A., 2024

Введение

Данные Всемирной организации здравоохранения указывают на увеличение заболеваемости туберкулезом (ТБ) в 2021 г. — 10,6 млн человек [1]. Смертность от ТБ в мире за этот период составила 1,6 млн человек. Также наблюдается рост лекарственно-устойчивого ТБ, в т. ч. в России. Распространенность ТБ со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в 2021 г. составляет 16,4 на 100 тыс. населения, при этом доля больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) от больных МЛУ ТБ — 22,3 % [2]. Одним из осложнений туберкулезного процесса является ТБ трахеобронхиального дерева, который имеет тенденцию к росту за последние годы. Многие исследования указывают на встречаемость ТБ бронхов от 10 до 40 % с учетом уровня диагностических мероприятий и наличия эндоскопической службы [3]. Также стоит отметить высокую распространенность бактериовыделения среди больных с ТБ трахеобронхиального дерева, что негативно сказывается на эпидемиологической ситуации в стране

[4]. Серьезным осложнением ТБ трахеобронхиального дерева является формирование клинически значимых стенозов [5]. Существует несколько исследований, демонстрирующих высокую вероятность формирования стенозов бронхов, в т. ч. на фоне адекватной противотуберкулезной химиотерапии [6, 7]. В зарубежной литературе предлагается несколько эндоскопических методик для предотвращения образования стенозов бронхов, однако их эффективность незначительна [8, 9]. В российской литературе существуют единичные исследования, демонстрирующие необходимость комплексного подхода в терапии больных с ТБ трахеобронхиального дерева и показывающие высокую эффективность лечения [4, 10]. В связи с этим является актуальным поиск комплексных подходов к ведению и лечению такой категории больных.

Цель работы — продемонстрировать высокую эффективность комплексного подхода в лечении больной с ТБ легких и трахеобронхиального дерева.

Материалы и методы

На базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ) пациентке Н. 28 лет, проводили комплексное обследование, включающее обязательные (общий диагностический минимум), дополнительные (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)) и факультативные методы исследования (бронхоскопия). Материалами исследования послужили: амбулаторная карта консультативного отделения ЦНИИТ, история болезни стационарного больного и результаты комплексного обследования. Комплексное лечение включало в себя противотуберкулезную химиотерапию, ингаляционную и патогенетическую терапии. От пациента получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации.

Результаты

Пациентка Н.: 28 лет, рост 170 см, вес 55 кг, индекс массы тела 19,03.

Анамнез заболевания. Хронические заболевания отрицает. Ранее ТБ не болела, контакт с больным ТБ отрицает. Предыдущее рентгенологическое обследование — около 5 лет назад, без патологии (со слов). Впервые ухудшение состояния отметила в июне 2022 г., когда появился кашель с гнойной мокротой, слабость. Обращалась к терапевту в частную клинику в Лиме (Республика Перу), проводилась терапия противовирусными и противовоспалительными средствами, препараты не помнит. Состояние незначительно улучшилось, однако сохранялся кашель. В июле 2022 г. вновь отметила ухудшение состояния в виде появления одышки. В августе 2022 г. обратилась к терапевту — установлена коронавирусная инфекция. Лечилась муколитическими и противовирусными препаратами в домашних условиях, название препаратов не помнит. 17 августа 2022 г. выполнена КТ ОГК — выявлены очагово-инфильтративные изменения в левом легком. Консультирована пульмонологом в клинике «Сан Фелипе» (Лима): установлен диагноз — ТБ легких, в мокроте выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) микобактерии туберкулеза (МБТ). Рекомендован выезд из страны с продолжением лечения в противотуберкулезном учреждении. 26 августа 2022 г. обратилась в ЦНИИТ.

Жалобы и данные объективного осмотра. Жалобы на кашель с гнойной мокротой, повышение температуры тела до 37,5 °С. Состояние средней степени тяжести за счет распространенности специфического процесса и синдрома интоксикации (у пациентки проанализирован рентгенологический архив, данные которого указаны в анамнезе, в связи с этим можно трактовать состояние средней степени тяжести за счет распространенного туберкулезного процесса в легочной ткани). Температура тела — 37,1 °С. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка симметрична. При аускультации дыхание везикулярное, влажные хрипы слева. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в мин. Периферическая сатурация кислорода (англ. Saturation of Peripheral Oxygen, SpO₂) — 95 %. Тоны сердца ясные ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) = пульс (PS) — 90 уд./мин. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, селезенка увеличена, безболезненна. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме.

Обследование. Общий анализ крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 165 мм/ч, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса. Общий анализ мочи: показатели без патологических

отклонений. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) — 60 мг/л, остальные показатели без патологических отклонений. Коагулограмма: тенденция к гиперкоагуляции; уровень фибриногена — 4,78 г/л. Анализ мокроты: ДНК МБТ обнаружена; кислотоустойчивые микобактерии — КУМ+++. С помощью молекулярно-генетических методов установлена преширокая лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза (преШЛУ МБТ) — лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. По данным посева на жидкие питательные среды, выявлена ЛУ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, левофлоксацину. Электрокардиография — ритм синусовый, ЧСС 85 уд./мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT — 0,36.

КТ ОГК при поступлении. В верхушках легких прослеживаются плевропульмональные спайки. В S1+S2, S3, S6, S10 левого легкого визуализируются множественные полиморфные очаги, частично сливающиеся между собой. В S2 округлый инфильтрат 12×13 мм с полостью распада и тяжами к костальной плевре, множественными перифокальными полиморфными очагами. S4, S5 частично ателектазированы, с очаговыми уплотнениями, отмечается сужение бронха 4, бронха 5 (Б4, Б5) с утолщением стенок (рис. 1).

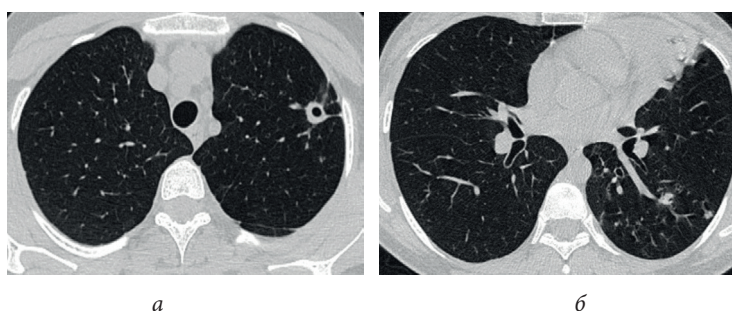


Рис. 1. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме:

а — фокус инфильтрации специфического характера; б — S4, S5 частично ателектазированы, с очаговыми уплотнениями, отмечается сужение Б4, Б5 с утолщением стенок

Бронхоскопия. Гортань без особенностей. Трахея свободна; начиная от уровня 6 хрящевого полукольца до бифуркации, слизистая на передней стенке с переходом на левую боковую инфильтрирована, покрыта плотным некротическим налетом. Справа бронхи без патологии. Слева: просвет левого главного бронха (ЛГБ) стенозирован до 1 степени; слизистая, начиная от уровня левого трахеобронхиального угла, инфильтрирована, рыхлая, с дефектами, покрытыми некротическим отделяемым, с приподнятыми валикообразными краями. Устье левого верхнедолевого бронха (ЛВДБ) обтурировано плотным некротическим налетом, дистальнее бронхи осмотру не доступны. Бронхи нижней доли осмотрены до 5 порядка, слизистая без признаков специфического поражения. Заключение: эндоскопическая картина инфильтративно-язвенного туберкулеза трахеи, ЛГБ, ЛВДБ (рис. 2).

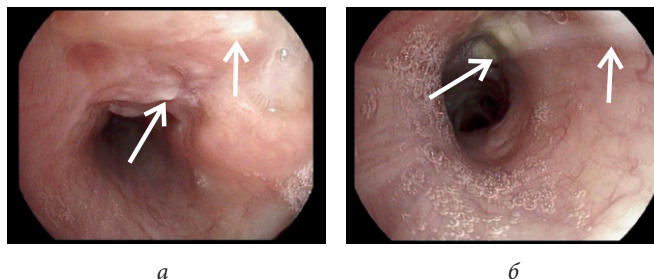


Рис. 2. Эндоскопическая картина:

а — инфильтративно-язвенный туберкулез трахеи;
б — туберкулез левого главного бронха, левого верхнедолевого бронха

Цитологическое исследование материала биопсии. В препаратах на фоне эритроцитов отмечают клетки бронхиального эпителия с реактивными изменениями, участки воспалительной инфильтра-

ции, отдельные выраженные скопления нейтрофилов, обнаружены единичные эпителиоидные клетки, участки фиброза. КУМ при микроскопии препарата, окрашенного по Цилю — Нильсену обнаружены.

Установлен клинический диагноз: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения; МБТ (+); преширокая лекарственная устойчивость МБТ; инфильтративно-язвенный туберкулез трахеи, левого главного бронха, левого верхнедолевого бронха.

В связи с распространенным туберкулезным процессом в легких и бронхах, выраженным синдромом интоксикации назначено следующее комплексное лечение — противотуберкулезная терапия по 5 режиму химиотерапии с учетом данных ЛУ МБТ с преимущественным парентеральным введением препаратов в объеме: моксифлоксацин 0,4 мг/сут. внутривенно; амикацин 0,75 мл/сут. лимфотропно; линезолид 0,6 мг/сут. внутривенно; теризидон 0,5 мг/сут., пиразинамид 1,0 г/сут.; бедаквилин по схеме 0,4 мг в течение 14 дней, затем 0,2 мг 3 раза в неделю.

Патогенетическая терапия в виде ингаляций была направлена на купирование воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве, уменьшение отека, улучшение дренажной функции бронхов: Диоксидин® 1,5 мл + 2,0 мл физиологического раствора 2 раза в день; Пульмикорт® 0,5 мг 2 раза в день через небулайзер; амброксол 2,0 мл + 2,0 мл физиологического раствора 2 раза в день через небулайзер. Системная противовоспалительная терапия с применением пероральных глюкокортикостероидов: преднизолон 15 мг утром внутрь ежедневно в течение 1,5 мес. (с последующим снижением). Нежелательных побочных реакций не отмечалось.

Динамика через 2 мес. лечения. Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, наблюдалось отсутствие жалоб и купирование синдрома интоксикации. В общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови — показатели без патологических отклонений. В коагулограмме — тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена — 2,49 г/л.

В анализе мокроты — ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, получен отрицательный рост МБТ методом посева на жидкие питательные среды. На ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС 85 уд./мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT — 0,36.

КТ ОГК. В динамике S3, S5, S6, S10 отмечается частичное рассасывание множественных разнокалиберных очагов частично сливного характера, ателектатических и очаговых изменений в S4, S5. Частичная санация B3, B4, B5 и уменьшение выраженности перибронхиальной инфильтрации. В правом легком «свежих» очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Визуализирующиеся лимфатические узлы не увеличены, субаортальные частично кальцинированы (рис. 3).

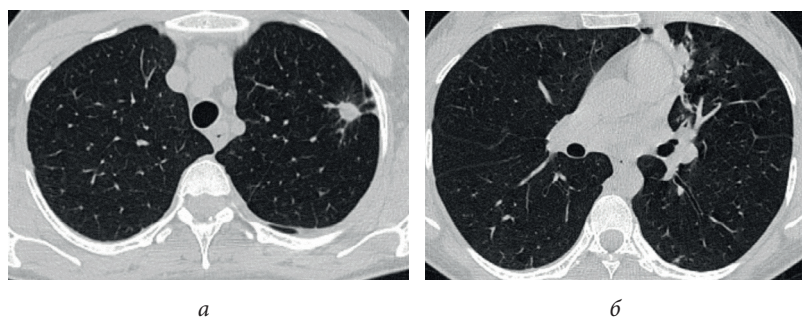


Рис. 3. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме:

а — уменьшение фокусов инфильтрации; б — частичное рассасывание множественных разнокалиберных очагов частично сливного характера, ателектатических и очаговых изменений в S4, S5

Контрольная бронхоскопия. Гортань без особенностей. Трахея свободна, начиная от уровня 6 хрящевого полукольца до бифуркации; слизистая на передней стенке с переходом на левую боковую с единичными зонами формирующихся втянутых рубцов — полное излечение ранее выявленных изменений. Слева: просвет ЛГБ стенозирован до 1 степени в дистальной части; слизистая инфильтрирована в дистальной части, рыхлая; определяется отхождение некротических масс и формирование бронхопульмонального свища. Устье ЛВДБ стенозировано до 3 степени с положительной динамикой — отмечается отхождение некротических масс. Бронхи нижней доли осмотрены до 5 порядка, их слизистая без при-

знаков специфического поражения. Заключение: эндоскопическая картина инфильтративного туберкулеза трахеи в стадии регрессии, инфильтративно-язвенного туберкулеза ЛГБ, ЛВДБ, положительная динамика.

Комплексное лечение было продолжено в прежнем объеме, переносимость удовлетворительная.

Динамика через 4 мес. лечения. Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, жалоб и синдрома интоксикации не отмечалось.

В общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови — показатели без патологических отклонений. В коагулограмме — состояние динамического равновесия, уровень фибриногена — 2,18 г/л.

В анализе мокроты — ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, получен отрицательный рост МБТ методом посева на жидкие питательные среды. На ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС 80 уд./мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT — 0,35.

КТ в динамике. Отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания инфильтративных изменений в S3, S4 левого легкого. Незначительное уменьшение размеров крупного очага в S1+S2 слева до 10,0×8,5 мм (рис. 4).

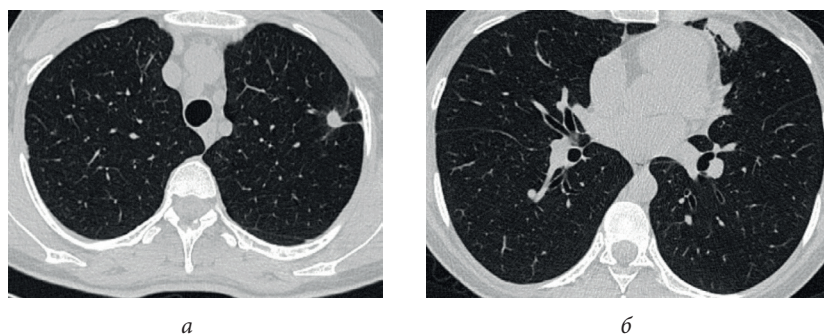


Рис. 4. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме.

а — уменьшение размеров крупного очага в S1+S2 слева до 10,0×8,5 мм; б — положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания инфильтративных изменений

Контрольная бронхоскопия. Гортань без особенностей. Трахея свободна, начиная от уровня 6 хрящевого полукольца до бифуркации; слизистая на передней стенке с переходом на левую боковую с единичными зонами формирующихся рубцов — полное излечение ранее определяемых изменений. Слева: просвет ЛГБ стенозирован до 1 степени в дистальной части, слизистая в зоне перехода правой стенки ЛГБ в ЛВДБ пролабирует с наличием некротических наложений (свищ). Устье ЛВДБ стенозировано до 3 степени с положительной динамикой — отмечается отхождение некротических масс. Бронхи нижней доли осмотрены до 5 порядка, их слизистая без признаков специфического поражения. Заключение: эндоскопическая картина излечения инфильтративного туберкулеза трахеи, излечения инфильтративно-язвенного туберкулеза левого главного бронха. Положительная динамика бронходулярного свища в зоне левого верхнедолевого бронха.

Благодаря комплексному подходу в лечении больной с распространенным туберкулезным процессом в легких, трахее и бронхах через 4 мес. удалось достигнуть купирования синдрома интоксикации, стойкого прекращения бактериовыделения в анализах мокроты. Рентгенологически достигнута выраженная положительная динамика в виде рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений в левом легком. Эндоскопически удалось достигнуть излечения инфильтративного туберкулеза трахеи, инфильтративно — язвенного туберкулеза ЛГБ, однако сохранялся бронходулярный свищ в зоне ЛВДБ.

Пациентка выписана в противотуберкулезный диспансер по месту жительства с рекомендациями продолжить противотуберкулезную химиотерапию в полном объеме наряду с ингаляционной терапией. Проведение контрольной бронхоскопии рекомендовано через 6 мес.

Динамика через 10 мес. лечения. Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, отсутствовали жалобы и синдром интоксикации. В общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови — показатели без патологических отклонений.

мическом анализе крови — показатели без патологических отклонений. В коагулограмме — состояние динамического равновесия, уровень фибриногена — 2,23 г/л.

В анализе мокроты — ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. На ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС 75 уд./мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT — 0,37.

КТ ОГК. В динамике в левом легком, субплеврально в S1+S2, прослеживается дальнейшее уменьшение в размерах и уплотнение ранее выявленного округлого образования (с 10×8 до 8×6 мм, перифокально визуализируются единичные мелкие кальцинаты), рассасывание очагов в S3, S6, S10. В S3 частичная санация субсегментарного БЗ с сужением просвета. В языковых сегментах сужение просвета языкового бронха с утолщением стенок, частичная санация Б4, Б5 и цилиндрических бронхоэктазов. В остальных отделах левого легкого и в правом легком свежих очаговых и инфильтративных изменений достоверно не определяется (рис. 5).

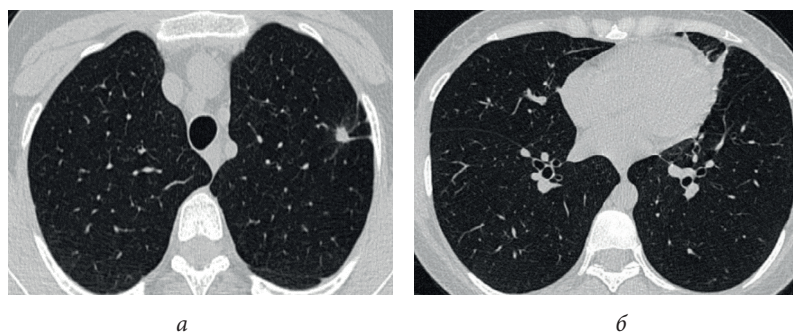


Рис. 5. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме:

а — дальнейшее уменьшение в размерах и уплотнение ранее выявленного округлого образования; *б* — сужение просвета языкового бронха с утолщением стенок, частичная санация Б4, Б5 и цилиндрических бронхоэктазов

Контрольная бронхоскопия. Гортань без особенностей. Трахея свободна, начиная от уровня 6 хрящевого полукольца до бифуркации; слизистая на передней стенке с переходом на левую боковую с единичными зонами рубцов. Слева: просвет ЛГБ стенозирован до 1 степени в дистальной части, в зоне ЛВДБ бронхондулярный свищ достоверно не определяется. Устье ЛВДБ стенозировано до 3 степени. Бронхи нижней доли осмотрены до 5 порядка, слизистая их без признаков специфического поражения.

В связи с положительной рентгенологической и эндоскопической картиной пациентка консультирована фтизиохирургом для определения возможности и целесообразности проведения оперативного лечения. Заключение фтизиохирурга: показано оперативное лечение — комбинированная резекция левого легкого.

Спустя 10 мес. проводимой комплексной терапии выполнено оперативное лечение: атипичная резекция S4+S5, краевая S1+S2 левого легкого. В операционном материале ДНК МБТ и КУМ+. Постоперационный период протекал благоприятно, осложнений не наблюдалось.

Патогистологическое исследование операционного материала. Определяются фрагменты легочной ткани с участками фиброза и рыхлой соединительной ткани с умеренной диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Отмечаются немногочисленные очажки некроза. Отдельные из очажков инкапсулированные, капсула построена из грубоволокнистой фиброзной ткани с наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова — Лангханса, другие с формирующейся капсулой. Определяется небольшое количество нечетко очерченных макрофагально-эпителиодноклеточных гранул без фокусов некроза.

Динамика через 11 мес. проводимого лечения и 1 мес. после оперативного лечения. Состояние удовлетворительное, постоперационный период протекал без осложнений, жалоб не наблюдалось. Противотуберкулезная терапия продолжалась в прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью.

КТ ОГК. Левое легкое уменьшено в объеме за счет оперативного лечения. На фоне тяжистого участка консолидации в верхней доле слева прослеживается цепочка металлических швов. Костальная и междолевая плевра на этом уровне подтянута. Пневматизация и васкуляризация в правом легком сохранена, равномерная (рис. 6).

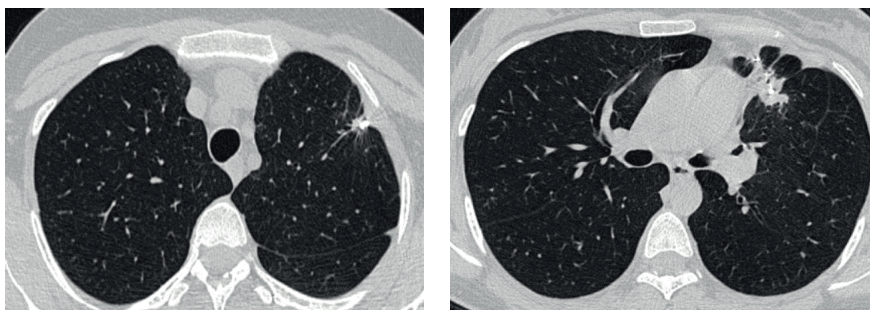


Рис. 6. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме. На фоне тяжистого участка консолидации в верхней доле слева прослеживается цепочка металлических швов. Костальная и междолевая плевра на этом уровне подтянута

Пациентка выписана в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. Рекомендовано продолжить противотуберкулезную химиотерапию в объеме: левофлоксацин 0,5 мг/сут.; циклосерин 0,5 мг/сут.; линезолид 0,6 мг/сут.; пипразинамид 1,0 г/сут.

Обсуждение

Сложность эпидемиологической ситуации по туберкулезу обусловлена ростом лекарственно-устойчивых форм заболевания, в т. ч. множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Эта проблема приводит к трудностям при выборе химиотерапии, удлинению сроков ее проведения, а в ряде случаев — к низким результатам проводимого специфического лечения [11, 12]. При этом наблюдается увеличение распространенных форм туберкулезного процесса, в т. ч. с поражением трахеобронхиального дерева. Стоит отметить, что многие исследования показывают о высокой распространенности туберкулеза трахеобронхиального дерева среди молодых некурящих женщин трудоспособного возраста [13–15]. Кроме того, туберкулез трахеобронхиального дерева часто встречается среди детей и подростков в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) в результате эрозии лимфатических узлов [16]. У пожилых людей туберкулез трахеобронхиального дерева возникает вследствие реактивации хронического туберкулезного процесса в легочной ткани или ВГЛУ [17]. У больных с ВИЧ-инфекцией отмечается широкое распространение туберкулеза трахеобронхиального дерева как осложнения туберкулеза ВГЛУ [18]. Ряд авторов показывает, что клиническая картина туберкулеза трахеобронхиального дерева может маскировать обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, наличие опухолей бронхолегочной системы, инородного тела, развитие неспецифической пневмонии, что затрудняет своевременную диагностику специфического процесса [19, 20].

В настоящее время не разработаны подходы к лечению больных с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева, в связи с чем этот вопрос является весьма актуальным. Представленный клинический пример демонстрирует высокую эффективность комплексного подхода в лечении больной с распространенным туберкулезным процессом с применением противотуберкулезной химиотерапии и патогенетической терапии. К 4 мес. лечения наблюдалась выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, рентгенологически достигнуто значительное рассасывание очагово-инfiltrативных изменений в левом легком, эндоскопически — излечение infiltrативного туберкулеза трахеи, ЛГБ и ЛВДБ. Спустя 10 мес. проводимого лечения наблюдалась стабилизация специфического процесса, что способствовало возможности проведения оперативного лечения для ликвидации хронического туберкулезного очага у больной.

Заключение

Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость комплексного подхода в ведении больных распространенным туберкулезным процессом в легочной ткани и трахеобронхиального дерева этой категории больных и показывает высокую эффективность проводимого лечения.

Список источников | References

1. Chumovaton NV, Komissarova OG, Chernyh NA. Modern approaches to treatment of patients with multi-drug resistant tb using novel TB drugs. *CTRI Bulletin*. 2023;7(1):5–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-7-1-5-12>.
2. Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic — 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
3. Idrees F, Kamal S, Irfan M, Ahmed R. Endobronchial tuberculosis presented as multiple endobronchial vesicular lesions. *International Journal of Mycobacteriology*. 2015;4(2):154–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.02.005>.
4. Serov OA, Kolpakova TA, Krasnov VA. Diagnostic significance of local alterations of bronchial tree in the comprehensive survey of patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(1):136–138. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-136-138>.
5. Pathak V, Shepherd RW, Shojaee S. Tracheobronchial tuberculosis. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(12):3818–3825. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.12.75>.
6. Su Z, Cheng Y, Wu Z, Zhang P, Chen W, Zhou Z, et al. Incidence and predictors of tracheobronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: A multicentre, large-scale and prospective study in Southern China. *Respiration*. 2019;97(2):153–159. DOI: <https://doi.org/10.1159/000492335>.
7. Lee JH, Park SS, Lee DH, Shin DH, Yang SC, Yoo BM. Endobronchial tuberculosis. Clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest*. 1992;102(4):990–994. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.102.4.990>.
8. Um SW, Yoon YS, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, Chung HS, et al. Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(1):57–62. PMID: 18173878.
9. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*. 2000;117(2):385–392. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.117.2.385>.
10. Chumovaton NV, Polushkina EG, Chernyh NA, Sivokozov IV, Komissarova OG. A clinical case of an individual approach in the treatment of a patient with tuberculosis of the lungs and bronchus in combination with mycobacteriosis and Crohn's disease. *Vrach*. 2023;34(7):71–75. (In Russ.). Available at: <https://clck.ru/39guN6> [Accessed 10 October 2023].
11. Zimina VN, Viktorova IB. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: Use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(2):58–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>.
12. Ivanova DA, Borisov SE, Rodina OV, Filippov AV, Ivanushkina TN, Litvinova NV. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):5–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
13. Kolnikova OV, Gudova SV. FEATURES of detecting bronch tuberculosis as a complication of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in an elderly patient. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(5):152. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30224>.
14. Ryu YJ, Kim H, Yu CM, Choi JC, Kwon YS, Kwon OJ. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *European Respiratory Journal*. 2006;28(5):1029–1035. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00020906>.
15. Chen Q, Huang T, Zou L, Jiang L, Sun J, Lu X, et al. Differences in epidemiological and clinical features between adult and pediatric tracheobronchial tuberculosis patients in Southwest China. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:1225267. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1225267>.
16. Kashyap S, Mohapatra PR, Saini V. Endobronchial tuberculosis. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2003;45(4):247–256. PMID: 12962459.
17. Paul M, Van den Brande PM, Van de Mierop F, Verbeken EK, Demedts M. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(10):2105–2108. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.150.10.2105>.
18. Sinitsyn MV, Bykov SV, Reshetnikov MN, Aralova IS, Antipov AG. Endoscopic diagnosis of bronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients with different HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(7):28–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-28-33>.
19. Qingliang X, Jianxin W. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases. *European Journal of Medical Research*. 2010;15(7):309–313. DOI: <https://doi.org/10.1186/2047-783x-15-7-309>.
20. Samardziu N. Clinical features of endobronchial tuberculosis. *Vojnosanitetski Pregled*. 2014;71(2):156–160. DOI: <https://doi.org/10.2298/vsp1402156s>.

Информация об авторах

Никита Владимирович Чумоватов ✉ — аспирант отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Оксана Геннадьевна Комиссарова — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Наталья Александровна Черных — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Information about the authors

Nikita V. Chumovатов ✉ — Postgraduate Student of the Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Oksana G. Komissarova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Natalya A. Chernyh — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Рукопись получена: 30 октября 2023. Одобрена после рецензирования: 30 ноября 2023. Принята к публикации: 13 марта 2024.

Received: 30 October 2023. Revised: 30 November 2023. Accepted: 13 March 2024.

УДК 617.73

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.123><https://elibrary.ru/VMNUZL>

Окклюзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования

Лариса Константиновна Мошетова¹, Лидия Борисовна Егорян^{1,3},
Ольга Юрьевна Виноградова²⁻⁴, Джарият Исмаиловна Шихбабаева³,
Ксения Ивановна Туркина^{1,3}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

✉ legoryan@yandex.ru

Аннотация

Введение. Большинство сосудистых заболеваний сетчатки связано с системными факторами риска, такими как гипертония, сахарный диабет, возраст и курение. Однако при их отсутствии требуется дообследование, необходимое для выявления возможных гематологических нарушений.

Цель работы — описать клинический случай окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) как дебюта хронического миелопролиферативного новообразования.

Материалы и методы. В рамках исследования проведены молекулярно-генетический анализ на выявление драйверной мутации *JAK2V617F* в периферической крови в качестве скрининговой диагностики Ph-негативных хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН), цитологическое и цитогенетическое исследование аспирата костного мозга, а также морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

Результаты. У пациента, госпитализированного в офтальмологическое отделение с диагнозом ОЦВС правого глаза, определен мутантный аллель гена *JAK2V617F* с диагностически значимой аллельной нагрузкой 14,61 %. Пациент направлен для дальнейшего обследования в Московский городской гематологический центр (МГГЦ) Городской клинической больницы имени С. П. Боткина — установлен диагноз «истинная полицитемия».

Обсуждение. ХМПН — группа опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся злокачественной трансформацией стволовых клеток костного мозга с последующей их клональной пролиферацией. Значимую роль в патогенезе хронических ХМПН играют цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения. Истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз относят к группе классических Ph-негативных ХМПН. Тромботические, сосудистые и геморрагические осложнения являются наиболее распространенными причинами смертности у пациентов с такой патологией.

Заключение. Ранее были описаны различные офтальмологические проявления и симптомы у пациентов с ХМПН. Наблюдаемые осложнения разнообразны и часто являются вторичными по отношению к патогномичным для этих заболеваний гематологическим нарушениям. Стоит рассмотреть клиническую ценность молекулярно-генетического анализа для выявления мутации *JAK2V617F* у пациентов с ОЦВС для ранней диагностики ХМПН и своевременного назначения соответствующей терапии.

Ключевые слова: окклюзия центральной вены сетчатки, хронические миелопролиферативные новообразования, истинная полицитемия

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

Соответствие принципам этики. Клиническое наблюдение соответствует положениям, изложенным в Хельсинской декларации. Пациент дал информированное согласие на исследование и публикацию результатов в обезличенной форме.

Для цитирования: Окклюзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования / Л. К. Мошетова, Л. Б. Егорян, О. Ю. Виноградова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 123–130. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.123>. EDN: <https://elibrary.ru/VMNUZL>.

Central Retinal Vein Occlusion as the Debut of a Chronic Myeloproliferative Neoplasm

Larisa K. Moshetova¹, Lidia B. Egoryan^{1,3}✉, Olga J. Vinogradova²⁻⁴,
Dgariat I. Shikhbabaeva³, Ksenia I. Turkina^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

✉ legoryan@yandex.ru

Abstract

Introduction. Most retinal vascular diseases are associated with systemic risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, age and smoking. However, in their absence, further examination is required to identify possible hematological disorders.

Purpose. Improve the diagnostic and management scheme for patients with occlusion of the central retinal vein or its branches.

Materials and methods. A clinical case of the onset of polycythemia vera with the central retinal vein occlusion is described. As part of the study, a molecular genetic analysis was carried out to identify the driver mutation *JAK2V617F* in peripheral blood as a screening diagnosis of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms (CMN), a cytological, cytogenetic study of bone marrow aspirate and a morphological study of bone marrow trephine biopsy.

Results. A mutant allele of the *JAK2V617F* gene with a diagnostically significant allele load of 14.61 % was determined in a patient hospitalized in the ophthalmology department with a diagnosis of central retinal vein occlusion (CRVO) of the right eye. The patient was referred for further examination to the Moscow City Hematology Center of Botkin City Clinical Hospital, where, after examination, the diagnosis was established: True polycythemia.

Discussion. CMN are a group of tumor diseases of hematopoietic tissue characterized by malignant transformation of bone marrow stem cells with their subsequent clonal proliferation. Cytogenetic and molecular genetic disorders play a significant role in the pathogenesis of chronic CMN. True polycythemia, essential thrombocytemia, primary myelofibrosis belong to the group of classical Ph-negative CMP. Thrombotic, vascular and hemorrhagic complications are the most common causes of death in patients with this pathology.

Conclusion. Previously, various ophthalmological manifestations and symptoms have been described in patients with CMN. The observed complications are diverse and often secondary to the pathognomonic hematological disorders for these diseases. It is worth considering the clinical value of molecular genetic analysis to detect the *JAK2V617F* mutation in patients with central retinal vein occlusion for early diagnosis of CMN and timely administration of appropriate therapy.

Keywords: central retinal vein occlusion, chronic myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera

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

Conformity with the principles of ethics. Clinical observation complies with the provisions set out in the Declaration of Helsinki. The patient gave informed consent to the study and publication of the results in anonymized form.

For citation: Moshetova LK, Egoryan LB, Vinogradova OJ, Shikhbabaeva DI, Turkina KI. Central retinal vein occlusion as the debut of a chronic myeloproliferative neoplasm. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):123–130. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.123>. EDN: <https://elibrary.ru/VMNUZL>

© Мошетова Л. К., Егорян Л. Б., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., Туркина К. И., 2024

© Moshetova L. K., Egoryan L. B., Vinogradova O. J., Shikhbabaeva D. I., Turkina K. I., 2024

Введение

Сосудистые заболевания сетчатки являются распространенной и существенной причиной потери зрения во многих возрастных группах. По последним оценкам, частота окклюзий центральной вены сетчатки (ОЦВС) составляет примерно 2,14 на 1 000 человек в возрастной группе пациентов старше 40 лет,

около 5,36 случая на 1 000 человек — старше 64 лет [1]. Среди всех сосудистых заболеваний органа зрения окклюзия вен сетчатки является вторым по распространенности после диабетической ретинопатии — по некоторым данным, последняя поражает до 28,5 % людей с сахарным диабетом [2]. Микрососудистые заболевания могут проявляться незаметно, как, например, в случаях с точечными интравитреальными кровоизлияниями, микроаневризмами, а также значительно снижать остроту зрения, как при окклюзиях сосудов сетчатки, кровоизлияниях в стекловидное тело, ишемии зрительного нерва.

Большинство сосудистых заболеваний сетчатки связано с системными факторами риска, такими как гипертония, сахарный диабет, возраст и курение. Как и при системных сосудистых заболеваниях, нарушения микроциркуляции сетчатки могут быть патогенетически связаны с одним из трех факторов, впервые описанных Рудольфом Вирховым. Триада, которая носит его имя, включает в себя повреждение стенок сосудов, статический кровоток и дефекты самих компонентов крови [3]. При сосудистых заболеваниях сетчатки дефекты стенок сосудов предположительно являются основополагающей причиной, поскольку известно, что системные заболевания, такие как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, оказывают влияние на микрососудистое русло. Заболевания сосудов сетчатки также могут быть результатом наследственных или приобретенных патологий системы крови, которые возникают при нарушениях каскада свертывания [4]. Офтальмологи должны обращать внимание на пациентов без предрасположенности и факторов риска. В таких случаях требуется дообследование, необходимое для выявления гематологических нарушений, которые могут быть причиной сосудистых изменений.

Цель работы — описать клинический случай ОЦВС как дебюта хронического миелопролиферативного новообразования.

Материалы и методы

1 декабря 2021 г. в отделение неотложной помощи Московского городского офтальмологического центра Городской клинической больницы имени С. П. Боткина (ОНП МГОЦ ГКБ имени С. П. Боткина) обратился мужчина 58 лет с жалобами на затуманивание, появление черных пятен перед правым глазом. Эти жалобы отмечал в течение 3 дней. Пациент отрицал какие-либо травмы, операции на глазах, у офтальмолога не наблюдался, капли в глаза на постоянной основе не закапывал. Во время осмотра острота зрения правого глаза с коррекцией составила 1,0, левого — также 1,0. Движения глаз в полном объеме. При биомикроскопии переднего отрезка глаза патологических изменений не выявлено. Показатели внутриглазного давления обоих глаз соответствовали 20 мм рт. ст. При офтальмоскопии правого глаза отмечались множественные разнокалиберные штрихообразные, каплевидные кровоизлияния по ходу сосудистых аркад, расширенные, полнокровные и несколько извитые вены, суженные артерии. Диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы ступены в нижненосовом квадранте, штрихообразные кровоизлияния у края диска (рис. 1). Картина глазного дна левого глаза без особенностей.



Рис. 1. Фото глазного дна правого глаза при первичном обращении пациента (1 декабря 2021 г.)

Пациент госпитализирован в офтальмологическое отделение с диагнозом — неполная ОЦВС. Объективный статус без особенностей, показатели артериального давления — 125/85 мм рт. ст. Показатели

общего анализа крови, коагулограммы в пределах референсных значений (гематокрит (*англ.* Hematocrit, HCT) — 47,15 %, гемоглобин (*англ.* Hemoglobin, HGB) — 154 г/л, количество эритроцитов (*англ.* Red Blood Cells, RBC) — $5,141 \times 10^{12}$ /л, количество лейкоцитов (*англ.* White Blood Cells, WBC) — $8,068 \times 10^9$ /л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 24 с., концентрация протромбина — 129 %, протромбиновое время — 10,7 с., международное нормализованное отношение (МНО) — 0,98). Общий анализ крови с незначительными, некритичными отклонениями. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной области толщина сетчатки в пределах нормы (260 мкм), определяются гиперрефлективные участки — интравитреальные кровоизлияния (рис. 2). Пациент прошел курс антикоагулянтной, антиоксидантной, противовоспалительной, витаминной терапии, согласно клиническим рекомендациям, выписан из стационара через 5 дней с улучшением.

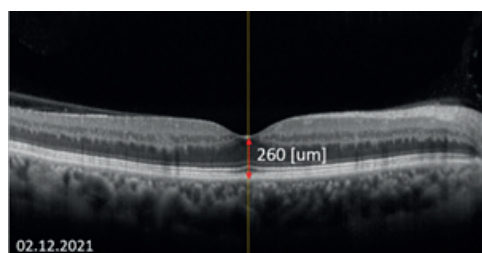


Рис. 2. ОКТ макулярной области сетчатки пациента при первом обращении (2 декабря 2021 г.)

Пациент обратился повторно 18 декабря 2021 г. в ОНП МГОЦ с жалобами на снижение остроты зрения, затуманивание перед правым глазом. На момент осмотра острота зрения правого глаза с максимальной коррекцией составляла 0,3, левого — 1,0. При биомикроскопии переднего отрезка глаза особенностей не выявлено. При осмотре глазного дна правого глаза отмечалось увеличение количества и калибра кровоизлияний у ДЗН по ходу сосудистых аркад, вены полнокровны, извиты (рис. 3), в макулярной области определялся кистозный отек, подтвержденный данными ОКТ (толщина сетчатки 699 мкм) (рис. 4).

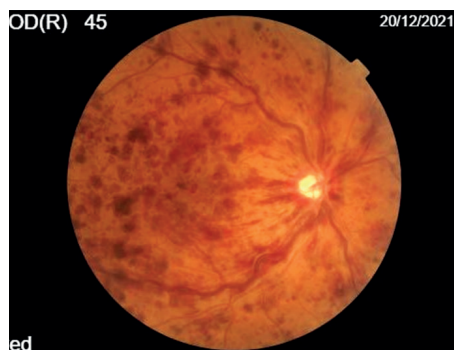


Рис. 3. Фото глазного дна при повторном обращении пациента (20 декабря 2021 г.)

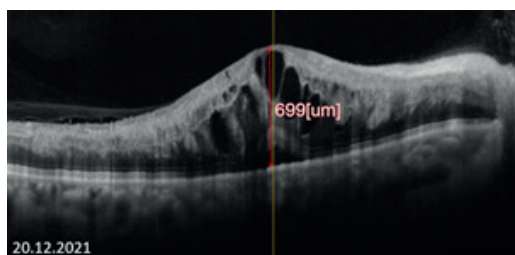


Рис. 4. ОКТ макулярной области сетчатки пациента при повторном обращении (20 декабря 2021 г.)

Пациент повторно госпитализирован в офтальмологическое отделение с диагнозом — ОЦВС правого глаза. Данные клинического анализа крови и коагулограммы также находились в пределах референсных значений (HCT — 46,57 %, HGB — 156,1 г/л, RBC — $5,225 \times 10^{12}$ /л, WBC — $9,251 \times 10^9$ /л, АЧТВ — 25,5 с., концентрация протромбина — 129 %, протромбиновое время — 10,7 с., МНО — 0,98). Проведен курс консервативного лечения с применением anti-VEGF-терапии¹. Острота зрения правого глаза при выписке с максимальной коррекцией составила 0,5. После повторного эпизода тромбоза ЦВС терапией по месту жительства назначена антикоагулянтная терапия.

Результаты

В рамках исследования, проводимого на кафедре офтальмологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), пациентам с диагнозом ОЦВС проводится молекулярно-генетический анализ на выявление драйверной мутации *JAK2V617F* в периферической крови в качестве скрининговой диагностики Ph-негативных хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН)². У пациента определен мутантный аллель гена *JAK2V617F* с диагностически значимой аллельной нагрузкой 14,61 %. Пациент направлен для дальнейшего обследования в Московский городской гематологический центр (МГГЦ) ГКБ имени С.П. Боткина, где проведено цитологическое, цитогенетическое исследование аспирата костного мозга и морфологическое исследование трепанобиоптата. Выявлены признаки ХМПН, соответствующие большим и малым критериям диагностики на основании клинических рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. Установлен диагноз — истинная полицитемия.

Обсуждение

ХМПН — группа опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся злокачественной трансформацией стволовых клеток костного мозга с последующей их клональной пролиферацией. В соответствии с обновленной классификацией ВОЗ от 2022 г., в группу ХМПН включены восемь нозологий, среди которых наиболее часто встречающиеся хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) [5].

Значимую роль в патогенезе хронических ХМПН играют цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения. У пациентов с хроническим миелоидным лейкозом выявляется специфический маркер — Ph-хромосома, возникающая в результате взаимной транслокации между хромосомами 9 и 22, t(9;22)(q34; q11), ген *BCR-ABL*. ИП, ЭТ, ПМФ относят к группе классических Ph-негативных ХМПН; наиболее часто в этой группе выявляют драйверную мутацию *JAK2V617F* (у 95–98 % пациентов с истинной полицитемией, 50–60 % пациентов с ЭТ и ПМФ) [6]. Реже при ЭТ и ПМФ обнаруживают мутации в генах *CALR*, *MPL* или отсутствие всех трех соматических мутаций, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Тромботические, сосудистые и геморрагические осложнения являются наиболее распространенными причинами смертности при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях [7]. При ХМПН циркулирующие эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, а также некоторые эндотелиальные клетки сосудов имеют аномалии вследствие различных мутаций (например, *JAK2V617F*). Взаимодействие таких клеток друг с другом создает высокоадгезивную и протромботическую среду в кровообращении, которая предрасполагает у пациентов с ХМПН к венозному, артериальному и микрососудистому тромбозу [8]. Известно, что высокие значения HCT, лейкоцитоз, тромбоцитоз, высокая аллельная нагрузка *JAK2V617F*, возраст старше 65 лет, тромбозы в анамнезе, факторы сердечно-сосудистого риска являются факторами риска развития тромботических осложнений [9]. Также обнаружено, что мутация *JAK2V617F* ассоциируется с повышенным риском тромботических осложнений в сравнении с мутацией *CALR* [10]. Крупное популяционное исследование ХМПН, проведенное в Швеции в 2018 г., выявило почти десятикратное увеличение частоты венозных тромбозов и трехкратное увеличение частоты артериальных тромбозов в течение первых 3 месяцев после верификации диагноза у пациентов с ХМПН по сравнению с общей популяцией [11]. Особенно распространены локализации тромбозов в печеноч-

¹ VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (англ. Vascular Endothelial Growth Factor).

² Ph-хромосома — филадельфийская хромосома (англ. Philadelphia chromosome).

ной (синдром Бадда — Киари) и воротной венах, что может быть связано с эндотелиальными клетками, содержащими *JAK2V617F*, повышенной экспрессией Р-селектина [8, 12]. Мутация *JAK2V617F* обнаружена у 41,1 % пациентов с синдромом Бадда — Киари и у 27,7 % пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены. Высокая распространенность ХМПН и *JAK2V617F* при тромбозах брюшных вен является основанием для рутинного скрининга на *JAK2V617F* при диагностическом обследовании такой группы пациентов даже при отсутствии миелопролиферативных признаков в анализе крови (эритроцитоза, тромбоцитоза и лейкоцитоза) [13]. Эритромегалгия является еще одним микрососудистым расстройством, вызванным микротромбированием и активацией тромбоцитов [14].

Кровотечение также является грозным осложнением для пациентов с ХМПН. В проведенных исследованиях геморрагические изменения имели место у 8,9 % пациентов с ПМФ, 7,3 % у пациентов с ЭТ и 6,9 % у пациентов с ИП, причем наиболее распространенными локализациями являются желудочно-кишечный тракт, слизистые и кожные покровы [15]. Тромбоцитоз является одним из наиболее важных факторов риска кровотечения, значительное повышение уровня тромбоцитов может привести к приобретенному синдрому фон Виллебранда [16].

Окклюзия центральной вены, артерии сетчатки, сосудов ДЗН является одним из наиболее тяжелых глазных проявлений ХМПН. Такие микрососудистые нарушения в большинстве случаев вызывают ишемию сетчатки и необратимую потерю зрения. Связь между нарушением реологических свойств крови и сосудистыми заболеваниями сосудистой оболочки и сетчатки обнаружена и описана целым рядом авторов [12, 17–20]. У большинства пациентов с ХМПН выявляют мутацию *JAK2V617F*. Мутация *JAK2V617F* сама по себе индуцирует повышенную адгезию эритроцитов к эндотелию и является фактором риска развития тромботических событий, как описано выше. По результатам ретроспективного анализа у пациентов с ХМПН, течение которых осложнено окклюзией центральной артерии и (или) вены сетчатки, выявлялась мутация *JAK2V617F*, что стало основанием рассмотрения клинической ценности этого молекулярно-генетического анализа у пациентов офтальмологического профиля [21–25]. Однако определение такой мутации у пациентов с окклюзией центральной вены и (или) артерии сетчатки в рутинной практике не выполняется, частота выявления мутации *JAK2V617F* у офтальмологических пациентов также не изучена.

Заключение

Ранее были описаны различные офтальмологические проявления и симптомы у пациентов с ХМПН. Наблюдаемые осложнения разнообразны и часто являются вторичными по отношению к патогномоничным для этих заболеваний гематологическим нарушениям. Такие офтальмологические симптомы зачастую диагностируются как не связанные с ХМПН глазные заболевания. Офтальмологическое обследование таких пациентов крайне важно, поскольку зачастую они остаются недиагностированными до тех пор, пока не развиваются крупные тромботические события. При отсутствии типичных факторов риска, таких как возраст, гипертония, сахарный диабет, курение и глаукома, необходимо дополнительное обследование пациента. В настоящий момент стоит рассмотреть клиническую ценность молекулярно-генетического анализа для выявления мутации *JAK2V617F* у пациентов с ОЦВС для ранней диагностики ХМПН и своевременного назначения соответствующей терапии.

Список источников | References

1. Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. A review of central retinal artery occlusion: Clinical presentation and management. *Eye*. 2013;27(6):688–697. DOI: <https://doi.org/10.1038/eye.2013.25>.
2. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA*. 2010;304 (6):649–656. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1111>.
3. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Reviews*. 2009;23(5):225–229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.07.002>.
4. Rajagopal R, Apte RS. Seeing through thick and through thin: Retinal manifestations of thrombophilic and hyperviscosity syndromes. *Survey of Ophthalmology*. 2016;61(2):236–247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.10.006>.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic / Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–1719. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.

6. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*. 2014;123(22):e123–e133. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554634>.
7. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176–2184. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-460154>.
8. Guy A, Gourdou-Latyszenok V, Le Lay N, Peghaire C, Kilani B, Dias JV, et al. Vascular endothelial cell expression of JAK2 (V617F) is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. *Haematologica*. 2019;104(1):70–81. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195321>.
9. Debureau PE, Cassinat B, Soret-Dulphy J, Mora B, Verger E, Maslah N, et al. Molecular profiling and risk classification of patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thromboses. *Blood Advances*. 2020;4(15):3708–3715. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002414>.
10. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, et al.; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123(10):1552–1555. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-538983>.
11. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, Landgren O, Derolf ÅR, Kristinsson SY, et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: A population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(5):317–325. DOI: <https://doi.org/10.7326/M17-0028>.
12. Sozer S, Fiel MI, Schiano T, Xu M, Mascarenhas J, Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood*. 2009;113(21):5246–5249. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-191544>.
13. Sankar K, Stein BL, Rampal RK. Thrombosis in the Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. In: Soff G (ed.). *Thrombosis and hemostasis in cancer*. Cham: Springer; 2019. P. 159–178. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_11.
14. van Genderen PJ, Lucas IS, van Strik R, Vuzevski VD, Prins FJ, van Vliet HH, et al. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thrombosis and Haemostasis*. 1996;76(3):333–338. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1650579>.
15. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5387-9>.
16. Mital A, Prejzner W, Bieniaszewska M, Hellmann A. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: A retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015;125(12):914–920. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.3211>.
17. Yang HS, Joe SG, Kim JG, Park SH, Ko HS. Delayed choroidal and retinal blood flow in polycythemia vera patients with transient ocular blindness: A preliminary study with fluorescein angiography. *British Journal of Haematology*. 2013;161(5):745–747. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.12290>.
18. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176–2184. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-460154>.
19. Kc D, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: A review. *Annals of Hematology*. 2017;96(10):1595–1604. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3099-2>.
20. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2224–2232. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.062>.
21. Langabeer SE. The JAK2 V617F mutation in retinal vein or artery occlusion. *EXCLI J*. 2019;18:127–128. PMID: 30956644.
22. Tache JE, Saffra N, Marshak H, Aithal S, Novetsky A, Huang YW. Retinal vein thrombosis as the presenting symptom of essential thrombocythemia. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2005;329(3):139–140. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000441-200503000-00005>.
23. Arıkan G, Saatci AO, Kahraman S, Pişkin Ö, Men S, Ündar B. Central retinal artery occlusion as the presenting sign of essential thrombocythemia. *Turkish Journal of Haematology*. 2011;28(2):146–148. DOI: <https://doi.org/10.5152/tjh.2011.33>.
24. Rao K, Shenoy SB, Kamath Y, Kapoor S. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythemia vera. *BMJ Case Reports*. 2016;2016:bcr2016216417. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216417>.
25. Dhrami-Gavazi E, Lee W, Horowitz JD, Odel J, Mukkamala SK, Blumberg DM, et al. JAK2 mutation-positive polycythemia vera presenting as central retinal artery occlusion. *Retinal Cases & Brief Reports*. 2015;9(2):127–130. DOI: <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000114>.

Информация об авторах

Лариса Константиновна Мошетьова — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой офтальмологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия.

E-mail: moshetovalk@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

Лидия Борисовна Егорян — аспирант кафедры офтальмологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница имени С. П. Боткина, Москва, Россия.

E-mail: legoryan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>

Ольга Юрьевна Виноградова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия; заведующий Московским городским гематологическим центром, Городская клиническая больница имени С. П. Боткина, Москва, Россия; главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия.

E-mail: olgavinz@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Джарият Исмаиловна Шихбабаева — кандидат медицинских наук, гематолог, Городская клиническая больница имени С. П. Боткина, Москва, Россия.

E-mail: d.shikhbabaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>

Ксения Ивановна Туркина — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница имени С. П. Боткина, Москва, Россия.

E-mail: kseniyait@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-7467>

Information about the authors

Larisa K. Moshetova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

E-mail: moshetovalk@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

Lidia B. Egoryan — Postgraduate Student of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Ophthalmologist, Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

E-mail: legoryan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>

Olga J. Vinogradova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head of the Moscow City Hematology Center, Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Chief Researcher, Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia.

E-mail: olgavinz@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Dgariat I. Shikhbabaeva — Candidate of Sciences (Medicine), Hematologist, Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

E-mail: d.shikhbabaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>

Ksenia I. Turkina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Ophthalmologist, Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

E-mail: kseniyait@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-7467>

Рукопись получена: 1 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 2 апреля 2024. Принята к публикации: 3 апреля 2024.

Received: 1 November 2023. Revised: 2 April 2024. Accepted: 3 April 2024.

УДК 612.397.81:616.13-004.6:615.272

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131><https://elibrary.ru/ZSLOCV>

Холестерин, атеросклероз, гиполипидемическая терапия. Все ли предельно ясно?

Александр Петрович Васильев, Нина Николаевна Стрельцова✉

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

✉ sss@infarkta.net

Аннотация

Введение. Несмотря на огромное количество исследований и богатый опыт борьбы с атеросклерозом, многие вопросы, связанные с его патогенезом и лечением, остаются не до конца изученными. Не укладываются в рамки холестериновой концепции атеросклероза результаты гиполипидемической терапии сердечно-сосудистых заболеваний, что диктует необходимость анализа существующих представлений.

Цель исследования — продемонстрировать противоречивость и неоднозначность роли холестерина в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), оценить эффективность гиполипидемической терапии и определить перспективные направления лечения атеросклероза.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций, найденных в электронных ресурсах PubMed, Index Medicus, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary. Глубина поиска — без времени. Поисковые слова: атеросклероз, липопротеины, холестерин, воспаление, гиполипидемическая терапия. Критерии отбора публикаций: результаты исследований и систематических обзоров по рассматриваемой тематике.

Результаты и обсуждение. Анализ литературных данных продемонстрировал отсутствие четкой связи между концентрацией сывороточного холестерина и заболеваемостью сердечно-сосудистой системы. Не исключается, что атерогенные свойства гиперхолестеринемии могут быть опосредованы сопутствующими причинами. Выявленное несоответствие снижения частоты неблагоприятных сосудистых событий выраженности гиполипидемического действия терапии свидетельствует о сложном многофакторном патогенезе атеросклероза, в котором обмен холестерина занимает лишь часть этого процесса. Большое значение в прогрессировании атеросклероза придается роли системного и местного сосудистого воспаления, модифицированным формам липопротеидов. Подчеркивается перспективность изучения микробиоты кишечника и влияние продуктов жизнедеятельности микроорганизмов на возникновение и течение ССЗ.

Заключение. Многофакторность атерогенеза предполагает участие различных взаимосвязанных и взаимообусловленных патофизиологических факторов. Нарушение липидного обмена является важным, но не единственным звеном патогенетической цепи. С этих позиций лишь совершенствование методов гиполипидемической терапии представляется малоперспективным. Требуется разработка иных подходов с учетом многофакторности атерогенеза.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, холестерин, гиполипидемическая терапия, воспаление, микробиота, средиземноморская диета

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

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Холестерин, атеросклероз, гиполипидемическая терапия. Все ли предельно ясно? // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 131–147. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSLOCV>.

Cholesterol, Atherosclerosis, Lipid-Lowering Therapy. Is It Completely Clear?

Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova ✉

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

✉ sss@infarkta.net

Abstract

Introduction. Many issues related to the pathogenesis and treatment of atherosclerosis remain incompletely studied. Results of lipid-lowering therapy (LLT) for cardiovascular diseases (CVD) do not fit into the atherosclerosis cholesterol concept, which dictates the need to analyze existing views.

The aim was to demonstrate the contradictory role of cholesterol in atherosclerosis and related CVD, evaluate the efficacy of LLT and identify promising directions of atherosclerosis treatment.

Materials and methods. Publications found in PubMed, Index Medicus, ResearchGate, Google Scholar, eLibrary were analyzed. The depth of the search was timeless. Search words: atherosclerosis, lipoproteins, cholesterol, inflammation, lipid-lowering therapy. Criteria for selection of publications: results of studies and systematic reviews on the topic under consideration.

Results and discussion. The analysis of literature data demonstrated the absence of clear relationship between the concentration of serum cholesterol and the incidence of CVD. Atherogenic properties of hypercholesterolemia may be mediated by concomitant causes. The revealed discrepancy between reduction in the frequency of adverse vascular events and LLT effect indicates the complex multifactorial pathogenesis of atherosclerosis, in which cholesterol metabolism occupies only part of this process. The role of systemic and local vascular inflammation, modified forms of lipoproteins is of great importance in the atherosclerosis progression. The prospect of studying the intestinal microbiota is emphasized.

Conclusion. Disturbance of lipid metabolism is important, but not the only link in the pathogenetic chain. From these positions, the improvement of LLT methods only seems unpromising. The development of other approaches is required, taking into account the multifactorial nature of atherogenesis.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, cholesterol, lipid-lowering therapy, inflammation, microbiota, Mediterranean diet

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

For citation: Vasiliev AP, Streltsova NN. Cholesterol, atherosclerosis, lipid-lowering therapy. Is it completely clear? *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):131–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSLOCV>.

© Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., 2024

© Vasiliev A. P., Streltsova N. N., 2024

Список сокращений

4S — Скандинавское исследование выживаемости при приеме симвастатина (англ. Scandinavian Simvastatin Survival Study)

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АС — атеросклероз

ГМК-КоА-редуктаза — гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза

ГХС — гиперхолестеринемия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ОХС — общий холестерин

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

СрД — средиземноморская диета

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТМАО — триметиламин-N-оксид

ХС — холестерин

ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

ALLHAT-LLT — Исследование по антигипертензивной и гиполипидемической терапии для предотвращения сердечного приступа (*англ.* Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial — Lipid Lowering Trial)

СРБ — С-реактивный белок

FLORIDA — Фракционный резерв кровотока при сердечно-сосудистых заболеваниях (*англ.* Fractional Flow Reserve in Cardiovascular Diseases)

FOURIER — Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при использовании ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском (*англ.* Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)

HPS — Исследование по защите сердца (*англ.* Heart Protection Study)

IL — интерлейкин (*англ.* Interleukin)

IMPROVE-IT — Улучшенное снижение исходов: международное исследование эффективности Виторина (*англ.* Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)

MACE — комбинированный показатель больших сердечно-сосудистых событий (*англ.* Major Adverse Cardiovascular Events)

MIRAKLE — Уменьшение ишемии миокарда с агрессивным снижением уровня холестерина (*англ.* Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)

MRFIT — Исследование со множественными факторами риска (*англ.* Multiple Risk Factor Intervention Trial)

ODYSSEY Outcomes — Оценка сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома на фоне лечения алирокумабом (*англ.* Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab)

ORION-9 — Исследование по оценке влияния лечения инклисираном на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (FeCГХС) (*англ.* Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH))

ORION-10 — Инклисиран для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol)

ORION-11 — Инклисиран для пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ACC3) или эквивалентами риска ACC3 и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Subjects with ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol)

PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (*англ.* Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9)

PREDIMED — Профилактика с помощью средиземноморской диеты (*исп.* Prevención con Dieta Mediterránea)

PROCAM — Проспективное исследование сердечно-сосудистой системы (Мюнстер, Германия; *англ.* Prospective Cardiovascular Munster Study, PROCAM)

siRNA — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (ПНК; *англ.* Small Interfering Ribonucleic Acid, siRNA)

WOSCOPS — Изучение профилактики коронарных событий в Западной Шотландии (*англ.* West of Scotland Coronary Prevention Study)

Введение

Несмотря на огромное количество исследований и богатый опыт борьбы с атеросклерозом (АС), многие вопросы, связанные с его патогенезом, остаются до конца не изученными. Широкое внедрение гиполипидемической терапии на протяжении десятилетий как отражение признания первостепенного значения изменения холестеринового обмена в атерогенезе, к сожалению, не увенчалось успехом на популяционном уровне. По-прежнему заболевания атеросклеротической природы остаются наиболее распространенными и занимают первые строчки в списке причин смерти. Предположение о том, что снижение сердечно-сосудистой смертности, отмечаемое в последние десятилетия в некоторых странах, может быть связано с массовым применением гиполипидемических средств (статинов), встречает серьезные возражения [1–3].

Общепризнанным фактом является полиэтиологичность АС и сложный патогенез, включающий в себя многообразие взаимообусловленных факторов: иммунное воспаление, активацию свободнорадикального окисления, нарушение коагуляционных свойств крови, повреждение эндотелия и др. В настоящее время установлено около 250 факторов риска его развития эндогенной и экзогенной природы [4]. Характерно, что ни один из этих факторов не является обязательным условием атерогенеза и АС может развиваться как при наличии, так и при отсутствии любого из них, в т. ч. такого значимого, как гиперхолестеринемия (ГХС). Указанное обстоятельство дает основание полагать, что различные этиологические факторы проецируются на единый патогенетический механизм. Однако до настоящего времени клю-

чевым звеном в атерогенезе считается нарушение липидного обмена. Представление об основополагающей роли холестерина (ХС) в атеросклеротическом процессе развито Н. Н. Аничковым более 100 лет назад. Холестериновая теория в своем первоначальном виде представляет сегодня лишь исторический интерес. Однако, вопреки большому числу критических замечаний в ее адрес и, как следствие, появлению многочисленных альтернативных концепций атерогенеза, она оказалась необычайно живучей. Хотя большинство исследователей не разделяет безоговорочно точку зрения, по которой ГХС является ведущим фактором развития АС, именно повышенное содержание общего ХС (ОХС) в крови продолжает рассматриваться как одно из основных его проявлений, показатель тяжести течения, критерий прогноза и эффективности лечения. В настоящее время накоплен обширный материал, не укладывающийся в рамки существующей концепции, на основании которой строится терапия АС и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), предполагающая интенсивное гиполипидемическое воздействие. Имеющиеся спорные моменты и противоречивые факты нуждаются в более глубоком анализе взаимосвязи ССЗ с уровнем ХС и эффективностью гиполипидемической терапии.

Цель исследования — продемонстрировать противоречивость и неоднозначность роли ХС в развитии АС и ССЗ, оценить роль гиполипидемической терапии и наметить перспективные направления лечения АС.

Материалы и методы

Использованы публикации, размещенные в базах данных и электронных ресурсах PubMed, Index Medicus, Research Gate, Google Scholar, eLibrary, а также работы в российских журналах по кардиологии. Глубина поиска — без времени. Поиск осуществлялся по словам: атеросклероз, липопротеины, холестерин, воспаление, гиполипидемическая терапия, профилактика ИБС (ишемической болезни сердца), средиземноморская диета (*англ.* Atherosclerosis, Lipoproteins, Cholesterol, Inflammation, Lipid-Lowering Therapy, Prevention of Coronary Heart Disease, Mediterranean Diet). Произведен отбор статей с результатами исследований и систематических обзоров по данной тематике.

Результаты и обсуждение

Связь уровня холестерина крови с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, возрастные и половые различия

Сторонники холестеринной гипотезы АС опираются на данные, полученные в эпидемиологических исследованиях [5–8]. В то же время анализ некоторых работ обнаруживает определенную тенденциозность в проведении исследований, предвзятость в оценке полученных результатов и их представлении [9].

Следует отметить, что результаты ряда крупномасштабных проспективных исследований демонстрируют весьма неоднозначные ассоциации между уровнем ОХС в крови и частотой ССЗ атеросклеротической природы, а также смертностью от ИБС в различных возрастных группах [9]. В качестве аргумента, подтверждающего роль ХС в развитии АС, мы нередко находим ссылки на продолжительное Фремингемское исследование (*англ.* Framingham Heart Study). Однако в ходе этого исследования установлена связь ГХС с коронарной и общей смертностью лишь в возрастном диапазоне 30–50 лет [10]. После 50 лет эта связь нарушается, у лиц старшей возрастной группы (>60 лет) такие ассоциации имели обратное значение, т.е. отмечалось снижение смертности при увеличении содержания сывороточного ХС. Аналогичные закономерности получены в масштабном австрийском исследовании, включавшем 149 650 мужчин и женщин. При этом у женщин выявлена обратная связь между содержанием ХС в крови и сердечно-сосудистой смертностью [11].

В 6-летнем эпидемиологическом исследовании MRFIT¹, в котором приняло участие 356 222 мужчины в возрасте 35–57 лет, отмечено прогрессивное увеличение смертности от ИБС при росте концентрации ОХС [12]. Изменение общей смертности при этом носило U-образный характер, увеличиваясь как с повышением, так и понижением уровня ОХС в сыворотке крови при оптимальных значениях 4,5–5,0 ммоль/л. Подобные же результаты были получены у мужчин в возрасте 40–65 лет в PROCAM² [13]

¹ MRFIT — Исследование со множественными факторами риска (*англ.* Multiple Risk Factor Intervention Trial).

² PROCAM — Проспективное исследование сердечно-сосудистой системы (Мюнстер, Германия; *англ.* Prospective Cardiovascular Munster Study).

и чикагском исследовании [14]. В этих работах также установлено, что у женщин заболеваемость ИБС в указанном возрастном диапазоне оставалась невысокой и связь между развитием ИБС и уровнем ОХС была минимальной по сравнению с мужчинами. Представленные данные согласуются с результатами исследования Т. Хамазаки и др. (*англ.* T. Hamazaki et al.), показавшими, что концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) не является фактором риска смерти ИБС у женщин любого возраста [15].

В когортном Копенгагенском городском исследовании сердца (*англ.* Copenhagen City Heart Study) [16] при многолетнем (>21 года) наблюдении у мужчин и женщин в возрасте 55–74 лет отмечено лишь незначительное повышение риска развития ИБС, даже при высокой концентрации ОХС ($\geq 7,0$ ммоль/л). На этом основании авторы приходят к заключению, что у мужчин и женщин в возрасте старше 55 лет ГХС не может считаться фактором риска ИБС.

Связь концентрации ОХС в сыворотке крови с общей смертностью у 3 572 мужчин в возрасте 71–93 лет, находившихся под наблюдением в течение 20 лет, изучалась в Гонолулуском исследовании сердца (*англ.* Honolulu Heart Program) [17]. В зависимости от содержания ОХС исследуемые были разделены на 4 группы. Наибольшая общая смертность зарегистрирована в 1 группе (средний уровень ОХС — 3,85 ммоль/л), минимальная — в 3 группе (средний уровень ОХС — 5,2 ммоль/л). У мужчин среднего возраста лишь ГХС (ОХС $> 6,3$ ммоль/л) сопровождалась достоверным повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

В систематическом обзоре 30 когортных исследований, включавшем 68 094 пожилых лиц (старше 60 лет), обнаружена обратная ассоциация между содержанием ХСЛПНП и общей смертностью, причем у 80 % участников эта связь была статистически значимой [18]. Анализ связи ОХС с продолжительностью жизни послужил поводом Ау. Джоунссону и др. (*англ.* Á. Jónsson et al.) [19] отнести ГХС у пожилых (>80 лет) к признакам долгожительства.

В 2018 г. опубликован ретроспективный анализ, основанный на данных более 46 000 лиц в возрасте 75 лет и старше без клинически значимых атеросклеротических ССЗ. Согласно его результатам, у пациентов этой возрастной группы без сахарного диабета терапия статинами не приводила к снижению частоты развития атеросклеротических заболеваний (коэффициент риска — 0,94; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,86–1,04) и смертности от всех причин (коэффициент риска — 0,98; 95 % ДИ — 0,91–1,05). Отсутствие пользы от статинотерапии было показано и у пациентов с сахарным диабетом [20].

В недавно проведенном метаанализе отобрано 14 500 пациентов 75 лет и старше, получавших терапию статинами, за которыми осуществлялось наблюдение в течение 4,9 лет. Установлено, что применение статинов в качестве первичной профилактики не приводило к достоверному снижению основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что атерогенные свойства ГХС в большей степени проявляются в молодой и средней возрастной популяции. По мнению некоторых ученых, не исключается, что ассоциация ГХС с сердечно-сосудистыми событиями в этом случае опосредована наличием сопутствующих причин: психоэмоциональными нагрузками, курением, алкоголем и другими факторами, характерными для лиц молодого возраста [9, 22]. Другими словами, ХС реализует свое атерогенное влияние опосредовано или в определенных условиях [22]. Такая точка зрения согласуется с результатами исследований, продемонстрировавших связь факторов риска с прогнозом атеросклеротических заболеваний. Показано, что сердечно-сосудистый риск возрастает даже при низких значениях ОХС в присутствии других факторов риска [23], причем вероятность сердечно-сосудистых событий может увеличиваться в 20 раз при аналогичном уровне ОХС, но при наличии нескольких факторов риска [24]. Принимая во внимание то обстоятельство, что факторы риска реализуют свое негативное действие в значительной мере посредством повреждения эндотелия, можно полагать, что атерогенные свойства ХС проявляются в условиях нарушения эндотелиальной функции. При этом его концентрация имеет не столь большое значение.

Как следует из результатов представленных выше исследований, низкие концентрации ХС в крови у лиц пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц среднего, сопровождались наиболее неблагоприятным прогнозом, в то время как высокие его значения сочетались со снижением общей смертности и увеличением продолжительности жизни. Логично предположить, что механизмы атерогенеза и развития ИБС в пожилом возрасте имеют принципиальные различия [25]. Кроме того, объяснением может служить спо-

способность ХС в высоких концентрациях оказывать стимулирующее действие на иммунную систему, предупреждая развитие тяжелых инфекций, а также уменьшать вероятность канцерогенеза. Другими словами, с возрастом защитные свойства ХС преобладают над его патогенетическим влиянием [26, 27].

Первичная гиполипидемическая профилактика атеросклеротических заболеваний

Твердая убежденность в том, что ХС является основной причиной заболевания и смерти от атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы определила многолетние поиски средств снижения этого стероида в крови. Можно отметить, что позиция ГХС как ведущего фактора в патогенезе АС в настоящее время еще более укрепились. Поскольку, исходя из липидно-инфильтративной теории, ключевая роль в атерогенезе принадлежит ХС, именно этот стероид рассматривается как основная мишень лечебного воздействия у лиц без клинических проявлений, но с высоким риском ССЗ. Однако в ряде работ высказывается определенный скепсис и даже опасения по поводу целесообразности гиполипидемической (статиновой) терапии в целях первичной профилактики ИБС, рассчитанной, как правило, на длительный период [28]. В этом случае не следует игнорировать тот факт, что ХС играет в организме чрезвычайно важную роль, будучи субстратом для синтеза половых гормонов, глюкокортикоидов, витамина D, являясь обязательным структурно-функциональным компонентом клеточной мембраны, участвует в иммунных процессах, оказывает антибактериальное действие и т. д. [29–31].

Изучение эффекта статинов в первичной профилактике у лиц высокого риска проводилось в крупном метаанализе, объединяющем 11 исследований и включавшем 65 229 участников. За время наблюдения (240 000 человеко-лет) зарегистрировано 2 793 смерти. При этом применение статинов не было связано со статистически значимым снижением риска смерти от всех причин (коэффициент риска — 0,91; 95 % ДИ — 0,83–1,01) [32].

В одном из кокрейновских обзоров, охватывающем 34 272 человека, подчеркивается, что рассматриваемые исследования имеют серьезные качественные проблемы: полученные результаты представлены лишь в композитной форме, не указываются конкретные исходы, а также не сообщается о влиянии статинов на развитие нежелательных исходов. Кроме того, в большинстве метаанализов заявлен финансовый конфликт интересов в отношении статинов. Авторы указывают также, что существующие исследования не могут адекватно оценить роль первичной профилактики статинами ввиду короткого периода наблюдения. На основании анализа большого материала, включавшего несколько метаанализов, авторы [33, 34] пришли к выводу, что в настоящее время не существует прочной доказательной базы для проведения первичной профилактики ССЗ с использованием статинов.

Многие исследователи, основываясь на том, что рекомендации начинать прием гиполипидемических препаратов молодым людям без клинических проявлений атеросклеротических заболеваний не доказаны ни теоретически, ни практически [28], считают предпочтительными и более эффективными, чем снижение ХС, борьбу с факторами риска, регулярные физические нагрузки и соблюдение рациональной диеты, приближенной к средиземноморской.

Гиполипидемическая терапия атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы

На стадии клинических проявлений атеросклеротического процесса мнение о настоятельной необходимости снижения ОХС и ХСЛПНП стало общепринятым, причем принцип «чем ниже, тем лучше» стал доминирующим [35, 36]. Так, в течение нескольких лет так называемый целевой уровень содержания ХСЛПНП в крови, к которому следует стремиться при лечении, имеет выраженную тенденцию к снижению. В 1988 г. он составлял 2,6 ммоль/л, в 2004 г. — 1,8 ммоль/л, в последней версии (2019) — 1,4 ммоль/л. Имеются все основания полагать, что такая тенденция в лечении заболеваний атеросклеротической природы по принципу «чем ниже, тем лучше» сохранится и в дальнейшем.

Столь агрессивная политика в отношении применения гиполипидемической терапии базируется на многочисленных исследованиях (4S, HPS, WOSCOPS, LIPID, MIRAKLE¹), продемонстрировавших ее

¹ 4S — Скандинавское исследование выживаемости при приеме симвастатина (англ. Scandinavian Simvastatin Survival Study). HPS — Исследование по защите сердца (англ. Heart Protection Study). WOSCOPS — Изучение профилактики коронарных событий в Западной Шотландии (англ. West of Scotland Coronary Prevention Study). MIRAKLE — Уменьшение ишемии миокарда с агрессивным снижением уровня холестерина (англ. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering).

33 % в группе флувастатина и 36 % в группе плацебо ($p = 0,24$). Возможно, что полученные результаты исследования обусловлены особенностями фармакодинамики флувастатина. Однако факт отсутствия клинического эффекта при гиполипидемическом действии налицо.

В исследовании ALLHAT-LLT приняло участие 10 355 больных АГ с высоким риском неблагоприятных исходов. 5 170 человек получало 20–40 мг в сутки правастатина, 5 185 — составляло контрольную группу. Через 4 года уровень ХСЛПНП в группе правастатина уменьшился на 27,7 % и на 11,0 % в группе обычной терапии. В этом исследовании статистически значимое снижение содержания атерогенного липопротеина более чем в два раза по сравнению с группой плацебо также не привело к снижению коронарной и общей смертности [52].

В исследовании IMPROVE-IT¹ [53], включавшем 18 144 больных с острым коронарным синдромом, сделана попытка оценить преимущества гиполипидемического действия комбинации симвастатина с эзетимибом — ингибитором обратного всасывания ХС в кишечнике, обладающим доказанным гиполипидемическим действием в сравнении с монотерапией симвастатином. Через 2,5 года наблюдения содержание ХСЛПНП в группе комбинированной терапии было на 22,5 % ниже по сравнению с группой симвастатина, при этом различие в снижении частоты достижения многокомпонентной первичной конечной точки комбинированного показателя больших сердечно-сосудистых событий (*англ.* Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) составило менее 2 %. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дополнительное снижение ХСЛПНП не дает адекватного ему клинического преимущества, по крайней мере при использовании представленного сочетания препаратов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что нормальное или пониженное содержание ХС в крови или его искусственное снижение не гарантирует профилактического действия в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, причем концентрация ХС не может служить достоверным маркером эффективности лечения.

Весьма характерно, что информация в литературных источниках о клинической эффективности гиполипидемических препаратов нередко ограничивается данными, указывающими лишь на выраженность снижения ими содержания ХСЛПНП в крови, словно основная цель лечения больных заключается в максимальном снижении уровня ХС, а гиполипидемический эффект и клиническое состояние пациентов рассматриваются как синонимы [54]. Складывается впечатление, что холестериновая гипотеза атерогенеза оказывает гипнотическое влияние на научно-врачебную общественность, несмотря на обилие противоречащих ей фактов. Твердая уверенность в том, что ХСЛПНП является причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических ССЗ, подкрепленная ссылками на ряд исследований, в частности Б. А. Ференса и др. (*англ.* B. A. Ference et al.), данные которых и средства их получения подвергались аргументированной критике [9], служит постоянным стимулом к поиску новых, более мощных средств снижения атерогенных липидов.

Ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (*англ.* Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб) относятся к новому классу современных гиполипидемических средств. Повышая количество рецепторов к ХСЛПНП на гепатоцитах и активируя тем самым его превращение в желчные кислоты, ингибиторы PCSK9 приводят к снижению этого липопротеида в крови. В исследовании ODYSSEY Outcomes² [55] приняло участие 18 924 пациента, перенесших инфаркт миокарда, которым на фоне терапии статинами (аторвастатин или розувастатин) при недостаточном их эффекте назначался алирокумаб или плацебо. Прием алирокумаба сопровождался снижением содержания ХСЛПНП у больных ИБС на 54 %. Анализ первичных параметров эффективности терапии алирокумабом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировал статистически значимое снижение частоты возникновения MACE на 1,6 % по сравнению с группой плацебо. Исследуемые параметры, взятые отдельно: смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия за время наблюдения (в среднем 2–3 года) не претерпели статистически значимого различия. В подгруппе пациентов с исходным уровнем ХСЛПНП $\geq 2,6$ прием алирокумаба

¹ IMPROVE-IT — Улучшенное снижение исходов: международное исследование эффективности Виторина (*англ.* Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial).

² ODYSSEY Outcomes — Оценка сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома на фоне лечения алирокумабом (*англ.* Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab).

сопровождался статистически значимым снижением анализируемых параметров за период наблюдения лишь на 1,0–1,7 %.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FOURIER¹, включавшем 27 564 пациентов с клинически выраженным АС, изучалась клиническая эффективность эволокумаба, принадлежавшего к тому же классу гиполипидемических средств, при его добавлении к терапии статинами. За время наблюдения (в среднем 2,2 года) в группе эволокумаба уровень ХСЛПНП снизился на 59 % от исходных значений (концентрация ХСЛПНП составила 0,78 ммоль/л), при этом статистически значимо уменьшился риск комбинированной первичной (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации миокарда) и суммарной ключевой вторичной (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) конечных точек на 1,5 % и 1,3 % соответственно. В ходе исследования не выявлено различия при сравнении с группой плацебо в частоте развития сердечно-сосудистой, коронарной смерти, смерти от инсульта и других причин [56].

В настоящее время синтезирован новый гиполипидемический препарат — инклизирин, представляющий собой малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК; *англ.* Small Interfering Ribonucleic Acid, siRNA), которая подавляет экспрессию гена, кодирующего PCSK9, т. е. в конечном итоге реализует свое гиполипидемическое действие посредством ингибирования. Объединенный анализ эффективности инклизирин включал данные исследований ORION-9² (пациенты с семейной гетерозиготной ГХС, $n = 482$), ORION-10³ (больные с атеросклеротическими ССЗ, $n = 1561$) и ORION-11⁴ (пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, $n = 1617$). Через 18 месяцев в группе инклизирин зарегистрировано снижение ХСЛПНП на 51 %. За это время отмечены более низкие показатели MACE по сравнению с группой плацебо (7,1 % против 9,4 % соответственно, $-2,3\%$), реже встречался несмертельный инфаркт миокарда (5,2 % против 7,8 %; $-2,6\%$) и инсульт (0,9 % против 1,0 %; $-0,1\%$), отсутствовали различия по сердечно-сосудистой смерти (0,9 % против 0,8 %) и необходимости проведения сердечной реанимации (0,2 % против 0,1 %) [57].

Таким образом, результаты исследований ингибиторов PCSK9 вызывают определенный скепсис, т. к. уменьшение комбинированного показателя сердечно-сосудистых событий лишь на 1,5–2,3 % и отсутствие снижения риска сердечно-сосудистой смерти при понижении содержания в крови ХСЛПНП на 51–59 % — это не то, что можно при этом ожидать. Кроме того, представленные данные являются еще одним подтверждением отсутствия четкой ассоциации между уровнем ХС и тяжестью заболевания у пациентов с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы. Результаты сочетанного применения статинов с ингибиторами PCSK9, как показано выше, представляются еще менее убедительными, чем полученные в исследовании IMPROVE-IT, в котором комбинация симвастатина с эзетимибом, в сравнении с монотерапией симвастатином, продемонстрировав более благоприятную динамику соотношения снижения ХСЛПНП и частоты возникновения MACE (на 22,5 % и 2,0 % соответственно), вызвала сомнение в целесообразности ее применения [58].

Складывается впечатление, что из всех средств, направленных на снижение ХС в организме, как хирургических, так и фармакологических, лишь статины способны сокращать число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшать прогноз у больных с атеросклеротическими заболеваниями. Поскольку антиатерогенное действие статинов напрямую связывалось с их гипохолестеринемическим эффектом, это еще более укрепило позиции ХС в атерогенезе и лечение ГХС приобрело распространен-

¹ FOURIER — Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при использовании ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском (*англ.* Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk).

² ORION-9 — Исследование по оценке влияния лечения инклизирин на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГсГХС) (*англ.* Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)).

³ ORION-10 — Инклизирин для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol).

⁴ ORION-11 — Инклизирин для пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ACC3) или эквивалентами риска ACC3 и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (*англ.* Inclisiran for Subjects with ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol).

ный характер. Однако эффект ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, как было показано выше, четко не ассоциирован с исходным содержанием ХСЛПНП в крови и уровнем его снижения под влиянием лечения. Этот факт, на наш взгляд, является достаточным основанием, чтобы, во-первых, поставить под сомнение тезис о ведущей роли ГХС в возникновении АС и прогнозе связанных с ним заболеваний и, во-вторых, позволяет предположить, что эффект статинов в значительной степени обусловлен их плеiotропным, липиднезависимым действием, многообразные проявления которого хорошо известны: положительное влияние на функцию эндотелия, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, апоптоз, гемокоагуляцию, противовоспалительное, антиоксидантное действие и др. [59].

Безусловно, ХС как важнейшее биохимическое соединение, включающееся в разнообразные биологические процессы, не может не принимать также участие в формировании преобразований в организме, связанных с закономерным этапом жизни — старением — и его обязательным атрибутом — АС [29]. Однако есть основание полагать, что, включаясь в атеросклеротический процесс, ХС не является его непосредственной причиной и самостоятельным патогенетическим фактором [60]. Сегодня с полным основанием можно утверждать, что предложенная Н. Н. Аничковым гипотеза не отражает всего многообразия факторов атерогенеза. В конце XX в. академик Е. И. Чазов писал: «Мы до сих пор не можем ответить достаточно точно на сакраментальный вопрос медицины — что же все-таки представляет собой атеросклероз? Вероятно, мы были бы ближе к выяснению сути этого процесса, если бы долгие годы не оставались под гипнозом авторитета школы Н. Н. Аничкова и не верили слепо в “липидно-инфильтративную” теорию его развития» [61].

В настоящее время можно считать хорошо обоснованным представление об АС как о хроническом воспалительном процессе [62]. Одним из проявлений такого процесса является активация фагоцитирующих клеток, которые продуцируют активные формы кислорода. Эта защитная реакция организма сопровождается, однако, повреждением эндотелия и окислацией ЛПНП с последующим их захватом макрофагами и образованием пенных клеток [63]. Именно модифицированные формы ЛПНП участвуют в атерогенезе, в то время как нативные липопротеиды по существующим представлениям не могут быть причиной АС [64]. По мнению С. Б. Тейлора и др. (англ. С. В. Taylor et al.) [65], если бы Н. Н. Аничков скормил кроликам чистый ХС или яичный желток, не содержащий продуктов окисления ХС, то он не получил бы у животных экспериментального АС. Следует отметить, что концентрация модифицированных форм ЛПНП не коррелирует с уровнем ОХС и ХСЛПНП в крови и может обнаруживаться у пациентов с АС даже при отсутствии ГХС [60]. Приведенные сведения указывают на то, что содержание в крови ОХС и ХСЛПНП, не отражая накопления атерогенных модифицированных форм липопротеидов, не дает в полной мере представления об их повреждающем действии, активности атеросклеротического процесса, степени риска сердечно-сосудистых событий, а их динамика не отражает эффект гиполипидемической терапии. Это находит подтверждение в многочисленных клинических примерах, часть которых приведена выше.

Из большого числа плеiotропных эффектов статинов одним из наиболее важных, по-видимому, является противовоспалительный, способный ослабить сложный патофизиологический каскад атерогенеза на всех его этапах, включая развитие дестабилизации атеросклеротической бляшки, и сопровождающийся уменьшением сердечно-сосудистого риска независимо от содержания липидов в крови [66, 67].

Складывается впечатление, что гиполипидемическое действие статинов, которому сегодня придается ключевое значение в борьбе с АС, может быть лишь одним из побочных эффектов этой фармакологической группы, ограничивающим, наравне с другими нежелательными проявлениями, их применение в клинике. В связи с этим уместно представить данные метаанализа 62 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n = 120\,456$, среднее время наблюдения 3,9 года), свидетельствующего о том, что прием статинов ассоциировался с повышенной вероятностью появления мышечных симптомов, поражения печени, развития почечной недостаточности и др. [68], а также возрастанием риска развития сахарного диабета [69].

Как было отмечено выше, воспаление, являющееся важным атрибутом атерогенеза на всех его этапах, включая начало, прогрессирование, формирование бляшки и развитие тромбоза [70], сопутствует почти каждому из известных факторов риска [71]. Существенную роль в этом процессе, в т. ч. как источник системного воспаления, может играть микробиота кишечника.

Роль микробиоты кишечника в атерогенезе и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Средиземноморская диета

Последнее десятилетие все большее внимание в научном мире обращает на себя теория микробного участия в процессе атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Микрофлора кишечника (микробиота) является неотъемлемым участником гомеостатических процессов, чутко реагирующим качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма и неблагоприятные внешние воздействия. Особенности жизнедеятельности человека и рацион его питания оказывают влияние на состав микрофлоры кишечника. Показана прямая связь изменений микробиоты кишечника с патологией сердца [72, 73]. Самый известный бактериальный эндотоксин — липополисахарид (ЛПС) — является компонентом внешней клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Через ряд промежуточных реакций он участвует в синтезе провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6 (англ. Interleukin-6, IL-6), IL-1 σ , фактор некроза опухоли- α [74]. Повышение в условиях дисбиоза в плазме крови уровня ЛПС свидетельствует о хроническом воспалении и ассоциируется со множеством заболеваний, включая сердечно-сосудистые [75]. Развитие системного воспаления способно потенцировать АС.

Большое значение в образовании атеросклеротических бляшек придается триметиламин-N-оксиду (ТМАО), бактериальному метаболиту, вырабатываемому определенными видами микроорганизмов кишечника из холина, содержащегося в красном мясе. Связь этого соединения с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрирована в многочисленных исследованиях (например, [76]). Механизм проатерогенного эффекта ТМАО в крови связан с тем, что он индуцирует воспалительный каскад в клетках эндотелия [77]. Кроме того, ТМАО нарушает процесс обратного транспорта холестерина, подавляет синтез фермента холестерол-7-альфа-1-гидролазы, препятствуя утилизации ХСЛПНП путем превращения его в желчные кислоты, увеличивает агрегационную способность тромбоцитов [78]. Недавние исследования показали прямую связь повышенного уровня ТМАО в крови с увеличением сердечно-сосудистого риска [79], а также с размером атеросклеротической бляшки и степенью ее стабильности [80]. Дисбиоз и связанное с ним хроническое воспаление является одним из основных факторов метаболических нарушений и атеросклеротических ССЗ. Следовательно, изменение микробиоты кишечника может уменьшить воспаление, снизить сердечно-сосудистый риск и улучшить прогноз атеросклеротических заболеваний. С этих позиций безусловный интерес представляет анализ пищевого рациона человека, в значительной мере определяющий микробный состав и биологические свойства микрофлоры кишечника.

Средиземноморская диета (СрД) считается одной из самых благоприятных и наиболее изученных моделей питания, снижающих риск ССЗ. Она включает в себя потребление растительных продуктов (фруктов, овощей, бобовых, круп, орехов), оливкового масла, умеренного количества вина, рыбы, молочных продуктов, птицы, ограниченного количества красного мяса и сладостей. Многочисленные исследования продемонстрировали увеличение продолжительности жизни у лиц, придерживающихся СрД [81, 82]. В крупном рандомизированном исследовании по изучению эффективности СрД в первичной сердечно-сосудистой профилактике PREDIMED¹, включавшем 7447 участников без ССЗ, но с высоким риском их развития и продолжавшемся 4,8 года, продемонстрировано, что частота возникновения первичных конечных точек была статистически значимо ниже в группе СрД по сравнению с контрольной группой, находившейся на низкожировой диете [83].

Лионское исследование (англ. Lyon Heart Study), посвященное вторичной профилактике ИБС, включало 605 больных, перенесших инфаркт миокарда, половина из которых находилась на СрД. Через 27 месяцев наблюдения различия в группах по уровню атерогенных липидов не отмечено. Однако в группе СрД зарегистрировано статистически значимое снижение общей смертности — на 56 %, сердечно-сосудистой смертности — на 65 %, а частота нефатального инфаркта миокарда снизилась на 70 % [84]. Результаты многочисленных сравнительных эпидемиологических и проспективных когортных исследований свидетельствуют об отрицательной связи между соблюдением СрД и риском развития ИБС, инсульта и общей смертности [85]. Столь впечатляющие результаты СрД, по мнению исследователей, обусловлены ее противовоспалительными, антиоксидантными свойствами [76]. Недавние исследования показывают,

¹ PREDIMED — Профилактика с помощью средиземноморской диеты (исп. Prevención con Dieta Mediterránea).

что СрД влияет на состав микробиоты кишечника и снижает эндотоксемию [86, 87]. Установлено, что у пациентов, придерживающихся СрД, улучшались показатели эндотелиальной функции сосудов и статистически значимо уменьшалась концентрация ЛПС и ТМАО в сыворотке крови. Отмечено также снижение маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), IL-6, IL-17) и инсулинорезистентности [88].

Таким образом, дисбиоз и наличие некоторых видов микроорганизмов, их структурных элементов и продуктов метаболизма могут вызывать воспаление, которое является причиной многих заболеваний, в т. ч. оказывает влияние на развитие и прогрессирование АС. Изучение процессов воспаления и прежде всего микробиоты кишечника как возможного источника системного воспаления в патогенезе ССЗ атеросклеротической природы, а также совершенствования пищевого режима в настоящее время привлекает большое внимание исследователей и представляется перспективным направлением в лечении АС.

Заключение

Результаты многочисленных исследований, часть из которых представлена в настоящей работе, свидетельствуют об отсутствии четкой связи ОХС и ХСЛПНП в крови с заболеваемостью сердечно-сосудистой системы атеросклеротической природы. В то же время, несмотря на существующие спорные положения холестериновой гипотезы АС, ХСЛПНП продолжает считаться основным объектом терапевтического воздействия по принципу «чем меньше, тем лучше». Успехи статинотерапии на фоне весьма скромного или даже отсутствия ожидаемого эффекта гиполипидемического лечения препаратами других фармакологических групп и использования хирургических методов, вероятно, в значительной степени связаны с плейотропным действием статинов и прежде всего противовоспалительным. В настоящее время доказано, что воспаление принимает участие на всех этапах атерогенеза. С этих позиций изучение микробиоты кишечника — одного из основных источников системного воспаления — можно рассматривать как перспективное направление.

Таким образом, атерогенез является значительно более сложным, нежели простое накопление ХСЛПНП, и лечение АС не должно сводиться лишь к усилиям по снижению его уровня в крови.

Список источников | References

1. Nilsson S, Mölstad S, Karlberg C, Karlsson JE, Persson LG. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *Journal of Negative Results in BioMedicine*. 2011;10:6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-5751-10-6>.
2. de Lorgeril M, Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol lowering with statins? *Journal of Controversies in Biomedical Research*. 2015;1:67–92. DOI: <https://doi.org/10.15586/jcbmr.2015.11>.
3. Vancheri F, Backlund L, Strender LE, Godman B, Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010500. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010500>.
4. Hopkins PN, Williams R. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 1981;40(1):1–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(81\)90122-2](https://doi.org/10.1016/0021-9150(81)90122-2).
5. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289–1297. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
6. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5). Erratum in: *The Lancet*. 2017;389(10069):602. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31727-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31727-5).
7. Ference BA, Ginsberg HM, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–2472. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
8. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990;81(5):1721–1733. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.81.5.1721>.

9. Ravnskov U, Lorgetil M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: A comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959–970. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1519391>.
10. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176–2180. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390160062027>.
11. Ulmer H, Kelleher C, Diem G. Why Eve is not Adam: Prospective follow-up in 149,650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *Journal of Women's Health*. 2004;13(1):41–53. DOI: <https://doi.org/10.1089/154099904322836447>.
12. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from cohort of 361,662 men. *The Lancet*. 1986;328(8513):933–936. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90597-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90597-0).
13. The Copenhagen City Heart Study. In: Assmann G (ed.). *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: Primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice*. 2nd ed. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993. P. 19–67.
14. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(18):2007–2014. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.18.2007>.
15. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, Hama R. Towards a paradigm shift in cholesterol treatment. A re-examination of the cholesterol issue in Japan. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(Suppl. 4):1–116. DOI: <https://doi.org/10.1159/000381654>.
16. Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H, Scharling H, Appleyard M, Sigurd B, et al. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave. The Copenhagen City Heart Study. *European Heart Journal*. 2002;23(4):315–324. DOI: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2774>.
17. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: A cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9279):351–355. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05553-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05553-2).
18. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: A systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6): e010401. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010401>.
19. Jonsson A, Sigvaldason H, Sigfusson N. Total cholesterol and mortality after age 80 years. *The Lancet*. 1997;350(9093):1778–1779. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63609-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63609-4).
20. Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3359>.
21. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407–415. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
22. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):2979–2991. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>. Erratum in: *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(5):588–589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.042>.
23. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(1):12–20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390103>.
24. Okuyama H, Hamazaki T, Hama R, Ogushi Y, Kobayashi T, Ohara N, et al. A critical review of the consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology*. 2018;101(3–4):184–218. DOI: <https://doi.org/10.1159/000486374>.
25. Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Pataraya SA, Vyshinskaya ID, Borisenko OV. Hypercholesterolemia in men and women of various age. Part I. Clinical and prognostic significance. *Kardiologiia*. 2007;47(9):84–89. (In Russ.) EDN: <https://elibrary.ru/ibclrf>.
26. Ravnskov U, McCully KS. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2012;344(5):391–394. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31824ba6e0>.
27. Ravnskov U, Rosch PJ, McCully KS. The statin-low cholesterol — Cancer. *QJM*. 2012;105(4):383–388. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr243>.
28. Litovskij IA, Gordienko AV, Sotnikov AV. Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(4):10–23. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-4-10-23>.
29. Lopuhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. *Cholesterosis*. Moscow: Medicine; 1983. 352 p. (In Russ.).
30. Leardi S, Altiani F, Delmonaco S, Cianca G, Pietroletti R, Simi M. Livelli ematici del colesterolo e complicanze settiche postoperatorie [Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications]. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2000;71(2):233–237. (In Ital.) PMID: 10920496.

31. Miguez M, Rosenberg R, Burbano X, Malow R. Cholesterol as a mediator of alcohol-induced risks for respiratory disease hospitalizations among people living with HIV. *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2011;2(S1):001. DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-6113.s1-001>.
32. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(12):1024–2031. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.182>.
33. Safina DD, Ziganshina LE. Statins and primary prevention of cardiovascular diseases: Is there any point? *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):924–932. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ1821>.
34. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(1):CD004816. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004816.pub4>. Update in: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(1):CD004816. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>.
35. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;(1):7–40. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zfawei>.
36. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):119–180. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
37. Zhuravleva MV. Primary and secondary prevention of atherosclerosis. *Vrach*. 2011;(5):45–49. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/nsxkih>.
38. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(2):201–210. DOI: <http://doi.org/10.1586/17512433.2015.1012494>.
39. Melnik MB, Shilov AM, Osiya AO, Gryaznov DA. Statins in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Vrach*. 2010;(11):21–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mxfqnz>.
40. Lewis LA, Turnbull RB Jr, Page IH. “Short-Circuiting” of the small intestine. Effect on concentration of serum cholesterol and lipoproteins. *JAMA*. 1962;182(1):77–79. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050400079017b>.
41. Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion. Experimental basis and preliminary clinical report. *Circulation*. 1964;29(5):713–720. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5.713>.
42. Koivisto P, Miettinen TA. Long-term effects of ileal bypass on lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1984;70(2):290–296. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.70.2.290>.
43. Thompson JR, Gotto AM Jr. Ileal bypass in the treatment of hyperlipoproteinemia. *The Lancet*. 1973;302(7819):35–36. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91962-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91962-4).
44. Buchwald H, Varco RL. A bypass operation for obese hyperlipidemic patients. *Surgery*. 1971;70(1):62–70. PMID: 5092117.
45. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):203–212. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>.
46. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S46–S48. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000066>. Erratum in: *Circulation*. 2015;132(25):e396. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000346>.
47. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5).
48. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM (ed.). *Contemporary issues in cholesterol lowering: Clinical and population aspects*. New York: Marcel Dekker; 1994. 348 p.
49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09327-3).
50. Chaulin AM, Vankov VA, Grigorieva YuV. Modern ideas about the effect of statins on atherosclerotic plaque. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(4). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.31789>.
51. Andrews TC, Raby K, Barry I, Naimi CL, Allred E, Ganz P, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95(2):324–328. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.324>.
52. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The

- Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998–3007. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2998>.
53. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–2397. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
54. Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: Comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):93–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–2107. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
56. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–1722. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
57. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–1530. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
58. Martsevich SYu. News of evidence-based medicine: Results of the IMPROVE-IT trial and their implications for clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):165–166. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-165-166>.
59. Vasyuk YuA, Atroshchenko ES, Yushchuk EN. Pleiotropic effects of statins — Basic research data. *Russian Heart Journal*. 2006;5(5):228–237. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pxjtet>.
60. Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus VV. Cholesterol and atherosclerosis: Traditional views and contemporary ideas. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2010;(3):7–35. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rbgubt>.
61. Chazov EI. History of atherosclerosis study: True facts, hypotheses, speculations. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;70(9):9–16. EDN: <https://elibrary.ru/bzuqcs>.
62. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory. New. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115–126. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207>.
63. Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *The Lancet*. 2000;356(9233):930–933. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02690-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02690-8).
64. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Matsuo T, Ogami M, et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery disease. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2002;16(1):60–64. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00210-0](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00210-0).
65. Taylor CB, Peng SK, Werthessen NT, Tham P, Lee KT. Spontaneously occurring angiotoxic derivatives of cholesterol. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1979;32(1):40–57. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.1.40>.
66. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(1):20–28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>.
67. Andrié RP, Bauriedel G, Braun P, Höpp HW, Nickenig G, Skowasch D. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):135–143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.028>.
68. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, et al. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: A frequentist network meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(6):e14400. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014400>.
69. Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters van Lennep JE. Adverse events associated with PCSK9 Inhibitors: A real-world experience. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2019;105(2):496–504. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1193>.
70. Haverich A, Boyle EC. Atherosclerosis risk factors. In: *Atherosclerosis pathogenesis and microvascular dysfunction*. Cham: Springer; 2019. P. 9–45. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20245-3_2.
71. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111–121. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>.
72. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017;9(8):859. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080859>.
73. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):605. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030605>.
74. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: Proposed mechanisms and review of the literature. *Journal of Obesity*. 2016;2016:7353642. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>.

75. Mohammad S, Thiernemann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:594150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150>.
76. Potrykus M, Czaja-Stolc S, Stankiewicz M, Kaska Ł, Małgorzewicz S. Intestinal microbiota as a contributor to chronic inflammation and its potential modifications. *Nutrients*. 2021;13(11):3839. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13113839>.
77. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016;165(1):111–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>.
78. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of gut microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567–574. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>.
79. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(1): e002314. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314>.
80. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, Wang Z, Levison BS, Gu X, et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(1): 373–387. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI94601>.
81. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2015;18(7):1292–1299. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980014001542>.
82. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(11):1752–1760. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838>.
83. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–19. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-1288>.
84. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–785. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.779>.
85. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: New insights. *Circulation*. 2011;123(24):2870–2891. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968735>.
86. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean DIET. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(19):4716. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20194716>.
87. Bailey MA, Holscher HD. Microbiome-mediated effects of the Mediterranean diet on inflammation. *Advances in Nutrition*. 2018;9(3):193–206. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy013>.
88. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440–1446. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1440>.

Информация об авторах

Александр Петрович Васильев — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

E-mail: vaschram@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>

Нина Николаевна Стрельцова — научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

E-mail: sss@infarkta.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>

Information about the authors

Alexander P. Vasiliev — Doctor of Sciences (Medicine), Chief Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.

E-mail: vaschram@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>

Nina N. Streltsova  — Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.

E-mail: sss@infarkta.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>

Рукопись получена: 8 октября 2023. Одобрена после рецензирования: 14 декабря 2023. Принята к публикации: 9 апреля 2024.

Received: 8 October 2023. Revised: 14 December 2023. Accepted: 9 April 2024.