

Уральский медицинский журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2025
24 | 4

УМЖ

UMJ

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

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.

Дата выхода в свет 28.08.2025. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 12,67. Объем данных 3,5 Мб.

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, 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. Ворошила, 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, проф., 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, 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. М. Мурадов, д-р мед., проф., Душанбе, Таджикистан
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. Римашевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
С. П. Рубникович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН Беларуси, Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Ю. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Д. А. 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
Кунлин 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. Жияков, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, д-р мед. наук, 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, доц., 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
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, 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

Литературный редактор

К. А. Поташев, бакалавр издательского дела, магистр истории искусств, Екатеринбург, Россия

Дизайнер

Е. В. Ровнушкина, специалист книжного дела, магистр техники и технологии, Екатеринбург, Россия

Founder and Publisher

Ural State Medical University, 3, Repina Street, Ekaterinburg,
620028, Russia

Editorial Office

Address: 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Web: umjusmu.ru

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate EL No. FS 77 - 87080 (ЭЛ № ФС 77 - 87080) dated 22 April 2024.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information.

Editorial Team

Editor-in-Chief

O. P. Kovtun, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Ekaterinburg, Russia

Deputy Editor

I. V. Vakhlova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

Statistical Editor

G. Babykina, PhD, Lille, France

Editorial Board

S. T. Abdrakhmanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana, Kazakhstan

V. A. Anokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia

A. A. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

V. V. Bazarnyi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

A. A. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

E. A. Volokitina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

E. S. Voroshilina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Z. U. Gevorkyan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Yerevan, Armenia

E. Z. Golukhova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

D. Yu. Grebnev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

V. V. Darwin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgut, Russia

A. T. Djurabekova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samarkand, Uzbekistan

A. I. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

O. M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

O. M. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia

N. V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

N. V. Isaeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm, Russia

E. L. Kazachkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

E. A. Kazachkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. K. Katarbaev, Dr. Sci. (Med.), Almaty, Kazakhstan

A. I. Kuzin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. V. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

S. M. Kutevov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Ekaterinburg, Russia

O. I. Letyaeva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

I. Yu. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Blagoveshchensk, Russia

D. Z. Mamarasulova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan
A. M. Muradov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dushanbe, Tajikistan
A. P. Nadeev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk, Russia
L. S. Namazova-Baranova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
T. A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
J. Olesen, MD, DMSc, Copenhagen, Denmark
N. B. Perunova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., RAS Prof., Orenburg, Russia
A. A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
U. V. Rymasheuski, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minsk, Belarus
S. P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresp. Memb. of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
A. U. Sabitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. Yu. Sevostyanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Slobodenyuk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
D. A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
D. Yu. Usachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
M. A. Ufimtseva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
A. Zh. Khamraev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent, Uzbekistan
Z. R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
N. A. Tsap, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Chernyadyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
I. I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
Kunling Shen, MD, PhD, Prof., Foreign Member of RAS, Beijing, China
O. A. Yakubova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

Editorial Council

M. A. Akselrov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen, Russia
D. Yu. Borzunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
T. O. Brodovskaya, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
V. P. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
D. A. Valishin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
E. M. Vishneva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Zhilyakov, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
O. D. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg, Russia
O. V. Koryakina, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
I. Yu. Maklakova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
D. M. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
G. B. Malgina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. A. Melkozerova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
A. A. Moskalev, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., RAS Prof., Corresponding Member of RAS, Syktyvkar, Russia
M. V. Nadezhkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
M. V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
S. V. Sazonov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
V. I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
U. B. Khamanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
O. M. Khromtsova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Tsarkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
Yu. S. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

Copy Editor

K. A. Potashev, Bachelor (Pub.), Master (Art Hist.), Ekaterinburg, Russia

Designer

E. V. Rovnushkina, Specialist (Pub.), Master (Eng. Tech.), Ekaterinburg, Russia

Содержание

Н. И. Волкова, И. Ю. Давиденко, С. Н. Головин, С. К. Шебеко, Е. Ю. Кириченко Анализ локализации коннексина 36 в эндокринной части ткани поджелудочной железы при моделировании различных подтипов гестационного сахарного диабета у крыс.....	7
В. В. Евреинов, Г. Н. Филимонова, И. Н. Мезенцев, Я. В. Зуева Патоморфологические изменения тонкой мышцы бедра у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича	19
А. Ф. Гаязова, Т. В. Болотнова, М. В. Абрамушкина, Л. А. Елизаров Патоморфологические изменения тонкой мышцы бедра у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича	31
Е. С. Козлов, Ю. П. Солдатов, С. А. Столбиков, С. Ю. Лукин, А. В. Гордеев, Ю. В. Антониади, А. В. Васнина Комплексный подход в лечении внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости	40
К. Р. Дорохина, О. М. Хромцова, М. И. Фоминых, Я. Г. Божко, Е. В. Кудрявцева, В. В. Базарный, Л. Г. Полушина Особенности липидного профиля у пациентов после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии	55
Е. А. Росюк, О. В. Плетникова, Ю. Д. Ошкокова, А. Е. Мищенко Особенности течения беременности и родов у женщин в разных возрастных группах.....	67
И. И. Гордиенко, А. Е. Слукина, Д. Л. Зорников, Д. А. Пятыгина, Н. А. Цап Эффективность противорубцовой терапии в реабилитации детей, перенесших оперативное лечение переломов кисти.....	78
Т. Х. Амирова, Д. С. Даирова, И. В. Петров, Г. Ю. Стручко Анализ показателей смертности населения от основных групп неинфекционных заболеваний в Российской Федерации за 2010-2022 гг.....	90
Е. С. Таскина, В. А. Мудров, И. В. Кибалина Взаимосвязь тяжести гипертензивных расстройств во время беременности и ряда параметров ультразвукового исследования зрительного нерва	103
И. И. Гордиенко, Л. Г. Полушина, М. Н. Добринская, С. П. Черный, Н. А. Цап, Е. С. Марченко Влияние сплавов никелида титана с серебром на гематологический профиль лабораторных животных	116
Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом	128
Ю. А. Заграничнов, Ф. Н. Брезгин, А. А. Астахов Применение модифицированной блокады семенного канатика у детей при операциях на паховом канале	142

Contents

<i>Natalya I. Volkova, Ilya Yu. Davidenko, Sergey N. Golovin, Sergey K. Shebeko, Evgenia Yu. Kirichenko</i> Analysis of the Localization of Connexin 36 in the Endocrine Part of Pancreatic Tissue in Modeling Various Subtypes of Gestational Diabetes Mellitus in Rats.....	7
<i>Vadim V. Evreinov, Galina N. Filimonova, Igor N. Mezentsev, Yana V. Zueva</i> Pathomorphological Changes in the Gracilis Muscle in Patients with Spastic Forms of Cerebral Palsy	19
<i>Anastasia F. Gayazova, Tatiana V. Bolotnova, Maya V. Abramushkina, Leonid A. Elizarov</i> The Role of the District Therapist in the Prevention of Neoplasms of the Colon	31
<i>Evgeny S. Kozlov, Yuriy P. Soldatov, Sergey A. Stolbikov, Stanislav Yu. Lukin, Alexander V. Gordeev, Yuriy V. Antoniad, Angela V. Vasnina</i> An Integrated Approach to the Treatment of Intra-Articular Fractures of the Distal Humerus.....	40
<i>Kseniia R. Dorokhina, Oksana M. Khromtsova, Maria I. Fominykh, Yakov G. Bozhko, Elena V. Kudryavtseva, Vladimir V. Bazarny, Larisa G. Polushina</i> Features of the Lipid Profile in Patients after Acute Pulmonary Embolism	55
<i>Elena A. Rosyuk, Oksana V. Pletnikova, Yulia D. Oshkokova, Anastasia E. Mishchenko</i> Features of the Course of Pregnancy and Childbirth in Women of Different Age Groups.....	67
<i>Ivan I. Gordienko, Anastasia E. Slukina, Danila L. Zornikov, Daria A. Pyatygina, Natalia A. Tsap</i> Effectiveness of Anti-scar Therapy in the Rehabilitation of Children Following Surgical Treatment of Hand Fractures	78
<i>Tanzilya Kh. Amirova, Dinara S. Dairova, Ilya V. Petrov, Gleb Yu. Struchko</i> Analysis of Mortality Rates from the Main Groups of Non-communicable Diseases in the Russia for 2010–2022	90
<i>Elizaveta S. Taskina, Victor A. Mudrov, Irina V. Kibalina</i> The Relationship Between the Severity of Hypertensive Disorders During Pregnancy and a Number of Ultrasonic Optic Nerve Parameters	103
<i>Ivan I. Gordienko, Larisa G. Polushina, Maria N. Dobrinskaya, Ekaterina S. Marchenko, Natalia A. Tsap, Stepan P. Chernyii</i> The Effect of Titanium Nickelide Alloys with Silver on the Hematological Profile of Laboratory Animals.....	116
<i>Yuliya O. Vasenyova, Irina V. Vakhlova, Ekaterina S. Voroshilina, Danila L. Zornikov</i> The Impact of CFTR Modulators on the Airway Microbiome and the Need for Antibacterial Therapy in Children with Cystic Fibrosis.....	128
<i>Yuri A. Zagranichnov, Fedor N. Brezgin, Aleksey A. Astahov</i> Use of a Modified Spermatic Cord Block in Children During Inguinal Canal Surgery	142

УДК 577.112:616.37:[618.2:616.379-009.64]:599.323.4

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.7><https://elibrary.ru/AVWQFN>

Анализ локализации коннексина 36 в эндокринной части ткани поджелудочной железы при моделировании различных подтипов гестационного сахарного диабета у крыс

Наталья Ивановна Волкова¹, Илья Юрьевич Давиденко^{1✉}, Сергей Николаевич Головин², Сергей Константинович Шебеко², Евгения Юрьевна Кириченко²

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

² Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

✉ Davidenko.iu@gmail.com

Аннотация

Введение. Согласно современным представлениям, гестационный сахарный диабет (ГСД) является гетерогенным заболеванием, включающим в себя несколько подтипов: с инсулинорезистентностью (ИР) и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. Выявлено, что клетки поджелудочной железы экспрессируют белок щелевых контактов — коннексин 36, — а содержащие этот белок щелевые контакты в норме координируют пульсирующую динамику Ca^{2+} и высвобождение инсулина; нарушение этого процесса может являться одним из патогенетических механизмов ГСД.

Цель работы — изучить распределение коннексина 36 в ткани поджелудочной железы при моделировании различных подтипов ГСД у крыс.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование на белых нелинейных крысах: 50 самках и 15 самцах. Крысы-самки после подтверждения были разделены на 3 группы: I — 15 беременных крыс (контрольная); II — 12 беременных крыс (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы); III — 12 беременных крыс (модель подтипа с ИР). Всем крысам проведено иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах с использованием первичных кроличьих поликлональных антител к коннексину 36 (Invitrogen, США).

Результаты. При исследовании образцов поджелудочной железы группы III отмечено резкое снижение уровня экспрессии коннексина 36. В образцах группы II выявлено, что в эндокринных участках железы мембранная реакция между клетками отрицательна. При морфометрическом исследовании определено достоверное снижение как удельной плотности иммунных комплексов, так и их средней площади в группах III и II ($p < 0,050$).

Обсуждение. Проведенное иммуногистохимическое исследование распределения коннексина 36 свидетельствует о снижении электротонической сообщаемости посредством щелевых контактов как в модели подтипа ГСД с преобладающей ИР, так и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что редукция коннексина 36 может сопровождать развитие патогенетических механизмов ГСД.

Ключевые слова: β -клетки, островка Лангерганса, коннексин 36, инсулин, щелевые контакты, гестационный диабет

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 21052700088-0 от 27 мая 2021 г.).

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Донского государственного технического университета (протокол № 3 от 19 сентября 2022 г.).

Для цитирования: Анализ локализации коннексина 36 в эндокринной части ткани поджелудочной железы при моделировании различных подтипов гестационного сахарного диабета у крыс / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, С.Н. Головин [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.7>. EDN: <https://elibrary.ru/AVWQFN>.

Analysis of the Localization of Connexin 36 in the Endocrine Part of Pancreatic Tissue in Modeling Various Subtypes of Gestational Diabetes Mellitus in Rats

Natalya I. Volkova¹, Ilya Yu. Davidenko^{1✉}, Sergey N. Golovin², Sergey K. Shebeko², Evgenia Yu. Kirichenko²

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

² Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ Davidenko.iu@gmail.com

Abstract

Introduction. Gestational diabetes mellitus (GDM) is heterogeneous disease that includes several subtypes: subtype with predominant insulin resistance (IR) and subtype with predominant dysfunction of β -cell of pancreas. It was revealed that pancreatic cells express a gap junction protein, connexin 36, and gap junctions containing this protein normally coordinate the pulsating dynamics of Ca^{2+} and the release of insulin, and disruption of this process may be one of the pathogenetic mechanisms of GDM.

The aim of work was to study distribution of connexin 36 in pancreatic tissue when modeling various subtypes of GDM in rats.

Materials and methods. Prospective study was conducted on white nonlinear rats: 50 females and 15 males. Female rats were divided into 3 groups: I — 15 pregnant rats (control); II — 12 pregnant rats (pancreatic β -cell dysfunction); III — 12 pregnant rats (IR). All rats underwent histomorphological examination on paraffin sections using primary rabbit polyclonal antibodies to connexin 36 (Invitrogen, USA).

Results. In study of pancreatic samples of group III, a sharp decrease in level of connexin 36 expression was noted. In samples of group II, it was revealed that in endocrine regions of gland, membrane reaction between cells is negative. Morphometric examination revealed a significant decrease in both the specific density of immune complexes and their average area in groups III and II ($p < 0.050$).

Discussion. An immunohistochemical study of the distribution of connexin 36 indicates a decrease in electrotonic connectivity through gap contacts both in model of GDM subtype with predominant IR and pancreatic beta-cell dysfunction.

Conclusion. Results obtained suggest that reduction of connexin 36 may accompany development of pathogenetic mechanisms of GDM.

Keywords: β -cells, Langerhans islet, connexin 36, insulin, slit contacts, gestational diabetes

Funding. Completed within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (topic No. 21052700088-0 dated 27 May 2021).

Conflict 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 Don State Technical University (Protocol No. 3 dated 19 September 2022).

For citation: Volkova NI, Davidenko IYu, Golovin SN, Shebeko SK, Kirichenko EYu. Analysis of the localization of connexin 36 in the endocrine part of pancreatic tissue in modeling various subtypes of gestational diabetes mellitus in rats. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):7–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.7>. EDN: <https://elibrary.ru/AVWQFN>.

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из наиболее часто встречающихся осложнений, возникающих во время беременности. В 2021 г. примерно каждые 6-е роды происходили у женщины на фоне гипергликемии, в подавляющем большинстве вследствие ГСД. Согласно прогнозам, число таких пациенток будет критически увеличиваться во всем мире, как и число больных другими типами сахарного диабета (СД)¹.

Согласно современным представлениям, существует несколько подтипов ГСД: с преобладающей инсулинорезистентностью (ИР) и превалирующей дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [1–10]. На сегодня проведен ряд исследований, изучающих фенотипические, биохимические различия этих подтипов, а также их влияние на риски краткосрочных осложнений [5]. Так, активно обсуждается, что подтип ГСД с преобладающей ИР имеет более неблагоприятный метаболический профиль, и, как результат, у таких беременных выше риск осложнений [6, 7]. Отдельно изучается вопрос эффективности возможных методов лечения в зависимости от подтипа ГСД, поскольку своевременно подобранная медикаментозная терапия улучшает прогнозы для матери и плода [3, 11]. Имеющиеся алгоритмы ведения беременных пациентов в настоящее время не учитывают возможную гетерогенность нарушений углеводного обмена во время гестации. Однако важным вопросом остается понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе гетерогенности ГСД, изучение которых на беременных женщинах по этическим соображениям не представляется возможным.

Щелевые контакты (ЩК) занимают особое место среди различных типов межклеточных соединений, поскольку обеспечивают единственный путь прямого обмена биологически активными молекулами и продуктами метаболизма между цитоплазмами соседних клеток разных тканей. ЩК — это специализированные концентрирующие мембранные каналы, которые опосредуют обмен цитоплазматическими ионами и молекулами между контактирующими клетками [12, 13]. Каналы контактов состоят из гексаметрических ансамблей трансмембранных белков, называемых коннексинами, которые функционально связывают почти все типы клеток позвоночных, включая основные секреторные клетки экзокринной и эндокринной поджелудочной железы [14, 15]. Семейство белков ЩК, коннексинов, включает в себя более 20 белков. В поджелудочной железе грызунов экзокринные ацинарные клетки соединены коннексином 26 и коннексином 32, в то время как инсулинсекретирующие β -клетки панкреатических островков экспрессируют коннексин 36, совершенно другую изоформу коннексина [16]. Соответственно, коннексинзависимая сигнализация по-разному модулирует биосинтез, хранение и высвобождение специфических секреторных продуктов в экзокринной и эндокринной поджелудочной железе.

Особенностью ЩК, содержащих коннексин 36, является то, что они представляют собой соединения для электротонического проведения; примером таких контактов являются электрические синапсы головного мозга млекопитающих [17]. Показано, что клетки поджелудочной железы экспрессируют белок ЩК — коннексин 36, — а содержащие этот белок ЩК формируются между β -клетками островков Лангерганса. Такие ЩК координируют пульсирующую динамику Ca^{2+} и высвобождение инсулина. С учетом того, что одним из механизмов формирования ГСД является именно нарушение синтеза инсулина β -клетками островков Лангерганса, исследование экспрессии коннексина 36 при различных подтипах

¹ Altami Studio 4.0. Руководство пользователя. СПб : Альтами, 2024. 236 с. URL: <https://clck.ru/3N3p4X> (дата обращения: 02.04.2025).

ГСД может помочь в понимании патогенеза нарушений углеводного обмена во время беременности. Такие данные будут свидетельствовать о необходимости разработки стратегии восстановления содержащих коннексин 36 ЩК для восстановления функции островков во время гестации.

Цель работы — исследование распределения коннексина 36 в ткани поджелудочной железы крыс при моделировании различных подтипов ГСД у крыс.

Материалы и методы

Исследование проводилось на белых нелинейных крысах (50 самках и 15 самцах) в возрасте 2–3 мес. массой 180–220 г. Общее количество животных предложено с запасом на случай выведения из эксперимента незабеременевших самок или с нерегулярным циклом, самцов с утраченной репродуктивной функцией, а также животных без развившейся ИР. Животные содержались в виварии факультета «Биоинженерия и ветеринарная медицина» Донского государственного технического университета согласно санитарным правилам и на стандартном рационе.

Животные получали полнорационный гранулированный корм для грызунов (ООО «Лаб-ораторкорм», Россия; рецептура ПК-120), содержащий 5 % жиров, 48 % углеводов и 18 % белков с общей калорийностью 310 ккал на 100 г, а также высокожировую диету (ВЖД), содержащую 40 % жиров по общей калорийности [18].

Животные (самки) случайным образом отбирались в 2 предварительные опытные группы и после определения 2 стабильных эстральных циклов по вагинальным мазкам ссаживались с самцами в одну клетку в соотношении 4 : 1. Далее следовало определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс-самок, подтверждение беременности и отсадка беременных самок в отдельную клетку. Подтверждение беременности происходило по наличию сперматозоидов в вагинальных мазках крыс. Беременные самки были разделены на 3 группы:

I (контрольная) — 15 беременных крыс, получавшие однократно физиологический раствор (ООО «Гротекс», Россия) и цитратный буфер (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай) внутрибрюшинно (в/б) в одинаковых дозах по 5 мл/кг;

II (модель подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы) — 12 беременных крыс на ВЖД, получавшие однократно никотинамид 110 мг/кг в/б и через 15 мин. стрептозотоцин 40 мг/кг в/б [19];

III (модель подтипа с ИР) — 12 беременных крыс на ВЖД, получавшие однократно физиологический раствор (ООО «Гротекс», Россия) и цитратный буфер (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай) в/б в одинаковых дозах по 5 мл/кг.

С 0-го по 19-й день гестации животных проводилась глюкометрия. Для теста на ИР проводились введение инсулина («Хумалог») подкожно в дозе 0,75 МЕ/кг, определение уровня гликемии в венозной крови до введения, через 15, 30, 60 и 120 мин. после введения у всех крыс экспериментальных групп. Для этого у иммобилизованного в рестрейнере животного получены образцы крови из надреза кончика хвоста, которые помещены в тест-полоску; определялась концентрация глюкозы с помощью глюкометра OneTouch Verio Reflect (LifeScan Europe GmbH, Швейцария) [20]. На 19-й день эксперимента животные выводились из него, производились забор и фиксация поджелудочной железы для гистоморфологических исследований. Фрагменты поджелудочной железы были мгновенно фиксированы в 10 %-м растворе нейтрального формалина. Далее материал дегидратировался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. С парафиновых блоков были изго-

товлены срезы толщиной 2 мкм на полуавтоматическом ротационном микротоме HM 340E Thermo Scientific (США).

Иммуногистохимия на парафиновых срезах проводилась в соответствии с методикой Дж. Л. Кумара и Л. Рудбека (*англ.* G.L. Kumar and L. Rudbeck) [21] с использованием первичных кроличьих поликлональных антител к коннексину 36 (Invitrogen, США). В качестве вторичных использовались антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, — RTU EnVision/HRP anti-mouse, anti-rabbit (Dako, Дания). Проявление иммунных комплексов проводилось в свежеприготовленном буферном растворе с субстрат-хромогеном — 3,3-диаминобензидинтетрахлоридом- H_2O_2 . После постановки иммуногистохимической реакции ядра клеток докрашивались гематоксилином. Светооптическое исследование проводилось при помощи микроскопа BX53 (Olympus, Япония) со встроенной камерой E3ISPM09000KPA (Altami, Россия) с разрешением 9 Мп.

Для объективизации результатов иммуногистохимических исследований проводилась морфометрическая оценка микропрепаратов при помощи программного комплекса Altami Studio 4.0 (Altami, Россия)¹. При этом с помощью программных инструментов при $\times 400$ на единице площади микропрепарата, равной $0,064 \text{ мм}^2$ [22], путем подсчета количества иммунных комплексов в поле зрения микроскопа определялись их удельная плотность в ед./ мм^2 [23] и их общая площадь, а при соотношении с общим количеством рассчитывалась их средняя площадь. Полученные показатели определялись для контрольной и опытных групп и подвергались сравнительному анализу.

Полученные результаты обрабатывались методами описательной статистики, проверялись на нормальность по критерию Шапиро — Уилка и представлялись как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение при соответствии нормальному закону распределения или медиана с нижним и верхним квартилями в противоположном случае. Статистический анализ межгрупповых различий проводился методом дисперсионного анализа с апостериорным тестом Тьюки для нормально распределенных данных или по критерию Краскела — Уоллиса в противоположном случае. Вычисления производились с помощью программ IBM SPSS Statistics V22.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,050$ [24].

Результаты

Результаты исследования показали, что под воздействием ВЖД на протяжении 4 недель исследования происходило тенденциозное повышение уровня гликемии у животных, которое было наиболее выражено в группе II, где глюкоза крови увеличилась с $(6,3 \pm 0,2)$ ммоль/л до $(6,8 \pm 0,2)$ ммоль/л. После воспроизведения СД в группе II произошло резкое повышение гликемии, которое на 8-й день гестации достигло $(8,3 \pm 1,7)$ ммоль/л, 14-й — $(9,3 \pm 2,0)$ ммоль/л, 19-й — $(9,4 \pm 2,1)$ ммоль/л. В группе III тенденция повышения гликемии была менее выраженной. Этот показатель увеличивался до 14-го дня гестации, достигнув $(7,0 \pm 0,3)$ ммоль/л, далее недостоверно снизился до $(6,7 \pm 0,3)$ ммоль/л. Аналогичная картина наблюдалась с показателями ИР, которая достигла наибольшей степени в группе II на 19-й день гестации: снижение уровня гликемии через 15 мин. составило 3,2 %, 30 мин. — 19,1 %, 45 мин. — 25,0 %, 60 мин. — 30,0 %, 75 мин. — 35,0 %, 90 мин. — 40,0 %, 105 мин. — 45,0 %, 120 мин. — 50,0 %, 135 мин. — 55,0 %, 150 мин. — 60,0 %, 165 мин. — 65,0 %, 180 мин. — 70,0 %, 195 мин. — 75,0 %, 210 мин. — 80,0 %, 225 мин. — 85,0 %, 240 мин. — 90,0 %, 255 мин. — 95,0 %, 270 мин. — 100,0 %, 285 мин. — 105,0 %, 300 мин. — 110,0 %, 315 мин. — 115,0 %, 330 мин. — 120,0 %, 345 мин. — 125,0 %, 360 мин. — 130,0 %, 375 мин. — 135,0 %, 390 мин. — 140,0 %, 405 мин. — 145,0 %, 420 мин. — 150,0 %, 435 мин. — 155,0 %, 450 мин. — 160,0 %, 465 мин. — 165,0 %, 480 мин. — 170,0 %, 495 мин. — 175,0 %, 510 мин. — 180,0 %, 525 мин. — 185,0 %, 540 мин. — 190,0 %, 555 мин. — 195,0 %, 570 мин. — 200,0 %, 585 мин. — 205,0 %, 600 мин. — 210,0 %, 615 мин. — 215,0 %, 630 мин. — 220,0 %, 645 мин. — 225,0 %, 660 мин. — 230,0 %, 675 мин. — 235,0 %, 690 мин. — 240,0 %, 705 мин. — 245,0 %, 720 мин. — 250,0 %, 735 мин. — 255,0 %, 750 мин. — 260,0 %, 765 мин. — 265,0 %, 780 мин. — 270,0 %, 795 мин. — 275,0 %, 810 мин. — 280,0 %, 825 мин. — 285,0 %, 840 мин. — 290,0 %, 855 мин. — 295,0 %, 870 мин. — 300,0 %, 885 мин. — 305,0 %, 900 мин. — 310,0 %, 915 мин. — 315,0 %, 930 мин. — 320,0 %, 945 мин. — 325,0 %, 960 мин. — 330,0 %, 975 мин. — 335,0 %, 990 мин. — 340,0 %, 1005 мин. — 345,0 %, 1020 мин. — 350,0 %, 1035 мин. — 355,0 %, 1050 мин. — 360,0 %, 1065 мин. — 365,0 %, 1080 мин. — 370,0 %, 1095 мин. — 375,0 %, 1110 мин. — 380,0 %, 1125 мин. — 385,0 %, 1140 мин. — 390,0 %, 1155 мин. — 395,0 %, 1170 мин. — 400,0 %, 1185 мин. — 405,0 %, 1200 мин. — 410,0 %, 1215 мин. — 415,0 %, 1230 мин. — 420,0 %, 1245 мин. — 425,0 %, 1260 мин. — 430,0 %, 1275 мин. — 435,0 %, 1290 мин. — 440,0 %, 1305 мин. — 445,0 %, 1320 мин. — 450,0 %, 1335 мин. — 455,0 %, 1350 мин. — 460,0 %, 1365 мин. — 465,0 %, 1380 мин. — 470,0 %, 1395 мин. — 475,0 %, 1410 мин. — 480,0 %, 1425 мин. — 485,0 %, 1440 мин. — 490,0 %, 1455 мин. — 495,0 %, 1470 мин. — 500,0 %, 1485 мин. — 505,0 %, 1500 мин. — 510,0 %, 1515 мин. — 515,0 %, 1530 мин. — 520,0 %, 1545 мин. — 525,0 %, 1560 мин. — 530,0 %, 1575 мин. — 535,0 %, 1590 мин. — 540,0 %, 1605 мин. — 545,0 %, 1620 мин. — 550,0 %, 1635 мин. — 555,0 %, 1650 мин. — 560,0 %, 1665 мин. — 565,0 %, 1680 мин. — 570,0 %, 1695 мин. — 575,0 %, 1710 мин. — 580,0 %, 1725 мин. — 585,0 %, 1740 мин. — 590,0 %, 1755 мин. — 595,0 %, 1770 мин. — 600,0 %, 1785 мин. — 605,0 %, 1800 мин. — 610,0 %, 1815 мин. — 615,0 %, 1830 мин. — 620,0 %, 1845 мин. — 625,0 %, 1860 мин. — 630,0 %, 1875 мин. — 635,0 %, 1890 мин. — 640,0 %, 1905 мин. — 645,0 %, 1920 мин. — 650,0 %, 1935 мин. — 655,0 %, 1950 мин. — 660,0 %, 1965 мин. — 665,0 %, 1980 мин. — 670,0 %, 1995 мин. — 675,0 %, 2010 мин. — 680,0 %, 2025 мин. — 685,0 %, 2040 мин. — 690,0 %, 2055 мин. — 695,0 %, 2070 мин. — 700,0 %, 2085 мин. — 705,0 %, 2100 мин. — 710,0 %, 2115 мин. — 715,0 %, 2130 мин. — 720,0 %, 2145 мин. — 725,0 %, 2160 мин. — 730,0 %, 2175 мин. — 735,0 %, 2190 мин. — 740,0 %, 2205 мин. — 745,0 %, 2220 мин. — 750,0 %, 2235 мин. — 755,0 %, 2250 мин. — 760,0 %, 2265 мин. — 765,0 %, 2280 мин. — 770,0 %, 2295 мин. — 775,0 %, 2310 мин. — 780,0 %, 2325 мин. — 785,0 %, 2340 мин. — 790,0 %, 2355 мин. — 795,0 %, 2370 мин. — 800,0 %, 2385 мин. — 805,0 %, 2400 мин. — 810,0 %, 2415 мин. — 815,0 %, 2430 мин. — 820,0 %, 2445 мин. — 825,0 %, 2460 мин. — 830,0 %, 2475 мин. — 835,0 %, 2490 мин. — 840,0 %, 2505 мин. — 845,0 %, 2520 мин. — 850,0 %, 2535 мин. — 855,0 %, 2550 мин. — 860,0 %, 2565 мин. — 865,0 %, 2580 мин. — 870,0 %, 2595 мин. — 875,0 %, 2610 мин. — 880,0 %, 2625 мин. — 885,0 %, 2640 мин. — 890,0 %, 2655 мин. — 895,0 %, 2670 мин. — 900,0 %, 2685 мин. — 905,0 %, 2700 мин. — 910,0 %, 2715 мин. — 915,0 %, 2730 мин. — 920,0 %, 2745 мин. — 925,0 %, 2760 мин. — 930,0 %, 2775 мин. — 935,0 %, 2790 мин. — 940,0 %, 2805 мин. — 945,0 %, 2820 мин. — 950,0 %, 2835 мин. — 955,0 %, 2850 мин. — 960,0 %, 2865 мин. — 965,0 %, 2880 мин. — 970,0 %, 2895 мин. — 975,0 %, 2910 мин. — 980,0 %, 2925 мин. — 985,0 %, 2940 мин. — 990,0 %, 2955 мин. — 995,0 %, 2970 мин. — 1000,0 %, 2985 мин. — 1005,0 %, 3000 мин. — 1010,0 %, 3015 мин. — 1015,0 %, 3030 мин. — 1020,0 %, 3045 мин. — 1025,0 %, 3060 мин. — 1030,0 %, 3075 мин. — 1035,0 %, 3090 мин. — 1040,0 %, 3105 мин. — 1045,0 %, 3120 мин. — 1050,0 %, 3135 мин. — 1055,0 %, 3150 мин. — 1060,0 %, 3165 мин. — 1065,0 %, 3180 мин. — 1070,0 %, 3195 мин. — 1075,0 %, 3210 мин. — 1080,0 %, 3225 мин. — 1085,0 %, 3240 мин. — 1090,0 %, 3255 мин. — 1095,0 %, 3270 мин. — 1100,0 %, 3285 мин. — 1105,0 %, 3300 мин. — 1110,0 %, 3315 мин. — 1115,0 %, 3330 мин. — 1120,0 %, 3345 мин. — 1125,0 %, 3360 мин. — 1130,0 %, 3375 мин. — 1135,0 %, 3390 мин. — 1140,0 %, 3405 мин. — 1145,0 %, 3420 мин. — 1150,0 %, 3435 мин. — 1155,0 %, 3450 мин. — 1160,0 %, 3465 мин. — 1165,0 %, 3480 мин. — 1170,0 %, 3495 мин. — 1175,0 %, 3510 мин. — 1180,0 %, 3525 мин. — 1185,0 %, 3540 мин. — 1190,0 %, 3555 мин. — 1195,0 %, 3570 мин. — 1200,0 %, 3585 мин. — 1205,0 %, 3600 мин. — 1210,0 %, 3615 мин. — 1215,0 %, 3630 мин. — 1220,0 %, 3645 мин. — 1225,0 %, 3660 мин. — 1230,0 %, 3675 мин. — 1235,0 %, 3690 мин. — 1240,0 %, 3705 мин. — 1245,0 %, 3720 мин. — 1250,0 %, 3735 мин. — 1255,0 %, 3750 мин. — 1260,0 %, 3765 мин. — 1265,0 %, 3780 мин. — 1270,0 %, 3795 мин. — 1275,0 %, 3810 мин. — 1280,0 %, 3825 мин. — 1285,0 %, 3840 мин. — 1290,0 %, 3855 мин. — 1295,0 %, 3870 мин. — 1300,0 %, 3885 мин. — 1305,0 %, 3900 мин. — 1310,0 %, 3915 мин. — 1315,0 %, 3930 мин. — 1320,0 %, 3945 мин. — 1325,0 %, 3960 мин. — 1330,0 %, 3975 мин. — 1335,0 %, 3990 мин. — 1340,0 %, 4005 мин. — 1345,0 %, 4020 мин. — 1350,0 %, 4035 мин. — 1355,0 %, 4050 мин. — 1360,0 %, 4065 мин. — 1365,0 %, 4080 мин. — 1370,0 %, 4095 мин. — 1375,0 %, 4110 мин. — 1380,0 %, 4125 мин. — 1385,0 %, 4140 мин. — 1390,0 %, 4155 мин. — 1395,0 %, 4170 мин. — 1400,0 %, 4185 мин. — 1405,0 %, 4200 мин. — 1410,0 %, 4215 мин. — 1415,0 %, 4230 мин. — 1420,0 %, 4245 мин. — 1425,0 %, 4260 мин. — 1430,0 %, 4275 мин. — 1435,0 %, 4290 мин. — 1440,0 %, 4305 мин. — 1445,0 %, 4320 мин. — 1450,0 %, 4335 мин. — 1455,0 %, 4350 мин. — 1460,0 %, 4365 мин. — 1465,0 %, 4380 мин. — 1470,0 %, 4395 мин. — 1475,0 %, 4410 мин. — 1480,0 %, 4425 мин. — 1485,0 %, 4440 мин. — 1490,0 %, 4455 мин. — 1495,0 %, 4470 мин. — 1500,0 %, 4485 мин. — 1505,0 %, 4500 мин. — 1510,0 %, 4515 мин. — 1515,0 %, 4530 мин. — 1520,0 %, 4545 мин. — 1525,0 %, 4560 мин. — 1530,0 %, 4575 мин. — 1535,0 %, 4590 мин. — 1540,0 %, 4605 мин. — 1545,0 %, 4620 мин. — 1550,0 %, 4635 мин. — 1555,0 %, 4650 мин. — 1560,0 %, 4665 мин. — 1565,0 %, 4680 мин. — 1570,0 %, 4695 мин. — 1575,0 %, 4710 мин. — 1580,0 %, 4725 мин. — 1585,0 %, 4740 мин. — 1590,0 %, 4755 мин. — 1595,0 %, 4770 мин. — 1600,0 %, 4785 мин. — 1605,0 %, 4800 мин. — 1610,0 %, 4815 мин. — 1615,0 %, 4830 мин. — 1620,0 %, 4845 мин. — 1625,0 %, 4860 мин. — 1630,0 %, 4875 мин. — 1635,0 %, 4890 мин. — 1640,0 %, 4905 мин. — 1645,0 %, 4920 мин. — 1650,0 %, 4935 мин. — 1655,0 %, 4950 мин. — 1660,0 %, 4965 мин. — 1665,0 %, 4980 мин. — 1670,0 %, 4995 мин. — 1675,0 %, 5010 мин. — 1680,0 %, 5025 мин. — 1685,0 %, 5040 мин. — 1690,0 %, 5055 мин. — 1695,0 %, 5070 мин. — 1700,0 %, 5085 мин. — 1705,0 %, 5100 мин. — 1710,0 %, 5115 мин. — 1715,0 %, 5130 мин. — 1720,0 %, 5145 мин. — 1725,0 %, 5160 мин. — 1730,0 %, 5175 мин. — 1735,0 %, 5190 мин. — 1740,0 %, 5205 мин. — 1745,0 %, 5220 мин. — 1750,0 %, 5235 мин. — 1755,0 %, 5250 мин. — 1760,0 %, 5265 мин. — 1765,0 %, 5280 мин. — 1770,0 %, 5295 мин. — 1775,0 %, 5310 мин. — 1780,0 %, 5325 мин. — 1785,0 %, 5340 мин. — 1790,0 %, 5355 мин. — 1795,0 %, 5370 мин. — 1800,0 %, 5385 мин. — 1805,0 %, 5400 мин. — 1810,0 %, 5415 мин. — 1815,0 %, 5430 мин. — 1820,0 %, 5445 мин. — 1825,0 %, 5460 мин. — 1830,0 %, 5475 мин. — 1835,0 %, 5490 мин. — 1840,0 %, 5505 мин. — 1845,0 %, 5520 мин. — 1850,0 %, 5535 мин. — 1855,0 %, 5550 мин. — 1860,0 %, 5565 мин. — 1865,0 %, 5580 мин. — 1870,0 %, 5595 мин. — 1875,0 %, 5610 мин. — 1880,0 %, 5625 мин. — 1885,0 %, 5640 мин. — 1890,0 %, 5655 мин. — 1895,0 %, 5670 мин. — 1900,0 %, 5685 мин. — 1905,0 %, 5700 мин. — 1910,0 %, 5715 мин. — 1915,0 %, 5730 мин. — 1920,0 %, 5745 мин. — 1925,0 %, 5760 мин. — 1930,0 %, 5775 мин. — 1935,0 %, 5790 мин. — 1940,0 %, 5805 мин. — 1945,0 %, 5820 мин. — 1950,0 %, 5835 мин. — 1955,0 %, 5850 мин. — 1960,0 %, 5865 мин. — 1965,0 %, 5880 мин. — 1970,0 %, 5895 мин. — 1975,0 %, 5910 мин. — 1980,0 %, 5925 мин. — 1985,0 %, 5940 мин. — 1990,0 %, 5955 мин. — 1995,0 %, 5970 мин. — 2000,0 %, 5985 мин. — 2005,0 %, 6000 мин. — 2010,0 %, 6015 мин. — 2015,0 %, 6030 мин. — 2020,0 %, 6045 мин. — 2025,0 %, 6060 мин. — 2030,0 %, 6075 мин. — 2035,0 %, 6090 мин. — 2040,0 %, 6105 мин. — 2045,0 %, 6120 мин. — 2050,0 %, 6135 мин. — 2055,0 %, 6150 мин. — 2060,0 %, 6165 мин. — 2065,0 %, 6180 мин. — 2070,0 %, 6195 мин. — 2075,0 %, 6210 мин. — 2080,0 %, 6225 мин. — 2085,0 %, 6240 мин. — 2090,0 %, 6255 мин. — 2095,0 %, 6270 мин. — 2100,0 %, 6285 мин. — 2105,0 %, 6300 мин. — 2110,0 %, 6315 мин. — 2115,0 %, 6330 мин. — 2120,0 %, 6345 мин. — 2125,0 %, 6360 мин. — 2130,0 %, 6375 мин. — 2135,0 %, 6390 мин. — 2140,0 %, 6405 мин. — 2145,0 %, 6420 мин. — 2150,0 %, 6435 мин. — 2155,0 %, 6450 мин. — 2160,0 %, 6465 мин. — 2165,0 %, 6480 мин. — 2170,0 %, 6495 мин. — 2175,0 %, 6510 мин. — 2180,0 %, 6525 мин. — 2185,0 %, 6540 мин. — 2190,0 %, 6555 мин. — 2195,0 %, 6570 мин. — 2200,0 %, 6585 мин. — 2205,0 %, 6600 мин. — 2210,0 %, 6615 мин. — 2215,0 %, 6630 мин. — 2220,0 %, 6645 мин. — 2225,0 %, 6660 мин. — 2230,0 %, 6675 мин. — 2235,0 %, 6690 мин. — 2240,0 %, 6705 мин. — 2245,0 %, 6720 мин. — 2250,0 %, 6735 мин. — 2255,0 %, 6750 мин. — 2260,0 %, 6765 мин. — 2265,0 %, 6780 мин. — 2270,0 %, 6795 мин. — 2275,0 %, 6810 мин. — 2280,0 %, 6825 мин. — 2285,0 %, 6840 мин. — 2290,0 %, 6855 мин. — 2295,0 %, 6870 мин. — 2300,0 %, 6885 мин. — 2305,0 %, 6900 мин. — 2310,0 %, 6915 мин. — 2315,0 %, 6930 мин. — 2320,0 %, 6945 мин. — 2325,0 %, 6960 мин. — 2330,0 %, 6975 мин. — 2335,0 %, 6990 мин. — 2340,0 %, 7005 мин. — 2345,0 %, 7020 мин. — 2350,0 %, 7035 мин. — 2355,0 %, 7050 мин. — 2360,0 %, 7065 мин. — 2365,0 %, 7080 мин. — 2370,0 %, 7095 мин. — 2375,0 %, 7110 мин. — 2380,0 %, 7125 мин. — 2385,0 %, 7140 мин. — 2390,0 %, 7155 мин. — 2395,0 %, 7170 мин. — 2400,0 %, 7185 мин. — 2405,0 %, 7200 мин. — 2410,0 %, 7215 мин. — 2415,0 %, 7230 мин. — 2420,0 %, 7245 мин. — 2425,0 %, 7260 мин. — 2430,0 %, 7275 мин. — 2435,0 %, 7290 мин. — 2440,0 %, 7305 мин. — 2445,0 %, 7320 мин. — 2450,0 %, 7335 мин. — 2455,0 %, 7350 мин. — 2460,0 %, 7365 мин. — 2465,0 %, 7380 мин. — 2470,0 %, 7395 мин. — 2475,0 %, 7410 мин. — 2480,0 %, 7425 мин. — 2485,0 %, 7440 мин. — 2490,0 %, 7455 мин. — 2495,0 %, 7470 мин. — 2500,0 %, 7485 мин. — 2505,0 %, 7500 мин. — 2510,0 %, 7515 мин. — 2515,0 %, 7530 мин. — 2520,0 %, 7545 мин. — 2525,0 %, 7560 мин. — 2530,0 %, 7575 мин. — 2535,0 %, 7590 мин. — 2540,0 %, 7605 мин. — 2545,0 %, 7620 мин. — 2550,0 %, 7635 мин. — 2555,0 %, 7650 мин. — 2560,0 %, 7665 мин. — 2565,0 %, 7680 мин. — 2570,0 %, 7695 мин. — 2575,0 %, 7710 мин. — 2580,0 %, 7725 мин. — 2585,0 %, 7740 мин. — 2590,0 %, 7755 мин. — 2595,0 %, 7770 мин. — 2600,0 %, 7785 мин. — 2605,0 %, 7800 мин. — 2610,0 %, 7815 мин. — 2615,0 %, 7830 мин. — 2620,0 %, 7845 мин. — 2625,0 %, 7860 мин. — 2630,0 %, 7875 мин. — 2635,0 %, 7890 мин. — 2640,0 %, 7905 мин. — 2645,0 %, 7920 мин. — 2650,0 %, 7935 мин. — 2655,0 %, 7950 мин. — 2660,0 %, 7965 мин. — 2665,0 %, 7980 мин. — 2670,0 %, 7995 мин. — 2675,0 %, 8010 мин. — 2680,0 %, 8025 мин. — 2685,0 %, 8040 мин. — 2690,0 %, 8055 мин. — 2695,0 %, 8070 мин. — 2700,0 %, 8085 мин. — 2705,0 %, 8100 мин. — 2710,0 %, 8115 мин. — 2715,0 %, 8130 мин. — 2720,0 %, 8145 мин. — 2725,0 %, 8160 мин. — 2730,0 %, 8175 мин. — 2735,0 %, 8190 мин. — 2740,0 %, 8205 мин. — 2745,0 %, 8220 мин. — 2750,0 %, 8235 мин. — 2755,0 %, 8250 мин. — 2760,0 %, 8265 мин. — 2765,0 %, 8280 мин. — 2770,0 %, 8295 мин. — 2775,0 %, 8310 мин. — 2780,0 %, 8325 мин. — 2785,0 %, 8340 мин. — 2790,0 %, 8355 мин. — 2795,0 %, 8370 мин. — 2800,0 %, 8385 мин. — 2805,0 %, 8400 мин. — 2810,0 %, 8415 мин. — 2815,0 %, 8430 мин. — 2820,0 %, 8445 мин. — 2825,0 %, 8460 мин. — 2830,0 %, 8475 мин. — 2835,0 %, 8490 мин. — 2840,0 %, 8505 мин. — 2845,0 %, 8520 мин. — 2850,0 %, 8535 мин. — 2855,0 %, 8550 мин. — 2860,0 %, 8565 мин. — 2865,0 %, 8580 мин. — 2870,0 %, 8595 мин. — 2875,0 %, 8610 мин. — 2880,0 %, 8625 мин. — 2885,0 %, 8640 мин. — 2890,0 %, 8655 мин. — 2895,0 %, 8670 мин. — 2900,0 %, 8685 мин. — 2905,0 %, 8700 мин. — 2910,0 %, 8715 мин. — 2915,0 %, 8730 мин. — 2920,0 %, 8745 мин. — 2925,0 %, 8760 мин. — 2930,0 %, 8775 мин. — 2935,0 %, 8790 мин. — 2940,0 %, 8805 мин. — 2945,0 %, 8820 мин. — 2950,0 %, 8835 мин. — 2955,0 %, 8850 мин. — 2960,0 %, 8865 мин. — 2965,0 %, 8880 мин. — 2970,0 %, 8895 мин. — 2975,0 %, 8910 мин. — 2980,0 %, 8925 мин. — 2985,0 %, 8940 мин. — 2990,0 %, 8955 мин. — 2995,0 %, 8970 мин. — 3000,0 %, 8985 мин. — 3005,0 %, 9000 мин. — 3010,0 %, 9015 мин. — 3015,0 %, 9030 мин. — 3020,0 %, 9045 мин. — 3025,0 %, 9060 мин. — 3030,0 %, 9075 мин. — 3035,0 %, 9090 мин. — 3040,0 %, 9105 мин. — 3045,0 %, 9120 мин. — 3050,0 %, 9135 мин. — 3055,0 %, 9150 мин. — 3060,0 %, 9165 мин. — 3065,0 %, 9180 мин. — 3070,0 %, 9195 мин. — 3075,0 %, 9210 мин. — 3080,0 %, 9225 мин. — 3085,0 %, 9240 мин. — 3090,0 %, 9255 мин. — 3095,0 %, 9270 мин. — 3100,0 %, 9285 мин. — 3105,0 %, 9300 мин. — 3110,0 %, 9315 мин. — 3115,0 %, 9330 мин. — 3120,0 %, 9345 мин. — 3125,0 %, 9360 мин. — 3130,0 %, 9375 мин. — 3135,0 %, 9390 мин. — 3140,0 %, 9405 мин. — 3145,0 %, 9420 мин. — 3150,0 %, 9435 мин. — 3155,0 %, 9450 мин. — 3160,0 %, 9465 мин. — 3165,0 %, 9480 мин. — 3170,0 %, 9495 мин. — 3175,0 %, 9510 мин. — 3180,0 %, 9525 мин. — 3185,0 %, 9540 мин. — 3190,0 %, 9555 мин. — 3195,0 %, 9570 мин. — 3200,0 %, 9585 мин. — 3205,0 %, 9600 мин. — 3210,0 %, 9615 мин. — 3215,0 %, 9630 мин. — 3220,0 %, 9645 мин. — 3225,0 %, 9660 мин. — 3230,0 %, 9675 мин. — 3235,0 %, 9690 мин. — 3240,0 %, 9705 мин. — 3245,0 %, 9720 мин. — 3250,0 %, 9735 мин. — 3255,0 %, 9750 мин. — 3260,0 %, 9765 мин. — 3265,0 %, 9780 мин. — 3270,0 %, 9795 мин. — 3275,0 %, 9810 мин. — 3280,0 %, 9825 мин. — 3285,0 %, 9840 мин. — 3290,0 %, 9855 мин. — 3295,0 %, 9870 мин. — 3300,0 %, 9885 мин. — 3305,0 %, 9900 мин. — 3310,0 %, 9915 мин. — 3315,0 %, 9930 мин. — 3320,0 %, 9945 мин. — 3325,0 %, 9960 мин. — 3330,0 %, 9975 мин. — 3335,0 %, 9990 мин. — 3340,0 %, 10005 мин. — 3345,0 %, 10020 мин. — 3350,0 %, 10035 мин. — 3355,0 %, 10050 мин. — 3360,0 %, 10065 мин. — 3365,0 %, 10080 мин. — 3370,0 %, 10095 мин. — 3375,0 %, 10110 мин. — 3380,0 %, 10125 мин. — 3385,0 %, 10140 мин. — 3390,0 %, 10155 мин. — 3395,0 %, 10170 мин. — 3400,0 %, 10185 мин. — 3405,0 %, 10200 мин. — 3410,0 %, 10215 мин. — 3415,0 %, 10230 мин. — 3420,0 %, 10245 мин. — 3425,0 %, 10260 мин. — 3430,0 %, 10275 мин. — 3435,0 %, 10290 мин. — 3440,0 %, 10305 мин. — 3445,0 %, 10320 мин. — 3450,0 %, 10335 мин. — 3455,0 %, 10350 мин. — 3460,0 %, 10365 мин. — 3465,0 %, 10380 мин. — 3470,0 %, 10395 мин. — 3475,0 %, 10410 мин. — 3480,0 %, 10425 мин. — 3485,0 %, 10440 мин. — 3490,0 %, 10455 мин. — 3495,0 %, 10470 мин. — 3500,0 %, 10485 мин. — 3505,0 %, 10500 мин. — 3510,0 %, 10515 мин. — 3515,0 %, 10530 мин. — 3520,0 %, 10545 мин. — 3525,0 %, 10560 мин. — 3530,0 %, 10575 мин. — 3535,0 %, 10590 мин. — 3540,0 %, 10605 мин. — 3545,0 %, 10620 мин. — 3550,0 %, 10635 мин. — 3555,0 %,

60 мин. — 20,2 %, 120 мин. — 26,6 %, что говорит о развитии значительной ИР. Это свидетельствует о развитии СД как в группе II, так и III. При этом в группе II СД имел более выраженный характер течения и сопровождался не только достоверным развитием гипергликемии, но и формированием ИР, что позволяет отнести его именно к СД 2-го типа [18, 19]. В группе III под воздействием ВЖД на фоне беременности также формируется СД, но с менее выраженным уровнем гипергликемии и меньшей ИР.

При проведении серий иммуногистохимических окрашиваний контрольной и опытных групп животных островки Лангерганса определялись в виде округлых структур с более бледно окрашенными, по сравнению с окружающими клетками, ядрами. По периферии островка обозначаются цепочки α -клеток, внутренняя часть островка содержит главным образом располагающиеся вдоль капилляров β -клетки с округлыми крупными ядрами, одним-двумя ядрышками. В контрольной группе животных локализация белка коннексина 36 выявлена в виде положительной специфической реакции как в экзокринной, так и эндокринной частях поджелудочной железы. На уровне островков Лангерганса иммунные комплексы обнаружены в виде четких ярких групп точек и полосок, пунктирных линий между отдельными группами клеток в срединной части структуры (рис. 1). Помимо этого, наблюдалась слабовыраженная гомогенная реакция в цитоплазме островковых клеток.

При исследовании образцов поджелудочной железы опытной группы животных, получавших ВЖД (группа III), отмечено резкое снижение уровня экспрессии коннексина 36. Уменьшается локализация коннексина 36 в виде точек и полосок. Реакция выражается в виде гомогенной цитоплазматической слабовыраженной реакции клеток островка. При большем увеличении отмечена положительная мембранная реакция в виде тончайших полосок и единичных бледно-коричневых мелких гранул между клетками островка препаратов этой группы животных (рис. 2). Такая картина свидетельствует о слабо выраженной, по сравнению с контролем, функциональной реализации коннексина 36 в виде образования щелевых контактов.

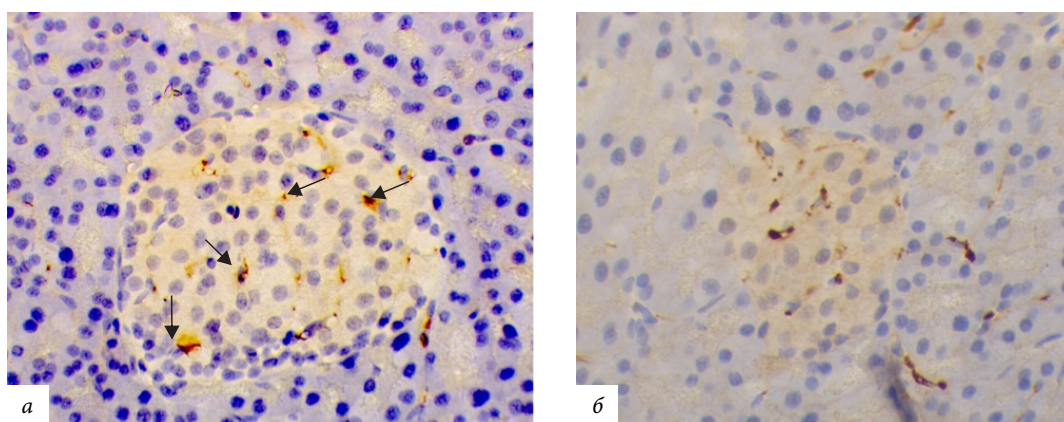


Рис. 1. Экспрессия коннексина 36 в эндокринной части поджелудочной железы контрольной группы животных (иммуногистохимия с антителами к коннексину 36, ядра докрашены гематоксилином Майера; $\times 400$):

- а — формирование ЩК между β -клетками островков Лангерганса (стрелки);
- б — локализация иммунных комплексов на мембранах клеток внутри островка

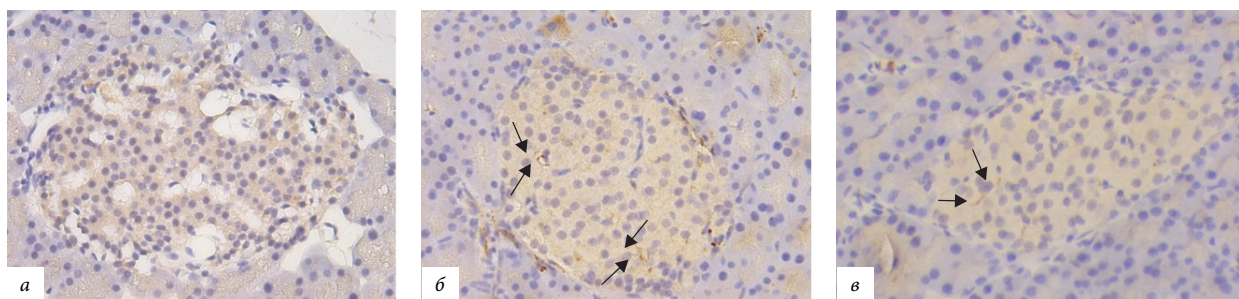


Рис. 2. Экспрессия коннексина 36 в эндокринной части поджелудочной железы группы животных, получавших ВЖД (группу III) (иммуногистохимия с антителами к коннексину 36, ядра докрашены гематоксилином Майера; $\times 400$):

а — бледная гомогенная цитоплазматическая реакция внутри островка;
б, в — мембранная локализация коннексина 36 на клетках островков

В образцах опытной группы животных, получавших ВЖД, никотинамид и стрептозоцин (группа II), отмечено, что в эндокринных участках железы мембранная реакция между клетками была отрицательной. В цитоплазме островковых клеток определена слабая гомогенная цитоплазматическая реакция в виде бледно-коричневого окрашивания (рис. 3).

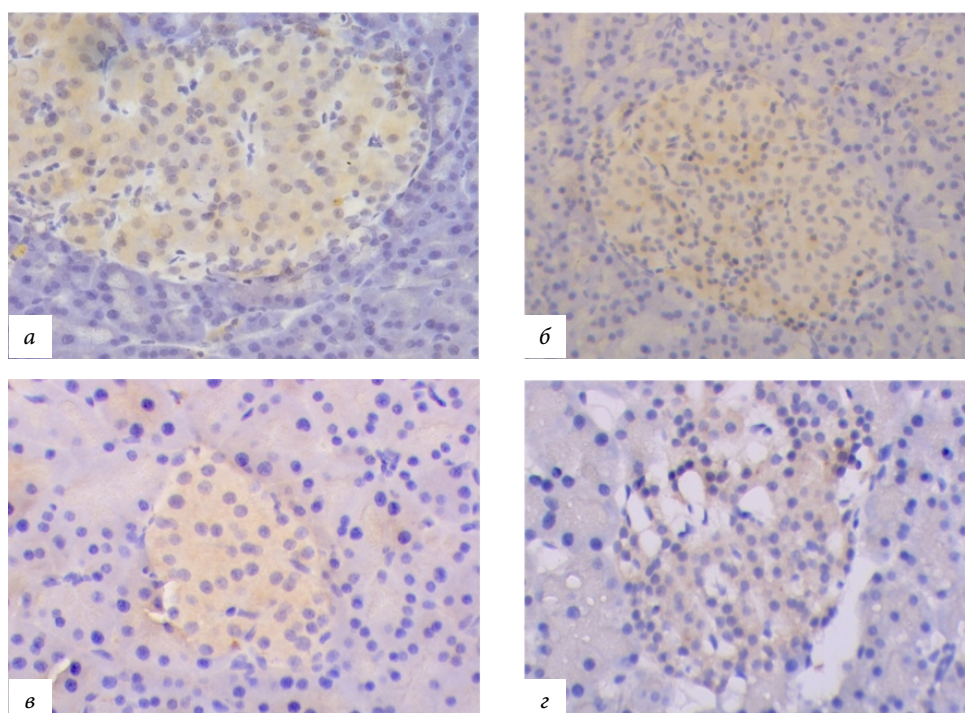


Рис. 3. Слабовыраженная гомогенная цитоплазматическая реакция коннексина 36 в островках Лангерганса в опытной группе животных с применением ВЖД, никотинамида и стрептозоцина (группа II) (иммуногистохимия с антителами к коннексину 36, ядра докрашены гематоксилином Майера; $\times 400$ (*а, в, г*), $\times 200$ (*б*)):

а — цитоплазматическая локализация белка в клетках крупного вытянутого островка; *б* — внутри островка располагаются цепочки клеток (как в центральной части, так и на периферии), цитоплазма которых содержит равномерное распределение коннексина 36; *в* — гомогенная цитоплазматическая реакция внутри небольшого округлого островка; *г* — слабовыраженная цитоплазматическая реакция во всех клетках островка

Морфометрические исследования производилось при помощи программного комплекса Altami Studio 4.0 (Altami, Россия). Рассчитывались показатели удельной плотности и средней площади иммунных комплексов в поле зрения микроскопа при $\times 400$ на единице площади микропрепарата, равной $0,064 \text{ мм}^2$. Подсчитано количество иммунных комплексов в контрольной и опытной группах. По результатам измерений получены следующие данные: удельная плотность иммунных комплексов в образцах контрольной группы животных составила $(502,0 \pm 62,8) \text{ ед./мм}^2$; группе III — $(375,0 \pm 33,8) \text{ ед./мм}^2$; группе II — $(218,8 \pm 25,2) \text{ ед./мм}^2$. Далее подсчитана общая площадь иммунных комплексов в поле зрения и получены следующие значения: в контрольной группе — $(1078,5 \pm 178,8) \text{ мкм}^2$; группе III — $(339,3 \pm 59,1) \text{ мкм}^2$; группе II — $(155,2 \pm 27,5) \text{ мкм}^2$. Это позволило рассчитать среднюю площадь иммунных комплексов в поле зрения, которая в контрольной группе животных составила $(33,6 \pm 2,5) \text{ мкм}^2$; группе III — $(14,1 \pm 1,7) \text{ мкм}^2$; группе II — $(11,0 \pm 1,1) \text{ мкм}^2$. При этом отмечено достоверное ($p < 0,050$) снижение удельной плотности иммунных комплексов в группе II на 42 % по сравнению с показателями животных группы III, а также тенденциозное уменьшение ($p > 0,050$) на 22 % средней площади иммунных комплексов. Результаты морфометрических исследований показали достоверное снижение как удельной плотности иммунных комплексов, так и их средней площади в группах III и II ($p < 0,050$), что соответствует уменьшению уровня экспрессии белка коннексина 36 в микропрепаратах животных соответствующих моделей ГСД.

Обсуждение

Инсулинпродуцирующие β -клетки островков Лангерганса лабораторных грызунов соединены между собой ЩК, состоящими из белков коннексина 36 и коннексина 30.2 [25]. Белок коннексин 36 концентрируется в липидных рафтовых доменах β -клеток — участках плазматических мембран, обогащенных гликофинголипидами и холестерином. Далее именно эта изоформа коннексина способна образовывать такие структуры, как коннексоны, или полуканалы, при состыковке которых формируется ЩК, или нексус. В связи с этим различные изоформы коннексина по-разному распределены в экзокринной и эндокринной частях поджелудочной железы человека. В нашем исследовании показано, что в модели подтипа ГСД с преобладающей дисфункцией β -клеток поджелудочной железы наблюдается достоверное снижение уровня экспрессии коннексина 36 (уменьшение общей и средней площади иммунных комплексов), а также исчезает характерная локализация этого белка в виде точек и черточек. Подобная картина соответствует резкому сокращению межклеточной сообщаемости посредством щелевых контактов и нарушению синхронизации электрохимического межклеточного обмена кальцием и инсулином. Таким образом, потеря белка коннексина 36 десинхронизирует β -клетки островков Лангерганса, приводя к секреторным дефектам, напоминающим те, что наблюдаются клинически при диабете 2-го типа. Потеря функционального коннексина 36 у животных способствует межклеточной десинхронизации индуцированных глюкозой кальциевых колебаний, что связано с потерей нормальной пульсативности выброса инсулина, повышенным базальным выбросом гормона, нулевым увеличением выброса инсулина в ответ на физиологически значимые концентрации глюкозы и замедленным возвращением β -клеток островков Лангерганса к базальной секреции по окончании такой стимуляции [26–28]. Более того, по литературным данным, подобные нарушения проницаемости коннексина 36 ЩК и динамика Ca^{2+} были выявлены в островках Лангерганса человеческих доноров СД 2-го типа, мышей db/db, а также островках, обра-

ботанных провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли α , интерлейкином- 1β , интерфероном- α) или свободными жирными кислотами (пальмитатом) [29].

Проведенные ранее транскриптомные исследования показали, что уровни матричной рибонуклеиновой кислоты коннексина 36 коррелируют с экспрессией гена инсулина в островках как контрольной группы, так и больных диабетом 2-го типа [17]. Нарушение межклеточных соединений посредством ЩК могут провоцировать такие факторы, как провоспалительные цитокины, свободные жирные кислоты, сопровождающие процесс развития диабета. Также нарушение экспрессии коннексина 36 может быть связано с фосфорилированием С-концевого сайта коннексина 36 [30].

Восстановление или усиление связи ЩК, содержащих коннексин 36, может улучшить функцию островков при диабете. Одним из вариантов терапии в литературе рассматривается модуляция ЩК с использованием сверхэкспрессии коннексина 36 или фармакологической активации с помощью модафинила. Также обсуждается разработка пептидного миметика для регуляторного сайта коннексина 36, предназначенного для борьбы с его фосфорилированием [31].

Выявленное в нашем исследовании достоверное снижение коннексина 36 в качестве функционального белка ЩК при ВЖД в модели подтипа ГСД с преобладающей ИР может свидетельствовать о тесной связи такого снижения с динамикой и регуляцией высвобождения инсулина, а также о том, что нарушения этой связи могут привести к нарушениям углеводного обмена.

При сравнении уровня экспрессии коннексина 36 в двух моделях показано достоверное снижение удельной плотности иммунных комплексов в модели подтипа с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы на 42 % по сравнению с таковым показателем у подтипа с преобладающей ИР. Также выявлено тенденциозное уменьшение средней площади иммунных комплексов на 22 % в подтипе с дисфункцией β -клеток по сравнению с подтипом с преобладанием ИР. Полученные результаты могут свидетельствовать о более выраженном патофизиологическом нарушении электротонической сообщаемости при моделировании подтипа ГСД с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы у крыс.

Заключение

Белок коннексин 36 является нативным белком мембраны β -клеток островков Лангерганса, который, вероятно, играет важную роль в контроле выработки и секреции инсулина. Проведенное иммуногистохимическое исследование распределения коннексина 36 свидетельствует о достоверном снижении уровня этого белка и количества ЩК как в модели подтипа ГСД с преобладающей ИР, так и — в большей степени — в модели ГСД с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. Дальнейшие электрофизиологические исследования на переживающих срезах могут подтвердить предполагаемое нами снижение электротонической сообщаемости между β -клетками поджелудочной железы в различных моделях ГСД. Наши результаты позволяют предположить, что редукция коннексина 36 является важным элементом патогенеза ГСД. Сокращение ЩК может сопровождаться процессом нарушения углеводного обмена во время беременности. Проведение дальнейших исследований будет способствовать пониманию роли взаимодействия ЩК в функции островков и пониманию их биологии. Одним из перспективных подходов может быть компьютерное моделирование островков и изменений в системе ЩК, что будет прогнозировать изменение функционирования эндокринной части поджелудочной железы при нарушениях углево-

дного обмена. Также для разработки инструментов регуляции коннексина 36 необходимо проведение дальнейших молекулярно-биологических исследований белков, взаимодействующих с коннексином 36, таких как молекулы адгезии и актиновый цитоскелет, а также молекулы транспортировки коннексина 36 с помощью циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназы А, глюкозы и др.

Список источников | References

1. Volkova NI, Davidenko IY, Degtiareva YS, Sorokina YA, Avrutskaya VV. Clinical characteristics of patients with different subtypes of gestational diabetes mellitus: Research results. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):336–346. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM13105>.
2. Volkova NI, Davidenko IYu, Degtyareva YuS. Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(9):174–179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>.
3. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62:2118–2128. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>.
4. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, Ecker JL, et al. Heterogeneous contribution of insulin sensitivity and secretion defects to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052–1055. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc15-2672>.
5. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, Tang J, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study of perinatal outcomes. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):289. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>.
6. Feghali M, Atlash J, Ribar E, Caritis S, Simhan H, Scifres C. Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1 Suppl):S66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091>.
7. Layton J, Powe C, Allard C, Battista M, Doyon M, Bouchard L, et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. *Metabolism*. 2019;91:39–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>.
8. Selen DJ, Edelson PK, James K, Corelli K, Hivert MF, Meigs JB, et al. Physiological subtypes of gestational glucose intolerance and risk of adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226(2):241.e1–241.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.016>.
9. Retnakaran R, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Subtypes of gestational diabetes and future risk of pre-diabetes or diabetes. *eClinicalMedicine*. 2021;40:101087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101087>.
10. Wen L, Chen Y, Liu T, Wang Y, Baker PN, Qi H, et al. Different subtypes of gestational diabetes mellitus are associated with distinct perinatal outcomes in twin pregnancies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023;204:110920. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110920>.
11. Volkova NI, Davidenko IY, Degtiareva YS. Treatment options for various subtypes of gestational diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2024;(2):105–110. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.2.105-110>.
12. González-Nieto D, Gómez-Hernández JM, Larrosa B, Gutiérrez C, Muñoz MD, Fasciani I, et al. Regulation of neuronal connexin-36 channels by pH. *PNAS*. 2008;105(44):17169–17174. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0804189105>.
13. Saez JC, Berthoud VM, Branes MC, Martinez AD, Beyer EC. Plasma membrane channels formed by connexins: Their regulation and functions. *Physiological Reviews*. 2003;83(4):1359–1400. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2003>.
14. Söhl G, Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovascular Research*. 2004;62(2):228–232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.013>.
15. Michon L, Nlend Nlend R, Bavamian S, Bischoff L, Boucard N, Caille D, et al. Involvement of gap junctional communication in secretion. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005;1719(1–2):82–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2005.11.003>.
16. Serre-Beinier V, Le Gurun S, Belluardo N, Trovato-Salinaro A, Charollais A, Haefliger JA, et al. Cx36 preferentially connects beta-cells within pancreatic islets. *Diabetes*. 2000;49(5):727–734. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.727>.
17. Serre-Beinier V, Bosco D, Zulianello L, Charollais A, Caille D, Charpantier E, et al. Cx36 makes channels coupling human pancreatic beta-cells, and correlates with insulin expression. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(3):428–439. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn370>.
18. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dmitriev YuV, Bairamov AA, Chefu SG, Shatalov IS, et al. A novel model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy in rats. *Translational Medicine*. 2016;3(4):44–55. EDN: <https://www.elibrary.ru/YMJGTJ>.

19. Gheibi S, Kashfi K, Ghasemi A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:605–613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.098>.
20. Cruz PL, Moraes-Silva IC, Ribeiro AA, Machi JF, de Melo MDT, dos Santos F, et al. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: Role of autonomic nervous system. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21(1):133. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>.
21. Kumar GL, Rudbeck L (eds.). *Education guide — immunohistochemical staining methods*. 5th ed. Carpenteria: Dako North America; 2009. VIII, 172 p.
22. Renne SL. How to measure your microscope's HPF. A critical guide for residents. *Pathologica*. 2023; 115(6):302–307. DOI: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-900>.
23. Hiżewska L, Osiak-Wicha C, Tomaszewska E, Muszyński S, Dobrowolski P, Andres K, et al. Morphometric analysis of developmental alterations in the small intestine of goose. *Animals*. 2023;13(20):3292. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani13203292>.
24. Pagano M, Gauvreau K. Principles of biostatistics. 2nd ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2018. 584 p. DOI: <https://doi.org/10.1201/9780429489624>.
25. Pérez-Armendariz EM. Connexin 36, a key element in pancreatic beta cell function. *Neuropharmacology*. 2013;75:557–566. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.015>.
26. Ravier MA, Güldenagel M, Charollais A, Gjinovci A, Caille D, Söhl G, et al. Loss of connexin36 channels alters beta-cell coupling, islet synchronization of glucose-induced Ca²⁺ and insulin oscillations, and basal insulin release. *Diabetes*. 2005;54(6):1798–1807. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1798>.
27. Wellershaus K, Degen J, Deuchars J, Theis M, Charollais A, Caille D, et al. A new conditional mouse mutant reveals specific expression and functions of connexin36 in neurons and pancreatic beta-cells. *Experimental Cell Research*. 2008;314(5):997–1012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.12.024>.
28. Speier S, Gjinovci A, Charollais A, Meda P, Rupnik M. Cx36-mediated coupling reduces beta-cell heterogeneity, confines the stimulating glucose concentration range, and affects insulin release kinetics. *Diabetes*. 2007;56(4):1078–1086. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0232>.
29. St Clair JR, Westacott MJ, Miranda J, Farnsworth NL, Kravets V, Schleicher WE, et al. Restoring connexin-36 function in diabetogenic environments precludes mouse and human islet dysfunction. *The Journal of Physiology*. 2023;601(18):4053–4072. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP282114>.
30. Tetenborg S, Wang HY, Nemitz L, Depping A, Espejo AB, Aseervatham J, et al. Phosphorylation of Connexin36 near the C-terminus switches binding affinities for PDZ-domain and 14–3–3 proteins in vitro. *Scientific Reports*. 2020;10(1):18378. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75375-0>.
31. Peng H, Zhang K, Miao J, Yang Y, Xu S, Wu T, et al. SnRNA-Seq of pancreas revealed the dysfunction of endocrine and exocrine cells in transgenic pigs with prediabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):7701. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097701>.

Информация об авторах

Наталья Ивановна Волкова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: volkova_n_i@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Илья Юрьевич Давиденко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: davidenko.iu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>

Сергей Николаевич Головин — старший преподаватель кафедры «Биоинженерия», факультет «Биоинженерия и ветеринарная медицина», Донской государственной технической университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: labbiobez@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1929-6345>

Сергей Константинович Шебеко — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой «Биотехнические и медицинские системы и технологии», факультет «Биоинженерия и ветеринарная медицина», Донской государственной технической университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: shebeko_sk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Евгения Юрьевна Кириченко — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Биоинженерия», факультет «Биоинженерия и ветеринарная медицина», Донской государственной технической университет, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: kiriche.evgeniya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4703-1616>

Information about the authors

Natalya I. Volkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: volkova_n_i@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Ilya Yu. Davidenko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: davidenko.iu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>

Sergey N. Golovin — Senior Lecturer of the Department of Bioengineering, Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: labbiobez@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1929-6345>

Sergey K. Shebeko — Doctor of Sciences (Pharmaceutics), Professor, Head of the Department of Biotechnical and Medical Systems and Technologies, Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: shebeko_sk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Evgenia Yu. Kirichenko — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Bioengineering, Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: kiriche.evgeniya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4703-1616>

Рукопись получена: 4 сентября 2024. Одобрена после рецензирования: 14 мая 2025. Принята к публикации: 7 июля 2025.

Received: 4 September 2024. Revised: 14 May 2025. Accepted: 7 July 2025.

УДК 616-009.12

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.19><https://elibrary.ru/CSHCTE>

Патоморфологические изменения тонкой мышцы бедра у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича

Вадим Викторович Евреинов[✉], Галина Николаевна Филимонова,
Игорь Николаевич Мезенцев, Яна Владимировна Зуева

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени академика Г. А. Илизарова, Курган, Россия

✉ Evreinov2020@mail.ru

Аннотация

Введение. Мышцы пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) содержат большое количество фиброзно-жировой клетчатки, но при этом причина мышечных контрактур не в полной мере ясна.

Цель исследования — изучить патоморфологические изменения тонкой мышцы бедра (*musculus gracilis*) для определения наиболее эффективной стратегии лечения мышечных контрактур в зависимости от уровня двигательных расстройств пациентов со спастическими формами ДЦП.

Материалы и методы. Отобранные для исследования пациенты ($n = 24$) разделены на три группы в соответствии со шкалой Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Проведено гистологическое исследование *m. gracilis*, оценены морфометрические показатели.

Результаты. У пациентов в *m. gracilis* выявлена миопатия разных степеней выраженности. Доля мышечной ткани в срезах больше в GMFCS II–III и GMFCS V, тогда как соединительной — в GMFCS IV. В GMFCS II–III выявлена обратная статистическая связь между процентом мышечной ткани в микропрепаратах и индексом массы тела Кетле. У детей GMFCS IV и V зафиксирована отрицательная корреляция долей сократительной и соединительной тканей в гистологических срезах.

Обсуждение. Выявленные патоморфологические изменения в *m. gracilis* обусловлены повреждением головного мозга ребенка, спастическим синдромом, трофическим статусом пациентов. Вмешательства на сухожильно-мышечном аппарате больных ДЦП не увеличивают мышечную силу, не влияют на функциональные способности детей.

Заключение. Патоморфологическая картина срезов *m. gracilis* соответствует миопатии, выраженность которой зависит от тяжести двигательных ограничений детей со спастическими формами ДЦП. Укорочение саркомеров в миофибриллах *m. gracilis* является одной из причин формирования приводящих контрактур тазобедренных суставов у пациентов с ДЦП. Терапевтические и хирургические вмешательства на сухожильно-мышечном аппарате не увеличивают мышечную силу детей с ДЦП, не влияют на их функциональные способности.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, контрактура тазобедренного сустава, тонкая мышца бедра, миопатия

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова (протокол № 2 (70) от 21 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. От пациентов, ставших объектами исследования, или их законных представителей получено добровольное информированное согласие на проведение исследования и публикацию его результатов в анонимном виде.

Для цитирования: Патоморфологические изменения тонкой мышцы бедра у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича / В. В. Евреинов, Г. Н. Филимонова, И. Н. Мезенцев,

Я. В. Зуева // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 19–30. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.19>. EDN: <https://elibrary.ru/CSHCTE>.

Pathomorphological Changes in the Gracilis Muscle in Patients with Spastic Forms of Cerebral Palsy

Vadim V. Evreinov[✉], Galina N. Filimonova, Igor N. Mezentsev, Yana V. Zueva

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, Kurgan, Russia

✉ Evreinov2020@mail.ru

Abstract

Introduction. The cause of muscle contractures in patients with cerebral palsy is not fully understood.

The aim of the study was to study the pathomorphological changes in the gracilis muscle (musculus gracilis) to determine the most effective strategy for treating contractures depending on the level of movement disorders in patients with cerebral palsy.

Materials and methods. Patients ($n = 24$) were divided into three groups according to the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) scale. Histological examination of m. gracilis was performed, morphometric parameters were assessed.

Results. Myopathy of varying severity was detected in patients. In GMFCS II–III, an inverse statistical relationship was found between the percentage of muscle tissue in micropreparations and the Quetelet body mass index. In children of GMFCS IV and V, a negative correlation was recorded between the proportions of contractile and connective tissue in histological sections.

Discussion. Changes in m. gracilis are due to spastic syndrome. Interventions on the tendon-muscle apparatus do not affect the functional abilities of children with cerebral palsy.

Conclusions. The pathomorphological picture of the sections of m. gracilis corresponds to myopathy, the severity of which depends on the severity of motor limitations of children with cerebral palsy. Shortening of sarcomeres in myofibrils of m. gracilis is one of the reasons for the formation of adduction contractures of the hip joints in patients with cerebral palsy. Therapeutic and surgical interventions on the tendon-muscle system do not increase the muscle strength of children with cerebral palsy and do not affect their functional abilities.

Keywords: children, cerebral palsy, hip contracture, gracilis muscle, myopathy

Conflict 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 Ethics Committee of the National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics (Protocol No. 2 (70) dated 21 October 2021) and was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. Voluntary informed consent was obtained from the patients who became the subjects of the study or their legal representatives for the study to be conducted and its results to be published anonymously.

For citation: Evreinov VV, Filimonova GN, Mezentsev IN, Zueva YV. Pathomorphological changes in the gracilis muscle in patients with spastic forms of cerebral palsy. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):19–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.19>. EDN: <https://elibrary.ru/CSHCTE>.

© Евреинов В. В., Филимонова Г. Н., Мезентцев И. Н., Зуева Я. В., 2025

© Evreinov V. V., Filimonova G. N., Mezentsev I. N., Zueva Y. V., 2025

Список сокращений

ДЦП — детский церебральный паралич

ИМТ — индекс массы тела

EDACS — система классификации способности принятия пищи и жидкости

GMFCS — система классификации основных моторных функций

M — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

РТАН — гематоксилин фосфорно-вольфрамовой кислоты (*англ.* phosphotungstic acid hematoxylin)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

R — коэффициент корреляции

R² — коэффициент детерминации

SD — стандартное отклонение

Введение

Церебральный паралич — наиболее частая причина детской неврологической инвалидности, связанной с двигательными и постуральными нарушениями [1, 2]. Перинатальные факторы риска (асфиксия, геморрагический или ишемический инсульт, внутриутробные инфекции, пороки развития центральной нервной системы и т. д.) детского церебрального паралича (ДЦП) индуцируют повреждение мотонейронов коры головного мозга, пирамидную недостаточность и, как следствие, способствуют развитию спастического синдрома [3–5]. Научные публикации, касающиеся патоморфологических аномалий скелетной мускулатуры при ДЦП, свидетельствуют о вторичности таких изменений по отношению к повреждению клеток Беца [6]. Однако результаты недавних исследований ставят под сомнение ключевую роль спастичности, особенно в отношении развития фиксированных контрактур [7, 8]. Сообщается о повышенном содержании в операционном материале мышц пациентов с церебральным параличом долей соединительной и жировой тканей [9, 10], уменьшении диаметра мышечных волокон [8], пула сателлитных клеток [7], количества последовательных саркомеров [7, 9], их перерастяжении [7–9]. На фоне трансформации микроскопической архитектуры сократительной ткани снижается эластичность и сила мускулатуры [11], изменяется ее макроскопическая морфология: мышца уменьшается в объеме, сокращается длина и площадь поперечного сечения ее брюшка [11, 12]. Замечено, что степень выраженности подобных перестроек зависит от уровня двигательных нарушений при ДЦП [6, 12]. При этом ранее опубликованные работы [11, 13, 14] отличает ряд недостатков: небольшие выборки численностью до 10 человек [11, 13], отсутствие информации по количеству пациентов с разными уровнями моторных возможностей [11, 13], изучение морфологии мышечной ткани на основании интраоперационного материала из разных мышц и интерпретация результатов с учетом их усредненных показателей [11, 14], проведение сравнительного анализа с детьми без неврологических расстройств [13, 14]. Такие исследования позволили выявить отличия от нормы, но не проанализировать структурные изменения в скелетной мускулатуре, определить процентное соотношение морфологических элементов на модели одной мышцы в зависимости от уровня моторных ограничений, нутритивного статуса, одинаковой ортопедической патологии.

Контрактуры тазобедренного сустава диагностируют у каждого третьего ребенка с ДЦП; они патогенетически обусловлены укорочением приводящих мышц [11]. Ортопедические и терапевтические способы лечения такой патологии направлены на удлинение тонкой (*musculus gracilis*), длинной приводящей (*m. adductor longus*) и подвздошно-поясничной (*m. iliopsoas*) мышц [11, 15]; целью методов является увеличение пассивной амплитуды движений в суставе, сохранение сократительной способности скелетной мускулату-

ры [16]. При этом могут развиваться нежелательные эффекты: уменьшение длины и толщины мышцы, а как следствие, снижение максимальной мышечной силы, чрезмерное удлинение сухожилия, прогрессирование атрофии [12].

Таким образом, изучение патоморфологической структуры мышечной ткани у пациентов с ДЦП обусловлено необходимостью определения наиболее эффективного терапевтического или хирургического метода лечения контрактур для каждого из уровней двигательных возможностей, основанного на выраженности фиброзно-жировой перестройки мышц, объеме сохраненной, функционально активной мышечной ткани, ее способности генерировать силу, что, в свою очередь, позволит достичь желаемого клинического результата, сохранить функциональные способности детей, избежать осложнений лечения [12].

Цель исследования — изучить патоморфологические изменения *m. gracilis* для определения наиболее эффективной стратегии лечения мышечных контрактур в зависимости от уровня двигательных расстройств пациентов со спастическими формами ДЦП.

Материалы и методы

В поперечное исследование включено 24 пациента (7 девочек и 14 мальчиков) со средними и тяжелыми формами ДЦП, приводящими контрактурами тазобедренных суставов, по поводу чего в рамках одномоментных многоуровневых ортопедических вмешательств выполнялась тенотиомия тонкой мышцы бедра из пахового доступа. Работа выполнена в Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова в период с октября 2023 г. по март 2024 г.

Критерии включения:

- 1) дети со средними и тяжелыми формами ДЦП (II–V функциональные уровни по GMFCS¹) [17];
- 2) приводящие контрактуры тазобедренных суставов;
- 3) тенотиомия *m. gracilis*.

Критерий исключения — ранее перенесенные оперативные вмешательства на приводящих мышцах бедра.

В соответствии с GMFCS все пациенты разделены на 3 группы по 8 человек в каждой. Дети с выраженными нарушениями моторики конечностей, не способные контролировать положение тела и передвигаться без помощи родителей (опекунов), отнесены к V функциональному уровню (группа GMFCS V); больные, использующие для перемещения технические средства реабилитации и сидящие в кресле-каталке, — IV уровню (группа GMFCS IV); пациенты, способные самостоятельно ходить с незначительными ограничениями (скорость, выносливость) либо применяющие дополнительные приспособления (трости, ходунки и т. д.), — II–III уровню (группа GMFCS II–III).

Возраст пациентов составил в GMFCS V (9 ± 3) лет; GMFCS IV — (12 ± 3) лет; GMFCS II–III — (9 ± 4) лет ($p = 0,160$)².

Исходный нутритивный статус перед операцией оценивался по центильным шкалам проекта «Ожидаемая продолжительность жизни» (англ. Life Expectancy Project)³ для детей с церебральным параличом на основании пола, уровня моторных возможностей

¹ GMFCS — система классификации основных моторных функций (англ. Gross Motor Function Classification System).

² Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее (англ. mean), SD — стандартное отклонение (англ. standard deviation).

³ Growth Charts // Life Expectancy Project. URL: <https://clck.ru/3M3j26> (date of access: 12.02.2025).

по GMFCS, росто-весовых показателей, индекса массы тела (ИМТ) Кетле [18]. Расчет ИМТ осуществлялся по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} \div (\text{рост (м)})^2$ с использованием значений роста ребенка, вычисленного методом сегментарного замера конечности¹. Разброс значений, полученных на основании шкал (Life Expectancy Project), описывался сигмальными отклонениям Z-оценки после преобразования перцентилей [18]. Уровень моторных нарушений, осложнявших прием пищи, определялся по шкале EDACS² [19, 20].

Забор материала для морфологического исследования осуществлялся во время операции после теномиотомии *m. gracilis* из пахового доступа. Фрагмент тонкой мышцы бедра размером 1,0×1,0 см расправлялся в состоянии естественного натяжения на жестком картоне, погружался в раствор нейтрального 10 %-го формалина. После фиксации 2–3 суток и промывки в проточной воде производились гистологическая вырезка материала, дегитратация в этаноле, пропитка и заливка блоков в парафин. Посредством микротомы Broma 2218 (ЛКВ, Швеция) изготавливались срезы толщиной 5–8 мкм, окрашивались гематоксилином-эозином (по Массону, методу РТАН³). Цифровые изображения гистологических микропрепаратов получены посредством аппаратно-программного комплекса Pannoramic MIDI II BF (3DHISTECH Ltd., Венгрия) по технологии полнослайдового изображения (*англ.* whole-slide imaging) в режиме extended focus⁴ (сканирование нескольких фокальных плоскостей с последующим их совмещением) с использованием объектива ×40. Описательное морфологическое исследование сканов и морфометрический анализ осуществлялись с помощью программы Pannoramic CaseViewer 2.4 (3DHISTECH Ltd., Венгрия).

Параметры оценки:

- 1) нутритивный статус;
- 2) доля морфологических элементов в препарате *m. gracilis* (диаметр мышечных волокон, доли мышечной, соединительной и жировой тканей, доли сосудов, внутримышечных нервных стволиков);
- 3) длина саркомеров в миофибриллах тонкой мышцы бедра.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatPlus 7 (AnalystSoft Inc., США) и SPSS Statistics 27.0.1 (IBM, США). При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова — Смирнова или Лиллифорса) количественные признаки описывались с помощью $M \pm SD$. Для показателей, не отвечающих условиям нормального распределения, рассчитывались медиана (*англ.* median, Me), а также 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q_1 & Q_3). Числовые переменные в группах сравнивались на основании однофакторного дисперсионного анализа либо непараметрического *H*-критерия Краскела — Уоллиса. В случаях выявления статистически значимых отличий проводились последующие множественные сравнения между группами с поправкой Бонферрони. При сопоставлении долей использовался χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,050$. Наличие связи между переменными определялось по коэффициенту корреляции (R), а ее сила — шкале Чеддока. Доля дисперсии оценивалась по коэффициенту детерминации (R^2). Состоятельность математической модели регрессии квалифицировалась по уровню значимости α .

¹ Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом : учебно-методическое пособие / Д. О. Иванов, Т. В. Строкова, А. А. Камалова [и др.]. СПб. : СПбГПМУ, 2020. 100 с.

² EDACS — система классификации способности принятия пищи и жидкости (*англ.* Eating and Drinking Ability Classification System).

³ РТАН — гематоксилин фосфорно-вольфрамовой кислоты (*англ.* phosphotungstic acid hematoxylin).

⁴ Режим для обработки изображений, позволяющий объединить части каждого изображения, снятого в разных фокусных точках.

Результаты

У всех 8/8 (100 %) пациентов группы GMFCS V выявлена спастическая тетраплегия, в GMFCS IV с равной частотой диагностированы спастическая диплегия (4/8 (50,0 %)) и тетраплегия (4/8 (50,0 %)), тогда как в GMFCS II–III — у 3/8 (37,5 %) детей спастическая гемиплегия, а у 5/8 (62,5 %) спастическая диплегия ($p < 0,001$).

Статистически значимых различий по EDACS у пациентов исследуемых групп не зарегистрировано ($p = 0,330$). Наиболее выраженные моторные нарушения соответствовали EDACS III: в GMFCS V — 2/8 (25,0 %) детей питались с некоторыми ограничениями безопасности (блендированная или протертая пища, использование поильников и т.д.); GMFCS IV — 1/8 (12,5 %) ребенок; в GMFCS II–III с соответствующими расстройствами больных не выявлено. При этом пациенты с наиболее лимитированными способностями к самостоятельному передвижению, требующие помощи родителей (опекунов), хуже усваивали питательные вещества, что повлияло на их вес. Исходная масса тела в группе GMFCS V (парные сравнения: GMFCS II–III и GMFCS V ($p = 0,040$), GMFCS IV и GMFCS V ($p = 0,004$), GMFCS II–III и GMFCS IV ($p = 0,360$)), равно как и ИМТ Кетле (парные сравнения: GMFCS II–III и GMFCS V ($p = 0,020$), GMFCS IV и GMFCS V ($p = 0,006$), GMFCS II–III и GMFCS IV ($p = 0,620$)), статистически значимо ниже по сравнению с GMFCS IV и GMFCS II–III. Основные характеристики пациентов в группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Описание пациентов в группах

Показатель	GMFCS II–III ($n = 8$)	GMFCS IV ($n = 8$)	GMFCS V ($n = 8$)	p
Пол (абс. (отн.)):				
мальчики	5 (62,5)	7 (87,5)	5 (62,5)	0,450
девочки	3 (37,5)	1 (12,5)	3 (37,5)	
Вес, кг (Me [Q_1 ; Q_3])	32 [17; 37]	31 [25; 38]	17 [15; 20]	0,010
Перцентиль массы к возрасту (Me [Q_1 ; Q_3])	75 [59; 75]	75 [65; 86]	31 [25; 56]	0,110
Z-оценка массы к возрасту (Me [Q_1 ; Q_3])	0,6 [0,2; 0,7]	0,6 [0,4; 1,1]	−0,5 [−0,7; 0,2]	0,110
ИМТ Кетле, кг/м ² ($M \pm SD$)	15,7 $\pm$ 1,9	16,9 $\pm$ 3,3	13,4 $\pm$ 1,4	0,020
Перцентиль ИМТ к возрасту (Me [Q_1 ; Q_3])	33 [25; 43]	50 [19; 50]	25 [20; 33]	0,390
Z-оценка ИМТ к возрасту (Me [Q_1 ; Q_3])	−0,4 [−0,7; −0,2]	0 [−0,9; 0]	−0,7 [−0,9; −0,4]	0,370
Уровень по шкале EDACS (абс. (отн.)):				
I	7 (87,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,330
II	1 (12,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	
III	0 (0)	1 (12,5)	2 (25,0)	

Гистологическая картина срезов тонкой мышцы бедра у пациентов в группах соответствовала миопатии разной степени выраженности (рис., а, б).

При явных дистрофических нарушениях мышечные клетки утрачивали полигональность профилей, принимали округлые очертания, характеризовались неоднородностью размеров, их ядра зачастую занимали центральное положение в саркоплазме, наблюдались явления миофагоцитоза клеточного детрита (рис., в). Статистически значимых различий

диаметров мышечных волокон между группами не зарегистрировано ($p = 0,670$), при этом у детей с двигательными нарушениями GMFCS V чаще при морфометрии наблюдались их наибольшие значения. Во фрагментах *m. gracilis* также обнаруживались жировая дегенерация, фиброз эндомизия и перемизия, аксонопатия внутримышечных нервных стволиков (рис., *д*), склерозирование средней и адвентициальной оболочек сосудов артериального звена (рис., *а, б, з*). Доля мышечной ткани в срезах статистически значимо больше в группах GMFCS II–III и GMFCS V, чем GMFCS IV (парные сравнения: GMFCS II–III и GMFCS V ($p = 0,790$), GMFCS IV и GMFCS V ($p = 0,040$), GMFCS II–III и GMFCS IV ($p = 0,020$)); соединительной — превалировала в GMFCS IV (парные сравнения: GMFCS II–III и GMFCS V ($p = 0,680$), GMFCS IV и GMFCS V ($p = 0,010$), GMFCS II–III и GMFCS IV ($p = 0,030$)). Процентное соотношение жира в микропрепаратах детей исследуемых групп сопоставимо ($p = 0,810$).

Группы не различались по длине саркомеров ($p = 0,140$), при этом интервалы между соседними Z-линиями (телофрагмами) в миофибриллах были значительно меньше 2,64 мкм (нижняя граница для максимальной силы мышцы) (рис., *е*): в GMFCS II–III — 1,9 [1,8; 2,1] мкм; GMFCS IV — 2,1 [1,9; 2,4] мкм; GMFCS V — 1,9 [1,7; 2,0] мкм. Микроскопическая характеристика препаратов *m. gracilis* больных с различными моторными нарушениями на фоне ДЦП представлена в табл. 2.

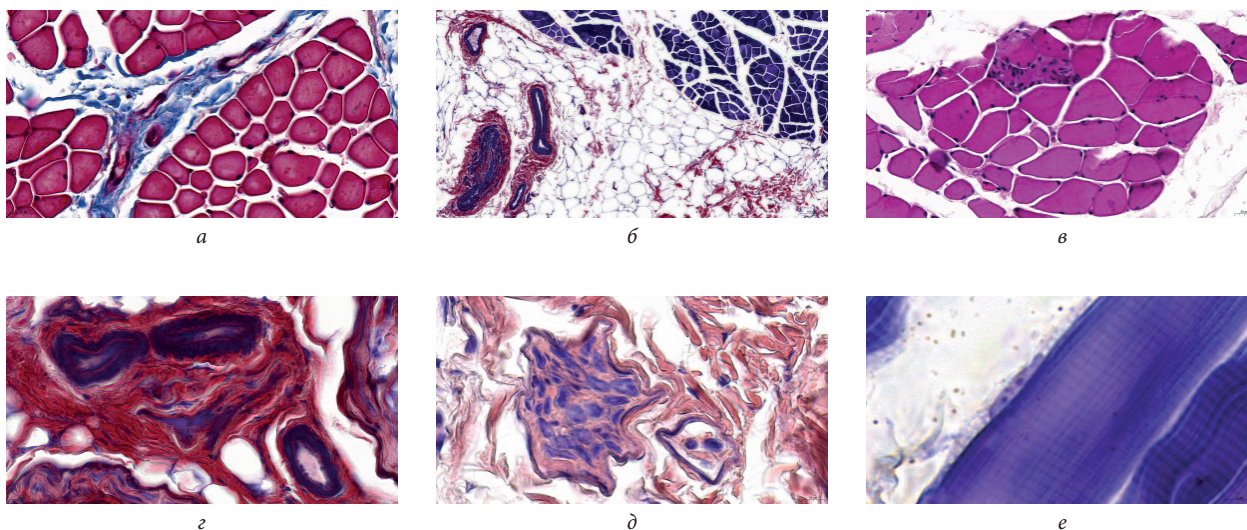


Рис. Морфологическая характеристика тонкой мышцы бедра при спастических формах ДЦП:

а — двигательные нарушения GMFCS II–III; слева полигональные профили мышечных волокон, справа разнокалиберность округленных профилей миоцитов (окраска по Массону; $\times 720$); *б* — двигательные нарушения GMFCS V; миосимпласты разных размеров, поля адипоцитов, сосуды облитерированы (окраска методом РТАН; $\times 130$); *в* — признаки миофагоцитоза мышечного волокна (окраска гематоксилином-эозином; $\times 500$); *з* — склерозирование оболочек сосудов перемизия (окраска методом РТАН; $\times 600$); *д* — аксонопатия нервного стволика (окраска методом РТАН; $\times 1\,150$); *е* — миофибрилла с визуализирующимися саркомерами (окраска методом РТАН; $\times 3\,000$)

На основании корреляционно-регрессионного анализа группа GMFCS II–III характеризовалась заметной обратной статистической связью между долей мышечной ткани в микропрепаратах и значением ИМТ Кетле. У детей с более выраженными двигательными расстройствами групп GMFCS IV, GMFCS V зафиксирована отрицательная корреляция долей сократительной и соединительной тканей в гистологических срезах тонкой мышцы бедра. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 2

Морфометрическая характеристика тонкой мышцы бедра в группах, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	GMFCS II–III (n = 8)	GMFCS IV (n = 8)	GMFCS V (n = 8)	p
Диаметр мышечного волокна, мкм	27 [21; 35]	30 [23; 39]	31 [23; 51]	0,670
Доля морфологических элементов в препарате m. gracilis, %:				
мышечная ткань	61 [58; 69]	41 [37; 52]	67 [46; 70]	0,030
соединительная ткань	30 [25; 36]	47 [45; 57]	29 [24; 36]	0,030
жировая ткань	3,0 [2,0; 8,0]	1,0 [0,3; 13,0]	0,6 [0,3; 11,0]	0,810
сосуды перемизия	0,3 [0,2; 0,6]	0,8 [0,6; 1,0]	0,6 [0,3; 0,8]	0,180
нервы перемизия	0,01 [0; 0,04]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,360
нервно-мышечное веретено	0 [0; 0,1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,410
Длина саркомеров, мкм	1,9 [1,8; 2,1]	2,1 [1,9; 2,4]	1,9 [1,7; 2,0]	0,140

Таблица 3

Данные корреляционно-регрессионного анализа

Показатель	GMFCS II–III		GMFCS IV		GMFCS V	
	ИМТ	Доля мышечной ткани	Доля соединительной ткани	Доля мышечной ткани	Доля соединительной ткани	Доля мышечной ткани
R	–0,63		–0,73		–0,5	
R ²	0,93		0,81		0,78	
Уравнение регрессии	$y = -1,4438x + 86,396$		$y = -0,634x + 74,218$		$y = 0,0343x^2 + 3,3565x - 37,206$	
Уровень значимости α	$6,9 \times 10^{-5}$		$3,8 \times 10^{-3}$		$2,5 \times 10^{-3}$	

Обсуждение

Орофарингеальная дисфункция, заболевания пищевода и желудка, эндокринопатии выявляются в 58–86 % случаев у пациентов с ДЦП. Эти расстройства ограничивают поступление основных питательных элементов, способствуют нарушению метаболизма, определяют дефицит энергии, лимитируют синтез белков и набор мышечной массы, способствуют развитию двигательных и постуральных нарушений [21, 22]. В нашей работе больные GMFCS V, по сравнению с другими группами, имели дефицит веса, низкие значения ИМТ Кетле, физического развития на основании центильных таблиц Life Expectancy Project. Ранее проведенное исследование зафиксировало у них резкое снижение массы скелетной мускулатуры, а также телесного жира [23]. По литературным сведениям, отмечается наличие статистической связи между выраженной нутритивной недостаточностью больных с ДЦП и уровнем их моторных расстройств, что частично сопоставимо с нашими данными, но только касаясь группы GMFCS II–III.

Спастичность при ДЦП как проявление синдрома верхних мотонейронов ограничивает объем активных и пассивных движений в суставах, способствует развитию контрактур. В последнее время в целях снижения локального гипертонуса широко применяется методика внутримышечного введения ботулотоксина типа А, которая нарушает высвобождение нейротрансмиттеров в нервно-мышечных синапсах. Эффект сохраняется в течение

6–8 мес., после чего требуется повторение процедуры [2, 3]. Помимо положительного влияния частые инъекции вызывают прямое повреждение мышц [7, 24], изменяют структуру мышечных волокон на фоне медикаментозной денервации [7], способствуют прогрессированию атрофии миоцитов [7, 24, 25]. Вероятно, миофиброз в группе GMFCS IV, наличие обратной корреляционной связи между долями соединительной и сократительной тканей в микропрепаратах пациентов с тяжелыми двигательными ограничениями могут быть обусловлены спастическим синдромом, лечебными инвазивными манипуляциями, направленными на его купирование, а также избыточной физической реабилитацией, однако статистическая мощность нашего исследования недостаточна для подтверждения таких выводов.

Аксонопатия нервных стволиков, равно как и фиброз сосудов артериального звена, также может являться причиной атрофии мионов [26, 27]. При этом в срезах мышц обнаруживаются волокна как с малым, так и большим диаметром. Есть предположение, что гипертрофия миоцитов в этом случае носит компенсаторный характер — сохраненные клетки концентрируют на себе двигательную функцию в силу возникших метаболических и патоморфологических перестроек [28]. Трансформация миосимпластов может объяснить повышенную долю мышечной ткани в гистологических препаратах группы GMFCS V, что отражено и в литературе, но истинные причины процессов неизвестны [28, 29]. Изменения структуры тонкой мышцы бедра у детей с выраженными ограничениями моторных функций свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе с точки зрения двигательных возможностей и ответа на физиотерапевтические (трудотерапия, ходьба с помощью робота и т. д.) методы лечения [30].

Согласно теории «скользящих нитей», изометрическая сила мышц зависит от длины саркомера — степени перекрытия актиновых и миозиновых нитей [7, 8, 31]. Обнаруженное у пациентов исследуемых групп резкое уменьшение расстояния между соседними Z-линиями в миофибриллах (в норме от 2,64 до 2,81 мкм) свидетельствует о чрезмерном укорочении сократительных единиц, депрессии остаточной силы (сила после активного сокращения) миоцитов и, как следствие, слабости тонкой мышцы бедра [7, 8]. Вероятно, подобные изменения могли сформироваться в спастичной ретрагированной мышце на фоне атрофии миоцитов, фиброзировании эндомизия и перемизия, аномалий тайтина (изменения числа молекул, их физических свойств) [32]. Полученные нами результаты отличаются от выводов доступных публикаций по рассматриваемой теме [7, 8, 11], что требует дальнейших изысканий, направленных на изучение субклеточной структуры миоцитов, биохимии симпласта.

Таким образом, выявленные патоморфологические изменения в тонкой мышце бедра обусловлены повреждением головного мозга ребенка, спастическим синдромом, развившимся на этом фоне, а также трофическим статусом пациентов. В связи с этим хирургические и терапевтические вмешательства на сухожильно-мышечном аппарате позволяют устранить деформацию конечностей, снизить ноцицепцию, расширить объем пассивных движений, улучшить повседневный уход за пациентом, но, как правило, не увеличивают мышечную силу, не влияют на функциональные способности детей, а в некоторых случаях и ухудшают их двигательные возможности.

Заключение

Патоморфологическая картина срезов *m. gracilis* соответствует миопатии, выраженность которой зависит от тяжести двигательных ограничений детей со спастическими формами ДЦП.

Укорочение саркомеров в миофибриллах m. gracilis является одной из причин формирования приводящих контрактур тазобедренных суставов у пациентов с ДЦП.

Терапевтические и хирургические вмешательства на сухожильно-мышечном аппарате не увеличивают мышечную силу детей с ДЦП, не влияют на их функциональные способности.

Список источников | References

1. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: A meta-analytic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2018;60(4):342–355. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13675>.
2. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral palsy: Current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;16:1505–1518. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>.
3. Paul S, Nahar A, Bhagawati M, Kunwar AJ. A review on recent advances of cerebral palsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2622310. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2622310>.
4. Takano T, Hayashi A, Harada Y. Progression of motor disability in cerebral palsy: The role of concomitant epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2020;80:81–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.014>.
5. Hallman-Cooper JL, Rocha Cabrero F. Cerebral palsy. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/30844174>.
6. Verschuren O, Smorenburg ARP, Luiking Y, Bell K, Barber L, Peterson MD. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: A narrative review of the literature. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(3):453–464. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12287>.
7. Howard JJ, Herzog W. Skeletal muscle in cerebral palsy: From belly to myofibril. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:620852. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.620852>.
8. Howard JJ, Graham K, Shortland AP. Understanding skeletal muscle in cerebral palsy: A path to personalized medicine? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022;64(3):289–295. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15018>.
9. Konno RN, Nigam N, Wakeling JM, Ross SA. The contributions of extracellular matrix and sarcomere properties to passive muscle stiffness in cerebral palsy. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:804188. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.804188>.
10. D'Souza A, Bolsterlee B, Lancaster A, Herbert RD. Intramuscular fat in children with unilateral cerebral palsy. *Clinical Biomechanics*. 2020;80:105183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.105183>.
11. Larkin-Kaiser KA, Howard JJ, Leonard T, Joumaa V, Gauthier L, Logan K, et al. Relationship of muscle morphology to hip displacement in cerebral palsy: a pilot study investigating changes intrinsic to the sarcomere. *The Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019;14(1):187. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1239-1>.
12. Walhain F, Desloovere K, Declercq M, Van Campenhout A, Bar-On L. Interventions and lower-limb macroscopic muscle morphology in children with spastic cerebral palsy: A scoping review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63(3):274–286. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14652>.
13. Leonard TR, Howard JJ, Larkin-Kaiser K, Joumaa V, Logan K, Orlik B, et al. Stiffness of hip adductor myofibrils is decreased in children with spastic cerebral palsy. *The Journal of Biomechanics*. 2019;87:100–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.02.023>.
14. Smith LR, Lee KS, Ward SR, Chambers HG, Lieber RL. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length. *The Journal of Physiology*. 2011;589:2625–2639. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.203364>.
15. Popkov DA, Chibirov GM, Kozhevnikov VV, Gvozdev NS. Multilevel orthopaedic surgery in children with spastic cerebral palsy. *Genij Ortopedii*. 2021;27(4):475–480. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480>.
16. Dolganova TI, Gatamov OI, Chibirov GM, Dolganov DV, Popkov DA. Clinical and biomechanical results of multilevel orthopaedic interventions in crouch-gait patients. *Genij Ortopedii*. 2020;26(3):325–333. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-3-325-333>.
17. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39(4):214–223. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.
18. Kovtun OP, Plaksina AN, Dugina EA. Consistency in assessing physical development of children with cerebral palsy according to regional and specialized centile scales: A population-based cross-sectional study. *Current Pediatrics*. 2018;17(3):223–228. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1891>.

19. Shalkevich LV. Cerebral palsy: Modern conception of classification systems. *Meditinskies Novosti*. 2021;(1): 19–23. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PFHEGH>.
20. Sellers D, Mandy A, Pennington L, Hankins M, Morris C. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(3):245–251. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>.
21. González-Rozo N, Pérez-Molina JJ, Quiñones-Pacheco YB, Flores-Fong LE, Rea-Rosas A, Cabrales-de-Anda JL. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2021;87(1):44–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2020.09.004>.
22. Pak LA, Makarova SG, Chumbadze TR, Fisenco AP. Disorders of the nutritional status and their correction in cerebral palsy children. *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(1):23–27. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UXTUXK>.
23. Evreinov VV, Zhironova TA. Nutritional status of children with severe forms of cerebral palsy undergoing surgical orthopedic treatment for spastic hip dislocation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(4):23–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14423-31>.
24. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Pediatric Drugs*. 2019;21(4):261–281. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>.
25. Multani I, Manji J, Tang MJ, Herzog W, Howard JJ, Graham HK. Sarcopenia, cerebral palsy, and botulinum toxin type A. *JBJS Reviews*. 2019;7(8):e4. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.18.00153>.
26. Kostrominova TY. Skeletal muscle denervation: Past, present and future. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(14):7489. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147489>.
27. Yang X, Xue P, Chen H, Yuan M, Kang Y, Duschner D, et al. Denervation drives skeletal muscle atrophy and induces mitochondrial dysfunction, mitophagy and apoptosis via miR-142a-5p/MFN1 axis. *Theranostics*. 2020;10(3):1415–1432. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.40857>.
28. Shchudlo MM, Shchudlo NA, Filimonova GN, Stepanova GA. Structural reorganization of reinnervated skeletal muscle during low-frequency electrical stimulation. *Genij Ortopedii*. 2010;4:84–89. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NAVTNX>.
29. Tupikov VA, Shamik VB, Tupikov MV. Pathomorphological changes skeletal muscles in children with cerebral paralysis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;8(1):273–276. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/QCYDQD>.
30. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Translational Pediatrics*. 2020;9(1): S125–S135. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
31. Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature*. 1954;173:971–973. DOI: <https://doi.org/10.1038/173971a0>.
32. Basoya S, Kumar S, Wanjari A. Cerebral palsy: A narrative review on childhood disorder. *Cureus*. 2023; 15(11):e49050. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49050>.

Информация об авторах

Вадим Викторович Евреинов [✉] — кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: Evreinov2020@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>

Галина Николаевна Филимонова — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: galnik.kurgan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-8784>

Игорь Николаевич Мезенцев — патологоанатом, младший научный сотрудник лаборатории морфологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: mtz.igor@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-0707>

Яна Владимировна Зуева — заведующий отделением физической и реабилитационной медицины, травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: black_boom@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0491-2070>

Information about the authors

Vadim V. Evreinov[✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: Evreinov2020@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>

Galina N. Filimonova — Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher of the Morphology Laboratory, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: galnik.kurgan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-8784>

Igor N. Mezentshev — Pathologist, Junior Researcher of the Morphology Laboratory, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: mtz.igor@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-0707>

Yana V. Zueva — Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Traumatologist-Orthopedist, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: Evreinov2020@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>

Рукопись получена: 12 сентября 2024. Одобрена после рецензирования: 16 марта 2025. Принята к публикации: 7 июля 2025.

Received: 12 September 2024. Revised: 16 March 2025. Accepted: 7 July 2025.

УДК 616.34-006.5

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.31><https://elibrary.ru/DRAATJ>

Роль участкового терапевта в профилактике новообразований толстой кишки

Анастасия Фёдоровна Гаязова[✉], Татьяна Викторовна Болотнова,
Майя Валерьевна Абрамушкина, Леонид Андреевич Елизаров

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ anast_fed@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Колоноскопия и полипэктомия снижают риск развития рака толстой кишки. Контрольная колоноскопия, проведенная после полипэктомии, является важным методом наблюдения за пациентами с колоректальными полипами.

Цель исследования — оценить роль участкового терапевта в профилактике новообразований толстой кишки по результатам исследования групп пациентов, которым проведено обследование в рамках диспансерного наблюдения.

Материалы и методы. 322 пациентам выполнена колоноскопия, из них в рамках диспансерного наблюдения контрольная колоноскопия проведена 200 больным.

Результаты. В группе с полипами толстой кишки ($n = 148$) контрольная колоноскопия проведена 52/93 (55,91 %) пациентам после полипэктомии — у 15/52 (28,85 %) повторно найдены полипы колоректальной области; 41/55 (74,55 %) больному, отказавшемуся от полипэктомии, — у всех 41/41 (100 %) найдены полипы ($p < 0,001$). У пациентов после полипэктомии статистически значимо чаще встречалась новая локализация полипов толстой кишки и изменялась их морфологическая картина, чем у отказавшихся от операции ($p = 0,017$ и $p = 0,031$ соответственно).

Заключение. Контрольная колоноскопия является важным этапом диспансерного наблюдения за пациентами с полипами толстой кишки. Проведение динамической колоноскопии необходимо больным как после полипэктомии, так и без хирургического лечения полипов толстой кишки для их ранней диагностики и удаления, а также, как следствие, профилактики колоректального рака.

Ключевые слова: полипы, колоноскопия, толстая кишка, диспансерное наблюдение, терапевт, колоректальный рак

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

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета (протокол № 78 от 17 марта 2018 г.). Все респонденты дали согласие на участие в исследовании и публикацию результатов.

Для цитирования: Роль участкового терапевта в профилактике новообразований толстой кишки / А. Ф. Гаязова, Т. В. Болотнова, М. В. Абрамушкина, Л. А. Елизаров // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 31–39. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.31>. EDN: <https://elibrary.ru/DRAATJ>.

The Role of the District Therapist in the Prevention of Neoplasms of the Colon

Anastasia F. Gayazova[✉], Tatiana V. Bolotnova, Maya V. Abramushkina, Leonid A. Elizarov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉ anast_fed@mail.ru

Abstract

Justification. Colonoscopy and polypectomy significantly reduce the risk of colon cancer. A follow-up colonoscopy performed after a polypectomy is an important method of monitoring patients with colorectal polyps.

The aim of the study was to evaluate the role of a district therapist in the prevention of colon neoplasms based on the results of a study of groups of patients who were examined as part of a follow-up.

Materials and methods. 322 patients underwent colonoscopy, of which 200 patients underwent follow-up colonoscopy.

Results. In the group with colon polyps ($n = 148$), a control colonoscopy was performed in 52/93 (55.91 %) patients after polypectomy — in 15/52 (28.85 %) colorectal polyps were found again; 41/55 (74.55 %) in the patient who refused polypectomy — in all 41/41 (100 %) polyps were found ($p < 0.001$). In patients after polypectomy, new localization of colon polyps was significantly more common and their morphological pattern changed significantly more common than in those who refused surgery ($p = 0.017$ and $p = 0.031$, respectively).

Conclusion. A follow-up colonoscopy is an important stage in the follow-up of patients with colon polyps. Dynamic colonoscopy is necessary for patients both after polypectomy and without surgical treatment of colon polyps for their early diagnosis and removal, as well as, as a result, the prevention of colorectal cancer.

Keywords: polyps, colonoscopy, colon, medical check-up, therapist, colorectal cancer

Conflict 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, approved by the Ethics Committee of Tyumen State Medical University (Protocol No. 78 dated 17 March 2018). All respondents agreed to participate in the study and to publish the results.

For citation: Gayazova AF, Bolotnova TV, Abramushkina MV, Elizarova LA. The role of the district therapist in the prevention of neoplasms of the colon. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):31–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.31>. EDN: <https://elibrary.ru/DRAATJ>.

© Гаязова А. Ф., Болотнова Т. В., Абрамушкина М. В., Елизаров Л. А., 2025

© Gayazova A. F., Bolotnova T. V., Abramushkina M. V., Elizarov L. A., 2025

Введение

Рак толстой кишки по распространенности — один из лидирующих в мире и в России видов этой патологии, является серьезной проблемой для здравоохранения. Колоректальный рак у женщин составляет 9,4 % от всех видов злокачественных новообразований (по распространенности второе место после рака молочной железы). При этом у мужчин колоректальный рак занимает 10,0 % от всех злокачественных новообразований и считается третьим по распространенности в мире. Мужской пол является фактором риска развития злокачественных новообразований толстой кишки, а также у мужчин чаще встречается неблагоприятный исход этого заболевания, чем у женщин [1].

По многочисленным литературным данным, эпителиальные новообразования толстой кишки чаще встречаются в возрасте 50–70 лет [2, 3].

В 2023 г. в России 6,1 % пациентов состояло под диспансерным наблюдением со злокачественными новообразованиями ободочной кишки, 4,5 % — прямой кишки. Высокие значения выявленных злокачественных новообразований в запущенной форме в России в 2023 г. отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций (слизистые оболочки, кожа, лимфатические узлы, молочные железы, предстательная железа). В позд-

них стадиях (третья и четвертая) злокачественные новообразования прямой кишки выявлены в 52,5 % случаев, при этом отмечен рост количества злокачественных новообразований прямой кишки в сравнении с 2022 г. — 51,5 % случаев. В Тюменской области в 2023 г. диагностировано 836 случаев злокачественных новообразований ободочной и прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — C18–C21), из них четвертую стадию заболевания имели 26,9 % пациентов. Онкологическая запущенность является одной из первых причин инвалидизации и смертности населения¹.

Полипы толстой кишки являются болезнью, предрасполагающей к развитию злокачественных новообразований через 5–10 лет после начала заболевания. Их наличие характеризуется отсутствием характерной клинической симптоматики [1, 4]. Бессимптомное течение этого заболевания затрудняет своевременную диагностику и лечение, поэтому эпителиальные новообразования толстой кишки часто диагностируют на поздних стадиях. Колоноскопия является основным методом диагностики новообразований колоректальной области, что имеет важное значение для профилактики рака этой локализации, особенно если колоноскопия проведена в рамках скринингового исследования [4–7]. Полипэктомия толстой кишки в настоящее время является «золотым стандартом» в лечении эпителиальных новообразований колоректальной области [8, 9]. Колоноскопия и эндоскопическое удаление эпителиальных новообразований толстой кишки снижает риск развития злокачественных новообразований толстой кишки [6, 11]. Колоноскопия с полипэктомией является малоинвазивным безопасным и надежным способом лечения полипов толстой кишки с минимальным риском осложнений [10–13].

Контрольная колоноскопия является основным методом наблюдения за пациентами с колоректальными полипами — как после проведения полипэктомии, так и без хирургического лечения. Диспансерное наблюдение за пациентами с эпителиальными новообразованиями толстой кишки проводит терапевт амбулаторно-поликлинического учреждения, направляя пациентов с полипами на колоноскопию [14–17].

Цель исследования — оценить роль участкового терапевта в профилактике новообразований толстой кишки по результатам исследования групп пациентов, которым проведено обследование в рамках диспансерного наблюдения.

Материалы и методы

Исследуемая выборка

Дизайн исследования — ретроспективное продольное исследование, проведенное на протяжении 9 лет с 2017 г. За 2017–2020 гг. в рамках скринингового исследования 322 пациентам проведено эндоскопическое исследование толстой кишки: 84 (26,09 %) — мужского пола; 238 (73,91 %) — женского. Медиана возраста пациентов составила 60,7 [56,8; 62,7] лет.

Критерии отбора для проведения колоноскопии: согласие пациента на проведение обследования; возраст пациентов 45–75 лет; отсутствие противопоказаний для проведения колоноскопии у пациентов. Критерии исключения: возраст младше 45 лет или старше 75 лет; отказ пациента от проведения колоноскопии; противопоказания к процедуре.

Выполнение колоноскопии проводилось под сопровождением медикаментозной седации, при наличии эпителиальных новообразований проведены биопсия и дальнейшая мор-

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2024. 262 с. URL: <https://clck.ru/3N97rx> (дата обращения 29.01.2025).

фологическая диагностика материала. С 2021 по 2024 г., на основании приказа Минздрава России¹, пациентам, включенным в исследование, проведена контрольная колоноскопия: из 322 пациентов повторное эндоскопическое исследование колоректальной области проведено 200 (62,11 %) респондентам.

Статистический анализ

Результаты исследований обработаны с помощью программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office 2021 (Microsoft Corp., США). Нормальное распределение количественных данных проверялось критериями Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Количественные непараметрические данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона между 1-м и 3-м квартилями. Сравнение количественных непараметрических данных (медиана) в двух независимых группах проводилось при помощи критерия Манна — Уитни. Для расчета статистически значимых различий в группах по качественным признакам применен непараметрический χ^2 -критерий Пирсона для двух независимых групп. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,050$, вероятность различий составляла 95 % и более.

Результаты

При первом эндоскопическом исследовании в 2017–2020 гг. все респонденты ($n = 322$), которым была проведена колоноскопия, разделены на группы (рис. 1): основную (с полипами колоректальной области) — 148/322 (45,96 %); контрольную (без эпителиальных новообразований колоректальной области) — 174/322 (54,04 %). По количеству мужчин и женщин в группах нет статистически значимой разницы ($p = 0,387$): в основной — 42/148 (28,38 %) и 106/148 (71,62 %); контрольной — 42/174 (24,14 %) и 132/174 (75,86 %) соответственно.



Рис. 1. Дизайн исследования

По результатам гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки, выполненного при диагностике полипов, в основной группе чаще встречались тубулярные

¹ Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми : приказ М-ва здравоохранения России от 15 марта 2022 г. № 168н. URL: <https://clck.ru/3N9ASu> (дата обращения: 12.01.2025).

новообразования — 80/148 (54,05 %). Также выявлены полипы следующих типов: тубулярно-ворсинчатые — 36/148 (24,32 %); гиперпластические — 14/148 (9,46 %); ворсинчатые — 10/148 (6,76 %); зубчатые — 8/148 (5,41 %). Результаты нашего исследования соответствуют результатам статистических показателей других авторов [18–23].

В основной группе при проведении эндоскопического обследования наиболее часто полипы диагностировались в левых отделах толстой кишки: сигмовидной кишке — 45/148 (30,41 %); прямой — 31/148 (20,95 %); нисходящем отделе толстой кишки — 17/148 (11,49 %). Кроме того, новообразования определены в поперечном и восходящем отделах толстой кишки (24/148 (16,22 %) и 20/148 (13,51 %) соответственно), а также слепой кишке (11/148 (7,43 %)).

Из 322 пациентов, которым проведена колоноскопия в 2017–2020 гг., в 2021–2024 гг. контрольное исследование толстой кишки выполнено у 200 (62,11 %) человек, соответственно, 122 больным (37,89 %) эндоскопическое обследование в динамике не проводилось. Наиболее частые причины, по которым пациентам не проведено контрольное исследование: отказ, смена постоянного места жительства, смерть, наличие противопоказаний к обследованию.

По результатам контрольной колоноскопии, которая проведена в 2021–2024 гг. у 200 человек, распределение пациентов следующее (рис. 1):

- 1) новообразования колоректальной области при первом обследовании не выявлены (контрольная группа) — 107/200 (53,50 %):
 - полипы толстой кишки при контрольной колоноскопии не найдены — 93/200 (46,50 %);
 - полипы толстой кишки при контрольной колоноскопии найдены — 14/200 (7,00 %);
- 2) новообразования колоректальной области при первом обследовании выявлены (основная группа) — 93/200 (46,50 %):
 - полипэктомия не проведена, полипы толстой кишки при контрольной колоноскопии найдены — 41/200 (20,50 %);
 - полипэктомия проведена, полипы толстой кишки при контрольной колоноскопии найдены — 15 (7,50 %);
 - проведена полипэктомия, полипы толстой кишки при контрольной колоноскопии не найдены — 37/200 (18,50 %).

Полипэктомия проведена 93/148 (62,84 %) пациентам основной группы, на контрольную колоноскопию в 2021–2024 гг. явились 52/93 (55,91 %) человека — у 15/52 (28,85 %) повторно найдены эпителиальные новообразования колоректальной области; отказались от полипэктомии 55/148 (37,16 %) пациентов рассматриваемой группы, из них 41/55 (74,55 %) человек прошел контрольное обследование — полипы толстой кишки найдены у всех 41/41 (100 %); разница статистически значима ($p < 0,001$). Этот результат подтверждает эффективность полипэктомии как основного метода лечения эпителиальных новообразований толстой кишки и метода профилактики злокачественных новообразований указанной области.

Кроме того, у пациентов основной группы, которым не проведена полипэктомия, при динамической колоноскопии выявлено 36/41 (87,80 %) случаев с прежней локализацией полипов в толстой кишке, 5/41 (12,20 %) — новой. Среди тех, у кого полипы найдены повторно после их эндоскопического удаления, у 9/15 (60,00 %) пациентов локализация эпителиальных новообразований в толстой кишке была прежней, 6/15 (40,00 %) — новой, отличающей-

ся от той, что была до полипэктомии (рис. 2). Таким образом, новая локализация полипов толстой кишки у больных после эндоскопического хирургического лечения встречалась статистически значимо чаще, чем у тех, у кого полипэктомия не проводилась, — 6/15 (40,00 %) против 5/41 (12,20 %) ($p = 0,017$). В случае повторного нахождения эпителиальных новообразований с новой локализацией можно предполагать, что эти полипы были случайно пропущены при первом обследовании или произошел их новый рост после полипэктомии. Это еще раз подтверждает эффективность полипэктомии как «золотого стандарта» лечения полипов колоректальной области. Диспансерное наблюдение за пациентами с эпителиальными новообразованиями толстой кишки является важной задачей участкового терапевта, особенно если не было проведено хирургическое лечение — полипэктомия.

У пациентов после полипэктомии при контрольной колоноскопии изменения морфологической картины эпителиальных новообразований толстой кишки встречались чаще, чем у лиц, которым эндоскопическое лечение не проведено, — 5/15 (33,33 %) против 4/41 (9,76 %), разница статистически значима ($p = 0,031$) (рис. 2).

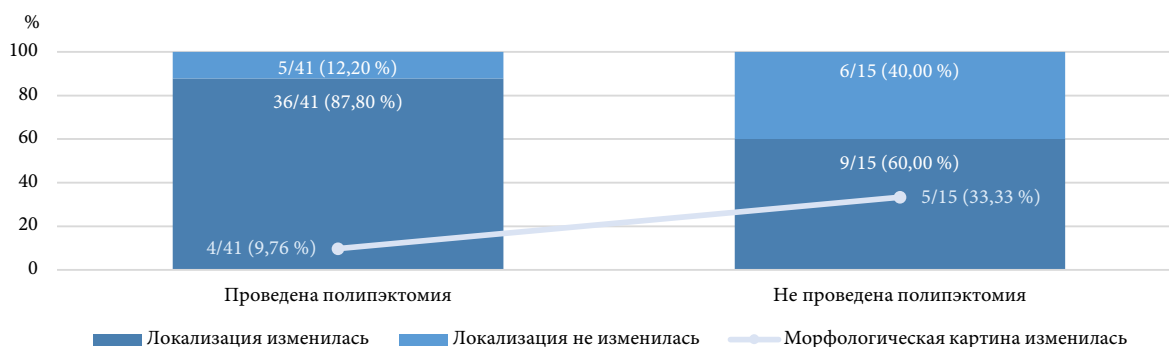


Рис. 2. Динамика локализации и морфологической картины полипов толстой кишки у пациентов после полипэктомии и без хирургического лечения (сравнение результатов первой и контрольной колоноскопии)

В контрольной группе (без новообразований при первой колоноскопии) при повторном обследовании выявлено 14/107 (13,08 %) случаев наличия полипов толстой кишки. Стоит отметить, что при контрольной колоноскопии в 2021–2024 гг. новообразования колоректальной области статистически значимо чаще встречались у пациентов, которым выполнена полипэктомия в связи с обнаруженными в 2017–2020 гг. полипами, чем у лиц без полипов при первом обследовании, — в основной группе статистически значимо больше таковой в контрольной — 15/52 (28,85 %) против 14/107 (13,08 %) ($p = 0,016$). Это подтверждает необходимость контрольной колоноскопии как метода диспансерного наблюдения у пациентов с выявленными полипами толстой кишки даже после проведения полипэктомии.

Обсуждение

С помощью эндоскопического исследования определено, что основным методом лечения эпителиальных новообразований толстой кишки является хирургический [25]: при контрольной колоноскопии чаще полипы колоректальной области были найдены у пациентов, которым не проводилась полипэктомия, несмотря на наличие эпителиальных новообразований при первом обследовании, чем у пациентов после проведенного хирурги-

ческого лечения — 41/41 (100 %) против 15/52 (28,85 %). При контрольной колоноскопии после полипэктомии определено, что больше пациентов без полипов толстой кишки, чем тех, у кого есть новообразования, — 37/52 (71,15 %) против 15/52 (28,85 %).

Доля пациентов с вновь выявленными полипами толстой кишки после полипэктомии статистически значимо больше, чем доля лиц с установленными новообразованиями при их изначальном отсутствии — 15/52 (28,85 %) против 14/107 (13,08 %) ($p = 0,016$).

Таким образом, контрольная колоноскопия является важным этапом диспансерного наблюдения за пациентами с полипами толстой кишки. Результаты нашей работы в очередной раз подтверждают важность проведения диспансерного наблюдения за пациентами с эпителиальными новообразованиями толстой кишки участковым терапевтом в амбулаторно-поликлинической практике.

Участковый терапевт определяет показания к проведению контрольной колоноскопии, периодичность посещения врача пациентом и проведения обследования, а также промежутки времени между эндоскопическими исследованиями. Назначение контрольного обследования толстой кишки должно быть проведено терапевтом в зависимости от локализации полипов в толстой кишке, морфологической характеристики, размеров эпителиальных новообразований колоректальной области. Также при направлении на колоноскопию нужно учитывать возраст пациентов, наличие факторов риска, клинических проявлений и результаты других методов диагностики заболеваний толстой кишки. Терапевт должен знать критерии отбора пациентов для проведения эндоскопического удаления полипов толстой кишки. Решение о проведении полипэктомии и контрольной колоноскопии может быть принято совместно с эндоскопистами и гастроэнтерологами.

Заключение

У пациентов после эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки ниже вероятность повторного образования полипов колоректальной области. В рамках диспансерного наблюдения проведение динамической колоноскопии необходимо как пациентам, которым проведена полипэктомия, так и лицам с нормальной эндоскопической картиной, т. к. при контрольной колоноскопии эпителиальные новообразования колоректальной области были найдены у пациентов, имевших нормальные результаты при первом исследовании толстой кишки. Проведение контрольной колоноскопии является обязательным методом диспансерного наблюдения за пациентами после проведенной полипэктомии.

Список источников | References

1. Korotkevich AG, Zhilina NM. Gender-specific localization of epithelial neoplasms of the colon according to the results of a retrospective colonoscopy of Novokuznetsk residents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(5):26–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-225-5-26-31>.
2. Hassan C, Pickhardt PJ, Marmo R, Choi JR. Impact of lifestyle factors on colorectal polyp detection in the screening setting. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2010;53(9):1328–1333. DOI: <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181e10daa>.
3. Wronecki J, Blaszkiewicz A, Swatek J, Skrzydło-Radomańska B. Inflammatory fibroid polyp in the antrum co-occurring with adenomatous polyp in the ascending colon. *Gastroenterology Review*. 2018;13(4):340–342. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.79816>.
4. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(8):687–696. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1100370>.

5. Achkasov SI, Shelygin YuA, Liksutov AA, Shakhmatov DG, Yugai OM, Nazarov IV, et al. Effectiveness of endoscopic diagnosis of colon neoplasms using artificial intelligence: Results of a prospective tandem study. *Koloproktologia*. 2024;23(2):28–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-28-34>.
6. Tsigel SV, Zhilko MV, Pakulnevich Yu F. The main morphological and histological characteristics of colon polyps in 2014. In: Snezhitsky VA (ed.). *Proceedings of the republican scientific and practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of Grodno State Medical University (28 September 2018)*. Grodno: Grodno State Medical University; 2018. P. 815–816. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YVIXKH>.
7. Saraceni AF, Azevedo R, Gomes Almeida C, Baraviera A, Kiss D, Gomes Almeida M. Association of fecal occult blood tests results with colonoscopic findings in a general hospital and validation of the screening test. *Journal of Coloproctology*. 2019;39(2):121–126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.10.011>.
8. Natal'skiy AA, Filimonov VB, Shatsky CO, Pashkin KP. A method for the safe removal of polypoid epithelial neoplasms of the colon mucosa using the technique of preliminary preventive ligation. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(2):273–282. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ2024122273-282>.
9. Podberezskaya AA, Salmin RM, Mogilevets EV, Mickiewicz VA, Zhdonets SV, Pakulnevich YuF, et al. Modern surgical methods for the treatment of colon polyposis. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(4):26–29. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UYVDOJ>.
10. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Medicine*. 2012;9(12):e1001352. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001352>.
11. Elmunzer BJ. Endoscopic resection of sessile colon polyps. *Gastroenterology*. 2013;144(1):30–31. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.063>.
12. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(11):1225–1231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.029>.
13. Kashin SV, Zavyalov DV, Nekhaykova NV, Sorokin SA, Belova AN. Current issues of improving the quality of colonoscopy performed for the screening of polyps and colorectal cancer. *Clinical Endoscopy*. 2016;(1):3–18. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VUWBAZ>.
14. Sohrabi M, Obeidinia M, Adelani MR, Hassanzadeh P, Shirani A, Pirniaka R, et al. The recurrence rate of colorectal polyps among patients with average risk of colorectal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2024;25(8):2823–2830. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.8.2823>.
15. Pakhomova IG. Pathology of the colon: From functional to organic. *Medical Advice*. 2013;(5):46–53. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RVEOBR>.
16. Jung YS, Kim NH, Park JH, Park DI, Sohn CI. Appropriate surveillance interval after colonoscopic polypectomy in patients younger than 50 years. *Journal of Korean Medical Science*. 2019;34(12):e101. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e101>.
17. Lieberman D. Colon-polyp surveillance — do patients benefit? *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(9):860–861. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe1407152>.
18. Lapteva EA, Kozlova IV, Myalina YuN, Pakhomova AL. Colon polyps: Epidemiology, risk factors, diagnostic criteria, management tactics (review). *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2013;9(2):252–259. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RADDFV>.
19. Boltrukevich PG. The incidence of colon polyps depending on the topographic and anatomical structure of its various departments. *Smolensk Medical Almanac*. 2016;1:38–41. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VWZXXF>.
20. Martynyuk VV. Colon cancer (morbidity, mortality, risk factors, screening). *Practical Oncology*. 2000;1(1):3–9. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/PZGPCB>.
21. Burtsev DV. The structure of benign neoplasms of the colon detected during screening diagnostic measures at the regional consultative and diagnostic center. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2012;19(3):116–118. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PEWGWZ>.
22. Pavlova NN, Soloviev VS. Colon tumors: Endoscopic diagnosis. *Bulletin of the Tyumen State University. Ecology and nature management*. 2013;(6):123–130. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/QZQZSJ>.
23. Khrustaleva MV, Khodakovskaya YuA, Gojello EA, Dekhtyar MA, Bulganina NA, Grishina EA, et al. Morphological assessment of colon polyp using flexible spectral imaging color enhancement. *Medical Council*. 2018;(3):90–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-90-96>.
24. Fayzulina RR, Borodkin IN, Taranets KO. Screening colonoscopy is an effective way to prevent colorectal cancer. *Surgery and Oncology*. 2023;13(3):32–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-32-37>.
25. Wang P, Xiao X, Glissen Brown JR, Berzin TM, Tu M, Xiong F, et al. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of polyps during colonoscopy. *Nature Biomedical Engineering*. 2018;2:741–748. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0301-3>.

Информация об авторах

Анастасия Фёдоровна Гаязова [✉] — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины, институт клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: anast_fed@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-0320>

Татьяна Викторовна Болотнова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины, институт клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: tatyana.bolotnova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9776-5506>

Майя Валерьевна Абрамушкина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины, институт клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: mfilonova04@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8873-4548>

Леонид Андреевич Елизаров — студент института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: leonidelizar@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2733-912X>

Information about the authors

Anastasia F. Gayazova [✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: anast_fed@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-0320>

Tatiana V. Bolotnova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: tatyana.bolotnova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9776-5506>

Maya V. Abramushkina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: mfilonova04@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8873-4548>

Leonid A. Elizarov — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: leonidelizar@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2733-912X>

Рукопись получена: 8 февраля 2025. Одобрена после рецензирования: 18 мая 2025. Принята к публикации: 15 июля 2025.

Received: 8 February 2025. Revised: 18 May 2025. Accepted: 15 July 2025.

УДК 616.717.46-001.5

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.40>

<https://elibrary.ru/IULMLY>



Комплексный подход в лечении внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости

Евгений Сергеевич Козлов¹, Юрий Петрович Солдатов², Сергей Александрович
Столбиков¹, Станислав Юрьевич Лукин¹, Александр Викторович Гордеев¹,
Юрий Валерьевич Антониади³, Анжела Владимировна Васнина^{3✉}

¹ Городская больница № 36 «Травматологическая», Екатеринбург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени академика Г. А. Илизарова, Курган, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ anjela.vasnina@mail.ru

Аннотация

Введение. Число лиц с тяжелыми многооскольчатыми переломами дистального отдела плечевой кости увеличивается ежегодно. Эта тенденция негативно сказывается на исходах лечения, что подтверждает актуальность проблемы оказания помощи пациентам с внутрисуставными переломами дистального отдела плеча (ВПДОП).

Целью исследования является оценка эффективности хирургического лечения пациентов с ВПДОП посредством нового комплексного подхода к лечению этого типа повреждений.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 68 женщин и 149 мужчин с ВПДОП за 2001–2022 гг.: в контрольной группе представлены ретроспективные данные 137 случаев; основной — 80 процентов лечения с использованием инновационных разработок.

Результаты. В клиническую практику внедрены инновационные разработки в хирургии локтевого сустава (ЛС), включающие в себя новое устройство для репозиции фрагментов кости, компоновку аппарата внешней фиксации ЛС и метод транслокранного доступа. Эти разработки позволили повысить результативность лечения и снизить количество осложнений при выполнении чрескостного остеосинтеза с 16,67 % до 5,56 %.

Обсуждение. К факторам, влияющим на послеоперационную функциональность ЛС, относятся сложность перелома, выбор техники фиксации и хирургического доступа. Для снижения риска осложнений разработан комплексный подход, включающий в себя оптимизацию диагностики, лечения и реабилитации пациентов. Метод позволяет избежать тотального эндопротезирования ЛС, обеспечить клинические результаты без ограничения активности и анатомическое восстановление суставной поверхности и функций ЛС.

Заключение. Использование усовершенствованных методов оптимизации хирургического лечения пациентов с ВПДОП позволяет снизить количество осложнений. Открытые методы ассоциированы с высоким риском осложнений, что требует их ограниченного применения. Разработанные методики рекомендованы для включения в клинические протоколы, особенно при сложных многоплоскостных переломах.

Ключевые слова: плечевая кость, дистальный отдел, локтевой сустав, мышцелок, внутрисуставные переломы, лечение

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

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Пациенты надлежащим образом проинформированы о всех аспектах исследования, после чего подписали информированное согласие на включение и участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию результатов в анонимном виде. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 26 от 14 февраля 2025 г.).

Для цитирования: Комплексный подход в лечении внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости / Е. С. Козлов, Ю. П. Солдатов, С. А. Столбиков [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 40–54. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.40>. EDN: <https://elibrary.ru/IULMLY>.

An Integrated Approach to the Treatment of Intra-Articular Fractures of the Distal Humerus

Evgeny S. Kozlov¹, Yuriy P. Soldatov², Sergey A. Stolbikov¹, Stanislav Yu. Lukin¹, Alexander V. Gordeev¹, Yuriy V. Antoniadi³, Angela V. Vasnina³✉

¹ City Hospital No. 36 "Traumatological", Ekaterinburg, Russia

² National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, Kurgan, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ anjela.vasnina@mail.ru

Abstract

Introduction. The number of people with severe multicomminuted fractures of the distal humerus is increasing every year. This trend has a negative impact on the outcomes of treatment of such fractures, which confirms the urgency of the problem of providing care to patients with intra-articular fractures of the distal shoulder.

Materials and methods. The results of treatment of 217 patients, 2001–2022: the control group was retrospective data of 137 cases with fractures of the humerus, the main group was 80 patients treated using innovative developments.

Results. Innovative developments in elbow joint surgery, including a new device for bone fragment reposition, an external fixation device for elbow joint, and a transosseous access method, have been introduced into clinical practice. These developments have improved the treatment outcome and reduced the number of complications during transosseous osteosynthesis from 16.67 % to 5.56 %.

Discussion. Factors affecting postoperative elbow joint functionality include fracture complexity, choice of fixation technique, and choice of surgical approach. The method allows to avoid total elbow joint endoprosthesis, providing clinical results without significant limitation of activity and to ensure anatomical restoration of the articular surface and functions. To reduce the risk of complications, an integrated approach has been developed, including optimization of diagnostics, treatment, and rehabilitation.

Conclusion. The use of advanced methods for optimizing surgical treatment of patients with fractures of the distal humerus allows to improve the results of medical rehabilitation, increasing the effectiveness of treatment and reducing the number of complications.

Keywords: humerus, distal region, condyle, intra-articular fractures, treatment

Conflict 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 standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. Patients were duly informed about all aspects of the study, after which they signed informed consent for inclusion and participation in the study, processing of personal data and publication of the results in an anonymous form. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 26 dated 14 February 2025).

For citation: Kozlov ES, Soldatov YP, Stolbikov SA, Lukin SY, Gordeev AV, Antoniadi YV, et al. An integrated approach to the treatment of intra-articular fractures of the distal humerus. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):40–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.40>. EDN: <https://elibrary.ru/IULMLY>.

Список сокращений

АВФ — аппарат внешней фиксации

ВПДОП — внутрисуставные переломы дистального отдела плеча

ГО — гетеротопическая оссификация

ЛС — локтевой сустав

НО — наkostный остеосинтез

ОВС — остеосинтез винтами и спицами

ПДОПК — переломы дистального отдела плечевой кости

РФК — репозиция фрагментов кости

ЧО — чрескостный остеосинтез

АО/ASIF — рабочая группа по вопросам остеосинтеза (*нем.* Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), впоследствии Ассоциация по изучению внутренней фиксации (*англ.* Association for the Study of Internal Fixation)

Введение

Для травматологического общества одной из актуальных проблем является оказание помощи пациентам с внутрисуставными переломами дистального отдела плеча (ВПДОП) [1–4]. Переломы дистального отдела плечевой кости (ПДОПК) — сложные повреждения, которые могут ограничивать функциональную активность локтевого сустава (ЛС) и, как следствие, снижать качество жизни пациента [3, 5, 6]. В последнее десятилетие прослеживается рост числа сложных многооскольчатых ПДОПК, обусловленных структурными проблемами костной ткани [7, 8]. Такие повреждения требуют большого травматичного доступа с четкой визуализацией сосудисто-нервных пучков [2, 6, 8]. В то же время за счет высокой пролиферации тканей сустава возможно развитие гетеротопической оссификации (ГО), что также негативно отражается на результатах восстановления [9–12]. Для эффективного лечения необходимы современные знания анатомии дистального эпиметафиза плеча [1, 8, 11, 13, 14]. Важную роль в успешности оперативного лечения лиц с такими переломами играют правильно подобранные имплантаты, варианты которых следует применять в четком соответствии с видом перелома [9, 15–17]. Для проведения лечебных мероприятий при повреждении надо иметь представление о биомеханической характеристике ЛС и владеть навыками рационального оперативного доступа [1, 5, 18–21]. Необходимость поиска новых комплексных подходов в лечении ПДОПК определяет большую долю (до 34 %) негативных результатов лечения пациентов с такими повреждениями [22–26].

Цель исследования — оценить эффективность хирургического лечения пациентов с ВПДОП посредством нового комплексного подхода к лечению этого типа повреждений.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 217 человек с ВПДОП, проходивших его в Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова (Курган) и Городской больнице № 36 «Травматологической» (Екатеринбург) в 2001–2022 гг. Возраст пациентов составил 41 [20; 60] год¹. Распределение по полу: женщины — 68/217 (31,34 %); мужчины — 149/217 (68,66 %). Поступление в стационар от момента травмы варьировалось от 0 до 30 суток (медиана — 9,00 [3,75; 14,00] дней).

¹ Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей.

Общими критериями включения в исследование стали возрастной порог от 18 лет и наличие у пациента ВПДОП; исключения — отказ или отсутствие согласия пациента на участие в исследовании, тотальное эндопротезирование ЛС, декомпенсация состояния пациента или обострение хронического заболевания.

Общая выборка разделена на две группы: контрольную — лечение с применением чрескостного остеосинтеза (ЧО), открытой репозиции, классических хирургических доступов, типовых моделей аппарата внешней фиксации (АВФ); основную — лечение с применением нового комплексного подхода, включающего в себя использование трансэпикриального доступа, нового устройства для репозиции фрагментов кости (РФК), усовершенствованную компоновку АВФ ЛС.

Для контрольной группы использованы ретроспективные данные наблюдений 137 случаев; основной — 80 прецедентов лечения с использованием нового комплексного подхода. Первоначальные исследования визуализации у обеих групп включали в себя получение серии снимков ЛС при использовании фотонного эмиссионного компьютерного томографа ZLC 370 Siemens (Германия).

Распределение пациентов по вариантам повреждения производилось по классификациям АО/ASIF¹ (типы В, С), Д. К. Мене и Дж. М. Матты (*англ.* D. K. Mehne et J. M. Matta) в модификации Дж. Б. Юпитера (*англ.* J. B. Jupiter; 1994) (табл. 1).

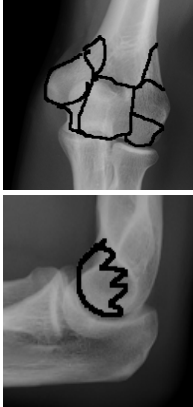
Таблица 1

Распределение пациентов в группах наблюдения по рентгенологическим данным (классификация Д. К. Мене и Дж. М. Матты в модификации Дж. Б. Юпитера, 1994)

Тип ПДОПК	Характеристика ПДОПК	Схема ПДОПК	Количество пациентов, абс./общ. (отн.)		
			Всего (<i>n</i> = 217)	Основная группа (<i>n</i> = 80)	Контрольная группа (<i>n</i> = 137)
1. Высокий Т-образный	Поперечный перелом, который разделяет обе колонны в области ямки локтевого отростка		39/217 (17,97)	14/80 (17,50)	25/137 (18,25)
2. Низкий Т-образный	Встречается преимущественно у пожилых людей и относится к сложным переломам, которые трудно поддаются лечению. Поперечная линия перелома проходит через нижнюю часть блока плечевой кости, захватывая при этом мелкие фрагменты суставной поверхности		30/217 (13,83)	8/80 (10,00)	22/137 (16,06)

АО/ASIF — рабочая группа по вопросам остеосинтеза (*нем.* Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), впоследствии Ассоциация по изучению внутренней фиксации (*англ.* Association for the Study of Internal Fixation).

Окончание табл. 1

Тип ПДОПК	Характеристика ПДОПК	Схема ПДОПК	Количество пациентов, абс./общ. (отн.)		
			Всего ($n = 217$)	Основная группа ($n = 80$)	Контрольная группа ($n = 137$)
3. Y-образный	Линия перелома наклонная; пересекая обе колонны, она сходится в ямке локтевого отростка, дистальнее линия стреловидно раскалывает блок		47/217 (21,66)	22/80 (27,50)	25/137 (18,25)
4. H-образный	Линия перелома проходит у медиальной колонны, включая медиальный и латеральный надмыщелки, в виде символа Т или Y. Блок остается свободен и может быть расщеплен или фрагментирован		35/217 (16,13)	11/80 (13,75)	24/137 (17,52)
5. Медиальный лямбдо-видный	Перелом проходит через середину блока плечевой кости и идет дистальнее, до уровня латерального надмыщелка		34/217 (15,67)	13/80 (16,25)	21/137 (15,33)
6. Латеральный лямбдо-видный	Схож с H-образным переломом, однако латеральная колонна не вовлечена, блок раскалывается стреловидно в 1–2 частях		16/217 (7,37)	7/80 (8,75)	9/137 (6,57)
7. Многоплоскостной, «рана стрижи»	Свободный фрагмент мыщелка плечевой кости напоминает волосистую часть головы. Многоплоскостное направление линий перелома классифицировано автором как сагиттальное, поперечное и венечное (Дж. Б. Юпитер, 1994)		16/217 (7,37)	5/80 (6,25)	11/137 (8,03)

Согласно данным в табл. 1, основное число переломов — это многооскольчатые в нескольких плоскостях, при этом линия перелома чаще проходила через обе колонны как в контрольной, так и основной группах. Фрагменты отломков зачастую были мелкими, суставная поверхность подвергалась импрессии, определялись дефекты в зоне метафизов.

Распределение по типам переломов (классификация Д. К. Мене и Дж. М. Матты) не различалось между группами: в контрольной выявлены переломы I–III типов у 62/137 (45,26 %) пациентов, IV–VII типов у 75/137 (54,74 %); основной — 40/80 (50,00 %) и 40/80 (50,00 %) соответственно, $p(\chi^2) = 0,500$.

Все исследуемые распределены по виду погружного остеосинтеза на подгруппы. Остеосинтез винтами и спицами (ОВС) проведен в контрольной и основной группах у 21/137 (15,33 %) и 11/80 (13,75 %) пациентов соответственно; накостный остеосинтез (НО) пластинами — 32/137 (23,36 %) и 15/80 (18,75 %); ЧО АВФ — 84/137 (61,31 %) и 54/80 (67,50 %).

Для оценки положения отломков на первые сутки госпитализации, интраоперационно, при проведении манипуляций АВФ, ежемесячно на этапе фиксации, а также для контрольного исследования по завершении демонтажа АВФ и дополнительно по показаниям проводилось рентгенографическое исследование в прямой и (или) боковой проекциях.

Систематизация первичных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2000 (Microsoft, США), статистический анализ — OpenEpi (США). Однородность групп подтверждена для всех сравниваемых параметров, $p > 0,050$. Это исключает влияние параметров (пол и возраст) на различия в исходах лечения и позволяет рассматривать группы как однородные на старте исследования. Результаты соответствуют требованиям для проведения сравнительного анализа эффективности методик. Для количественных показателей проверка на соответствие нормальному распределению осуществлялась с помощью теста Шапиро — Уилка, т. к. данные распределены нормально, использовалось среднее значение со стандартным отклонением, сравнение средних значений выполнено с помощью t -критерия Стьюдента. Для категориальных данных статистическая оценка достоверности различий оценивалась с помощью точного теста Фишера (F) при частотах 5 и менее или χ^2 -критерия Пирсона при частотах более 5.

Результаты

Разработана и введена в использование полезная модель АВФ для оперативного лечения патологий ЛС¹. Новая компоновка дает возможность жестко зафиксировать относительно друг друга расположение опор плеча и предплечья благодаря увеличению контактной поверхности и трению шарнирного узла. Таким образом, становится возможным разрабатывать и увеличивать амплитуду движений суставов, профилировать формирование контрактур. Еще одним преимуществом новой компоновки АВФ является возможность проведения рентгенографических исследований поврежденного сустава без закрытия ключевых структур элементами АВФ.

Также в клиническую практику внедрено устройство, позволяющее точнее и надежнее сопоставлять костные отломки мыщелков плечевых костей (удостоверение на рационализаторское предложение № 06/20 «Аппарат чрескостной фиксации для репозиции и лечения переломов мыщелка плечевой кости»). Внедренный в клиническую практику аппарат благодаря жесткой фиксации дает возможность осуществления функциональной нагрузки на сустав, а также без технических трудностей выполнить операционный доступ для дистального эпифиза плеча, провести один вариант остеосинтеза и временно зафиксировать кости поврежденного сустава².

¹ Аппарат внешней фиксации для лечения локтевого сустава : пат. № 192451 РФ. № 2019114159 ; заявл. 13.05.2019 ; опубл. 17.09.2019, Бюл. № 26. 12 с. URL: <https://clck.ru/3NGYAP> (дата обращения: 23.03.2022).

² Устройство для лечения переломов мыщелка плечевой кости : пат. № 204161 РФ. № 2021103136 ; заявл. 10.02.2021 ; опубл. 12.05.2021, Бюл. № 14. 8 с. URL: <https://clck.ru/3NGYbM> (дата обращения: 23.03.2022).

Изобретенный и апробированный метод проведения транслокранного доступа (удостоверение на рационализаторское предложение № 07/20) дает возможность выполнить восстановление анатомических взаимоотношений между отломками локтевой кости, надежно зафиксировать костные отломки и уменьшить продолжительность оперативного вмешательства. Хирургическое лечение начинается с получения травмы и продолжается в течение суток: выполняется закрытая РФК, чтобы восстановить ось, длину сегмента конечности, устранить выраженные смещения и стабилизировать поврежденную область с помощью спицевого АВФ в новой компоновке¹ (рис.).

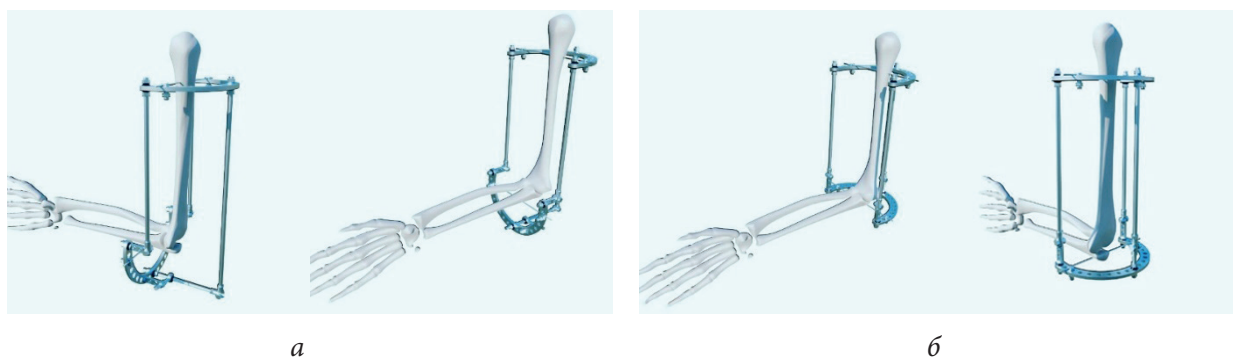


Рис. Трехмерная модель аппарата для лечения пациентов с ПДОПК на первом (а) и втором (б) этапах операции

В исследование включено 217 пациентов с ВПДОП. Проведено сравнение групп по возрасту и полу. Средний возраст в группах сравнения статистически не отличался: в контрольной группе составил $(38,5 \pm 15,3)$ лет (диапазон — 18–90 лет), основной — $(39,2 \pm 14,8)$ лет (диапазон — 19–88 лет), p (t -тест Стьюдента) = 0,738. Распределение по полу также сопоставимо: в контрольной группе 94/137 (68,61 %) женщины и 43/137 (31,39 %) мужчины, основной — 52/80 (65,00 %) и 28/80 (35,00 %) соответственно, p (χ^2) = 0,585.

Важным аспектом оценки эффективности новых методик является анализ послеоперационных осложнений. Всего зарегистрировано 57 разных осложнений: у 41/137 (29,93 %) пациента контрольной группы, 16/80 (20,00 %) основной (табл. 2).

Таблица 2

Структура послеоперационных осложнений в группах наблюдения, абс./общ. (отн.)

Осложнение	Всего ($n = 217$)	Основная группа ($n = 80$)	Контрольная группа ($n = 137$)	p
Тяжелая контрактура	18/217 (8,29)	6/80 (7,50)	12/137 (8,76)	0,786*
Нагноение мягких тканей	2/217 (0,92)	0/80 (0)	2/137 (1,46)	0,795†
Замедленная консолидация	3/217 (1,38)	1/80 (1,25)	2/137 (1,46)	0,999†
ГО	24/217 (11,06)	6/80 (7,50)	18/137 (13,14)	0,202*
Миграция фиксаторов	6/217 (2,76)	2/80 (2,50)	4/137 (2,92)	0,999†
Нейропатии	4/217 (1,84)	1/80 (1,25)	3/137 (2,19)	0,999†
Всего	57/217 (26,27)	16/80 (20,00)	41/137 (29,93)	0,109*

Примечание: уровень значимости рассчитан по * χ^2 -критерию Пирсона, † точному тесту Фишера.

¹ Устройство для лечения переломов мыщелка плечевой кости ...

Наибольшие доли осложнений в каждой группе приходятся на тяжелую контрактуру (12/137 (8,76 %) в контрольной, 6/80 (7,50 %) в основной) и ГО (18/137 (13,14 %) в контрольной, 6/80 (7,50 %) в основной). В основной группе отмечается тенденция к снижению частоты осложнений по сравнению с контрольной, особенно ГО (на 5,64 %), однако значимость различий не удалось подтвердить по всем сравниваемым параметрам. В контрольной группе у лиц с диагностированной ГО у 8/18 (44,44 %) пациентов определено выраженное ограничение пронационно-супинационных движений в плечелучевом сочленении, в 6/18 (33,33 %) случаях выявлены ВПДОП с вывихом костей предплечья.

Вероятными причинами осложнений стали недостаточная визуализация ключевых структур при рентгенологических исследованиях поврежденного ЛС из-за наложения отломков (такая компоновка использовалась в 100 % случаев в контрольной группе). Во всех случаях в контрольной группе отсутствовала дополнительная фиксация, что обусловило невозможность ранней активизации ЛС и функционального режима, как следствие, тяжелые сгибательно-разгибательные контрактуры выявлены у 12/137 (8,76 %) пациентов. НО и внутрисуставной остеосинтез выполнены у 53/137 (38,69 %) пациентов контрольной группы без учета сроков от момента получения травмы, в результате у 18/137 (13,14 %) человек это привело к ГО.

На основе анализа этих ошибок сделаны выводы, позволившие применить разработанные методы планирования операции, усовершенствования лечебных методик и тактику к послеоперационному ведению (реабилитации) пациентов.

Новая компоновка АВФ, позволяющая визуализировать все важные участки при лучевых исследованиях поврежденного ЛС, и дополнительная стабильная фиксация, позволяющая проводить раннюю активизацию движений в суставе (без рисков миграции отломков в основной группе), показали отчетливую тенденцию к снижению случаев осложнений: 16,67 % в контрольной группе против 5,56 % в основной (хотя разница статистически незначима ($p = 0,065$), вероятно, из-за малой выборки).

Проведена оценка распределения количества послеоперационных осложнений в зависимости от срока проведения оперативного вмешательства с момента травмы (табл. 3).

Таблица 3

Распределение количества послеоперационных осложнений в группах наблюдения в зависимости от срока проведения хирургического лечения с момента травмы, абс./общ. (отн.)

Срок, сутки	Всего ($n = 57$)	Основная группа ($n = 16$)	Контрольная группа ($n = 41$)	p (F)
1-е	3/57 (5,26)	1/16 (6,25)	2/41 (4,88)	0,999
2-4-е	10/57 (17,54)	4/16 (25,00)	6/41 (14,63)	0,574
5-7-е	13/57 (22,81)	3/16 (18,75)	10/41 (24,39)	0,940
8-14-е	9/57 (15,79)	2/16 (12,50)	7/41 (17,07)	0,999
15-20-е	14/57 (24,56)	5/16 (31,25)	9/41 (21,95)	0,681
≥ 21 -е	8/57 (14,04)	1/16 (6,25)	7/41 (17,07)	0,551

В контрольной группе преобладание осложнений наблюдается у лиц, прооперированных на 5-е сутки и позже от момента получения травмы, максимум (24,39 %) приходится на 5-7-е сутки. В основной группе осложнения чаще встречаются у пациентов, проопери-

рованных на 5–20-е сутки от момента получения травмы, пик приходится на 15–20-е сутки с момента травмы (31,25 %). Преобладают случаи осложнений после НО, чаще у пациентов, прооперированных на 15–20-е сутки со дня получения травмы. Значимых различий между группами не выявлено.

Проведен анализ осложнений в каждой группе в зависимости от методики проводимого хирургического лечения (табл. 4).

Таблица 4

**Встречаемость послеоперационных осложнений в группах наблюдения
в зависимости от метода лечения, абс./общ. (отн.)**

Метод остеосинтеза	Основная группа ($n = 80$)	Контрольная группа ($n = 137$)	p
1. ОВС ($n = 32$: основная — 11; контрольная — 21)	5/11 (45,45)	8/21 (38,10)	0,975†
2. НО ($n = 47$: основная — 15; контрольная — 32)	8/15 (53,33)	19/32 (59,36)	0,696*
3. ЧО ($n = 138$: основная — 54; контрольная — 84)	3/54 (5,56)	14/84 (16,67)	0,065†
$p_{1:2}$	0,999*	0,130*	—
$p_{1:3}$	0,005†	0,031*	—
$p_{2:3}$	<0,001†	<0,001*	—

Примечание: уровень значимости рассчитан по * χ^2 -критерию Пирсона, † точному тесту Фишера.

По результатам хирургического вмешательства у лиц с ВПДОП сохраняется высокая доля осложнений при выполнении открытых, травматичных методов. Данные демонстрируют статистически значимые различия в частоте осложнений между методами остеосинтеза. В основной группе при использовании ЧО осложнения зафиксированы лишь в 3/54 (5,56 %) случаев, что существенно ниже, чем при НО (8/15 (53,33 %); $p (F) < 0,001$) и ОВС (5/11 (45,45 %); $p (F) = 0,005$), при этом различия между ОВС и НО статистически незначимы ($p (\chi^2) = 0,999$). Аналогичная тенденция наблюдается в контрольной группе.

В контрольной и основной группах проведен анализ распределения послеоперационных осложнений по типам ПДОПК и видам остеосинтеза (табл. 5, 6).

Таблица 5

**Встречаемость послеоперационных осложнений при ОВС, НО и ЧО
в контрольной группе в зависимости от типа ПДОПК, абс./общ. (отн.)**

Тип ПДОПК	ОВС ($n = 21$)	НО ($n = 32$)	ЧО ($n = 84$)	Всего ($n = 137$)
Высокий Т-образный ($n = 25$)	1/21 (4,76)	0/32 (0)	0/84 (0)	1/25 (4,00)
Низкий Т-образный ($n = 22$)	1/21 (4,76)	2/32 (6,25)	2/84 (2,38)	5/22 (22,73)
У-образный ($n = 25$)	1/21 (4,76)	3/32 (9,38)	3/84 (3,57)	7/25 (28,00)
Н-образный ($n = 24$)	0/21 (0)	1/32 (3,13)	1/84 (1,19)	2/24 (8,33)
Медиальный лямбдовидный ($n = 21$)	1/21 (4,76)	3/32 (9,4)	2/84 (2,38)	6/21 (28,57)
Латеральный лямбдовидный ($n = 9$)	1/21 (4,76)	7/32 (21,9)	1/84 (1,19)	9/9 (100)
Многopлоскостной ($n = 11$)	3/21 (14,29)	3/32 (9,4)	5/84 (5,95)	11/11 (100)

Таблица 6

**Встречаемость послеоперационных осложнений при ОВС, НО и ЧО
в основной группе в зависимости от типа ПДОПК, абс./общ. (отн.)**

Тип ПДОПК	ОВС (<i>n</i> = 11)	НО (<i>n</i> = 15)	ЧО (<i>n</i> = 54)	Всего (<i>n</i> = 80)
Высокий Т-образный (<i>n</i> = 14)	0/11 (0)	0/15 (0)	0/54 (0)	0/14 (0)
Низкий Т-образный (<i>n</i> = 8)	1/11 (9,09)	2/15 (13,33)	0/54 (0)	3/8 (37,50)
У-образный (<i>n</i> = 22)	0/11 (0)	0/15 (0)	1/54 (1,85)	1/22 (4,55)
Н-образный (<i>n</i> = 11)	1/11 (9,09)	1/15 (6,67)	0/54 (0)	2/11 (18,18)
Медиальный лямбдовидный (<i>n</i> = 13)	1/11 (9,09)	2/15 (13,33)	1/54 (1,85)	4/13 (30,77)
Латеральный лямбдовидный (<i>n</i> = 7)	1/11 (9,09)	1/15 (6,67)	0/54 (0)	2/7 (28,57)
Многоплоскостной (<i>n</i> = 5)	1/11 (9,09)	2/15 (13,33)	1/54 (1,85)	4/5 (80,00)

При многоплоскостном типе ПДОПК наибольшее количество осложнений определено как в контрольной, так и основной группах, однако ни в одной из них не выявлено статистически значимых различий.

Отдельно выполнен анализ случаев ГО, приводившей к таким неблагоприятным последствиям, как анкилоз, контрактуры (рис. 2, табл. 7).

Таблица 7

Встречаемость ГО ЛС у пациентов с ВПДОП в зависимости от метода остеосинтеза, абс./общ. (отн.)

Метод остеосинтеза	Основная группа (<i>n</i> = 80)	Контрольная группа (<i>n</i> = 137)	<i>p</i>
ОВС (<i>n</i> = 32: основная — 11; контрольная — 21)	2/11 (18,18)	3/21 (14,29)	0,999†
НО (<i>n</i> = 47: основная — 15; контрольная — 32)	3/15 (20,00)	8/32 (25,00)	0,999*
ЧО (<i>n</i> = 138: основная — 54; контрольная — 84)	1/54 (1,85)	7/84 (8,33)	0,079†
$P_{1:2}$	0,999*	0,560*	—
$P_{1:3}$	0,143†	0,662*	—
$P_{2:3}$	0,060†	0,050*	—

Примечание: уровень значимости рассчитан по * χ^2 -критерию Пирсона, † точному тесту Фишера.

Случаи ГО преобладали в обеих группах у пациентов с НО (8/32 (25,00 %) в контрольной и 3/15 (20,00 %) основной). Причиной ГО стали открытые операции с более травматичным воздействием. В основной группе определена тенденция снижения количества ГО при выполнении новой методики ЧО вместо НО — 1/54 (1,85 %) против 3/15 (20,00 %), $p = 0,060$. Кроме того, доли случаев ГО после ЧО АВФ в рассматриваемых группах различаются более чем в 4 раза (7/84 (8,33 %) в контрольной против 1/54 (1,85 %) основной), однако эта разница статистически незначима (p (F) = 0,079).

Обсуждение

Дистальные переломы плечевой кости являются тяжелой травмой для пациентов и сложной задачей для хирургов-ортопедов, при отсутствии надлежащего лечения эта патология может привести к ограничению функций ЛС [3, 7]. Хирургическое лечение показано при большинстве ВПДОП для восстановления объема движений и функции ЛС. Успешная оперативная фиксация отломков ПДОПК является технически непростой задачей. При выборе наилучшей хирургической стратегии для внутрисуставной фиксации с репозицией необходимо учитывать множество факторов, включая предоперационную визуализацию, позиционирование, доступ, фиксирующие конструкции, послеоперационную реабилитацию.

При фрагментации сустава наложенные друг на друга фрагменты на рентгенологических снимках затрудняют интерпретацию этих изображений. Методы дополнительной визуализации в большей степени помогают в определении характера перелома и помощи в предоперационном планировании. Использование новой компоновки АВФ обеспечивает оптимальную визуализацию диагностически важных зон ЛС при проведении рентгенографических исследований.

Помимо сложности перелома и выбора техники фиксации выбор хирургического доступа является еще одним фактором, влияющим на послеоперационную функциональность ЛС. Метод проведения трансэкранного оперативного доступа позволяет восстановить анатомические взаимоотношения отломков ЛС и выполнить их надежную фиксацию. Результаты настоящего исследования указывают на статистически значимое преимущество нового метода ЧО в снижении частоты осложнений более чем в 9 раз относительно НО ($p < 0,001$) и в 8 раз относительно ОВС ($p = 0,005$). Полученные данные подтверждают использование ЧО как предпочтительного метода для минимизации осложнений.

Уменьшение травматичности мягких тканей при доступе и сохранение кровоснабжения отломков, вероятно, способствовали снижению частоты ГО (с 8,33 % до 1,85 %). При этом, несмотря на клинически важную разницу в 4,5 раза, малая выборка и редкие события ограничивают статистическую значимость ($p = 0,079$). Для подтверждения эффекта требуется исследование с большим числом наблюдений. Подобные результаты описаны в работах, где малоинвазивные доступы ассоциировались с меньшим риском ГО [27]. ЧО с использованием новой компоновки АВФ следует рассматривать как метод выбора при ВПДОП. Открытые методы (НО, ОВС) допустимы только при невозможности выполнения ЧО, но требуют строгого учета сроков и анатомических особенностей.

Для минимизации осложнений и оптимизации результатов лечения определен комплексный подход эффективного лечения ВПДОП:

- рациональная стержевая компоновка АВФ, обеспечивающая разработку движения в суставах, профилактику появления контрактур и увеличение объема движений;
- устройство для РФК мышечка плечевой кости, которое позволяет точно сопоставить отломки, уменьшить продолжительность операции и обеспечивает надежность фиксации;
- способ выполнения трансэкранного доступа дает возможность выполнить анатомичное сопоставление отломков, уменьшить продолжительность операции и также обеспечивает стабильную фиксацию.

Четкая тенденция к снижению частоты послеоперационных осложнений при ЧО с 16,67 % в контрольной группе до 5,56 % в основной ($p = 0,065$), подтверждает клиниче-

ское преимущества метода, что согласуется с данными исследований, подчеркивающих важность ранней стабилизации и минимальной инвазивности и травматичности мягких тканей для профилактики ГО.

Пик осложнений в контрольной группе при НО (5–7-е сутки) может быть связан с отеком мягких тканей, затрудняющим анатомическую репозицию. В основной группе смещение пика на 15–20-е сутки, вероятно, отражает тактику отсроченного вмешательства после подготовки отломков с помощью АВФ, что снижает риски интраоперационных ошибок. Однако отсутствие статистической значимости этих результатов требует увеличения выборки и дальнейшего изучения оптимальных сроков.

Комплексный подход в лечении ВПДОП решает проблему достижения адекватной фиксации при ПДОПК. Представленный метод дает возможность избежать тотального эндопротезирования ЛС и позволяет обеспечить анатомическое восстановление суставной поверхности и функции ЛС.

Заключение

Клинико-рентгенологические особенности пациентов с ВПДОП позволили разработать и внедрить современные хирургические методы и устройства для хирургического лечения ПДОПК.

Применение ЧО продемонстрировало снижение частоты осложнений до 5,56 % при использовании разработанного комплексного лечения (против 16,67 % при стандартным методом ($p = 0,064$)) за счет улучшенной стабилизации отломков, ранней функциональной нагрузки и минимизации травматизации мягких тканей. Отмечена тенденция к снижению ГО: 1,85 % в основной группе против 8,33 % в контрольной ($p = 0,079$). Для подтверждения выводов требуются исследования с расширенной выборкой.

Открытые методы (НО — $p < 0,001$; ОВС — $p = 0,005$) ассоциированы со статистически значимо более высокой частотой осложнений, что диктует ограничение их применения в пользу ЧО. Отсутствие различий между группами НО и ОВС подтверждает их ограниченную эффективность. Внедренное хирургическое лечение ВПДОП улучшают функциональные исходы и снижает риск осложнений, что подтверждает его клиническую эффективность.

Список источников | References

1. Spierings KE, Schoolmeesters BJ, Doornberg JN, Eygendaal D, van den Bekerom MP. Complications of olecranon osteotomy in the treatment of distal humerus fracture. *Clinics in Shoulder and Elbow*. 2022; 25(2):163–169. DOI: <https://doi.org/10.5397/cise.2021.00591>.
2. Ul Islam S, Glover AW, Waseem M. Challenges and solutions in management of distal humerus fractures. *The Open Orthopaedics Journal*. 2017;11:1292–1307. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874325001711011292>.
3. Zheng W, Liu J, Song J, Fan C. Risk factors for development of severe post-traumatic elbow stiffness. *International Orthopaedics*. 2018;42:595–600. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3657-1>.
4. Antoniadis YV. Provision of specialized medical care to trauma patients in an urban multidisciplinary hospital. *Ural Medical Journal*. 2022;21(2):93–96. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-2-93-96>.
5. Schwartz A, Oka R, Odell T, Mahar A. Biomechanical comparison of two different periarticular plating systems for stabilization of complex distal humerus fractures. *Clinical Biomechanics*. 2006;21(9):950–955. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2006.04.018>.
6. Nosivets DS. Surgical approach to the elbow joint for arthroplasty. *Department of Traumatology & Orthopaedics*. 2015;(1):23–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UNAGRD>.
7. Makarov VB, Levadnyi EV, Strafun AS. Mathematical modeling of contact stress and the range of motion in the elbow joint in displaced fracture of humeral trochlea. *Trauma*. 2015;16(2):12–19. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TXOXTB>.

8. Brouwer KM, Bolmers A, Ring D. Quantitative 3-dimensional computed tomography measurement of distal humerus fractures. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2012;21(7):977–982. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2011.05.011>.
9. Kesyana GA, Urazgildeev RZ, Dan IM, Arsenyev IG, Karapetyan GS. Heterotopic ossification of large joints, as a complication of injuries and diseases of the central nervous system (review). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(4):154–160. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TAHURB>.
10. Nauth A, McKee MD, Ristevski B, Hall J, Schemitsch EH. Distal humeral fractures in adults. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2011;93(7):686–700. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00845>.
11. Maksimov BI. Extramedullary osteosynthesis of fractures of distal metepiphysis of radius bone with the use of volar surgical access. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;13(2):78–83. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YKWYUH>.
12. Robinson CM, Hill RMF, Jacobs N, Dall G, Court-Brown CM. Adult distal humeral metaphyseal fractures: Epidemiology and results of treatment. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2003;17(1):38–47. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005131-200301000-00006>.
13. Foruria AM, Lawrence TM, Augustin S, Morrey BF, Sanchez-Sotelo J. Heterotopic ossification after surgery for distal humeral fractures. *The Bone & Joint Journal*. 2014;96-B(12):1681–1687. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B12.34091>.
14. Hamid N, Ashraf N, Bosse MJ, Connor PM, Kellam JF, Sims SH, et al. Radiation therapy for heterotopic ossification prophylaxis acutely after elbow trauma: A prospective randomized study. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2010;92(11):2032–2038. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01435>.
15. Tunalı O, Erşen A, Pehlivanoglu T, Bayram S, Atalar AC, Demirhan M. Evaluation of risk factors for stiffness after distal humerus plating. *International Orthopaedics*. 2018;42:921–926. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3792-3>.
16. Kalantyrskaya VA, Klyuchevskiy VV, Perova VA, Piskun MS. Prevention of contractures in treatment of injuries to elbow joint. *Polytrauma*. 2015;(2):50–58. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UAARLL>.
17. Yetter TR, Weatherby PJ, Somerson JS. Complications of articular distal humeral fracture fixation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2021;30(8):1957–1967. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2021.02.017>.
18. Ziran BH, Smith WR, Balk ML, Manning CM, Agudelo JF. A true triceps-splitting approach for treatment of distal humerus fractures: A preliminary report. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2005;58(1):70–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000145079.76335.dd>.
19. Pajarinen J, Björkenheim JM. Operative treatment of type C intercondylar fractures of the distal humerus: Results after a mean follow-up of 2 years in a series of 18 patients. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2002;11(1):48–52. DOI: <https://doi.org/10.1067/mse.2002.119390>.
20. Woods BI, Rosario BL, Siska PA, Gruen GS, Tarkin IS, Evans AR. Determining the efficacy of screw and washer fixation as a method for securing olecranon osteotomies used in the surgical management of intra-articular distal humerus fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2015;29(1):44–49. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000131>.
21. Borukuev AK. Rehabilitation of patients after osteosynthesis of the distal part of the humerus bone with a bone plate of transolecranon access. *Achievements of Science and Education*. 2016;(10):65–68. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WWKJZV>.
22. Skoroglyadov AV, Litvina EA, Morozov DS. Treatment of intra-articular fractures of the distal part of the humerus. *The Journal of General Medicine*. 2008;3:63–71. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JUCEJZ>.
23. Hara A, Kudo T, Ichihara S, Iwase H, Nagao M, Maruyama Y, et al. Biomechanical evaluation of a transcondylar screw from the dorsolateral plate support on the stabilization of orthogonal plate configuration in distal humeral fracture. *Injury*. 2019;50(2):256–262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.12.017>.
24. Kollias CM, Darcy SP, Reed JGR., Rosvold JM, Shrive NG, Hildebrand KA. Distal humerus internal fixation: A biomechanical comparison of 90° and parallel constructs. *The American Journal of Orthopedics*. 2010;39(9):440–444. PMID: <https://pubmed.gov/21290022>.
25. Olson JJ, Dyer GSM. Skinny wire and locking plate fixation for comminuted intra-articular distal humerus fractures: A technical trick and case series. *JSES Reviews, Reports, and Techniques*. 2021;1(1):34–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xrrt.2020.11.007>.
26. Morrey BF. The posttraumatic stiff elbow. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005;(431):26–35. PMID: <https://pubmed.gov/15685052>.
27. Xu Y, Huang M, He W, He C, Chen K, Hou J, et al. Heterotopic ossification: Clinical features, basic researches, and mechanical stimulations. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:770931. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.770931>.

Информация об авторах

Евгений Сергеевич Козлов — кандидат медицинских наук, травматолог-ортопед, заведующий травматологическим отделением, Городская больница № 36 «Травматологическая», Екатеринбург, Россия.

E-mail: lexus7482@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1507-426X>

Юрий Петрович Солдатов — доктор медицинских наук, профессор, травматолог-ортопед, ведущий научный сотрудник лаборатории клиники реконструктивно-восстановительной хирургии крупных суставов, начальник учебного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: soldatov-up@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2499-3257>

Сергей Александрович Столбиков — доктор медицинских наук, заведующий ортопедическим отделением, Городская больница № 36 «Травматологическая», Екатеринбург, Россия.

E-mail: ssolbikov@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-6004>

Станислав Юрьевич Лукин — доктор медицинских наук, главный врач, Городская больница № 36 «Травматологическая», Екатеринбург, Россия.

E-mail: lexus7482@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8261-1271>

Александр Викторович Гордеев — травматолог-ортопед ортопедического отделения, Городская больница № 36 «Травматологическая», Екатеринбург, Россия.

E-mail: gordey1473@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1870-1461>

Юрий Валерьевич Антониади — доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yantoniadi@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1011-2818>

Анжела Владимировна Васнина [✉] — ассистент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: anjela205aaa@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7848-959X>

Information about the authors

Evgeny S. Kozlov — Candidate of Sciences (Medicine), Traumatologist-Orthopedist, Head of the Traumatology Department, City Hospital No. 36 "Traumatological", Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lexus7482@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1507-426X>

Yuriy P. Soldatov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Traumatologist-Orthopedist, Leading Researcher of the Laboratory of the Clinic of Reconstructive and Restorative Surgery of Large Joints, Head of the Educational Department, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: soldatov-up@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2499-3257>

Sergey A. Stolbikov — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Orthopedic Department, City Hospital No. 36 "Traumatological", Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ssolbikov@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-6004>

Stanislav Y. Lukin — Doctor of Sciences (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician, City Hospital No. 36 "Traumatological", Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lexus7482@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8261-1271>

Alexander V. Gordeev — Traumatologist-Orthopedist of the Orthopedic Department, City Hospital No. 36 "Traumatological", Ekaterinburg, Russia.

E-mail: gordey1473@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1870-1461>

Yuriy V. Antoniadi — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yantoniadi@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1011-2818>

Angela V. Vasnina [✉] — Assistant of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: anjela205aaa@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7848-959X>

Рукопись получена: 26 декабря 2023. Одобрена после рецензирования: 18 мая 2025. Принята к публикации: 15 июля 2025.

Received: 26 December 2023. Revised: 18 May 2025. Accepted: 15 July 2025.

УДК 616-005.755

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.55><https://elibrary.ru/JJJTYK>

Особенности липидного профиля у пациентов после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии

Ксения Родионовна Дорохина^{1,2} ✉, Оксана Михайловна Хромцова^{1,2}, Мария Игоревна Фоминых^{1,2}, Яков Григорьевич Божко¹, Елена Владимировна Кудрявцева³, Владимир Викторович Базарный¹, Лариса Георгиевна Полушина¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия

³ Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

✉ kd-ds@mail.ru

Аннотация

Введение. Вопрос о влиянии уровня липидов на риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в настоящее время остается открытым и дискуссионным, в связи с чем изучается влияние дислипидемии на риск развития артериальных и венозных тромбозов.

Цель работы — оценить показатели липидного спектра в крови у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в остром периоде и через 1 год после перенесенного эпизода.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование показателей липидного спектра в сыворотке крови: общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипидов А1 и В (апоА1 и апоВ) у пациентов в остром периоде ТЭЛА и через 1 год наблюдения.

Результаты. У пациентов с ТЭЛА в остром периоде отмечается исходно нормальный уровень ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, апоА1, апоВ, низкий уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови. Через 1 год наблюдения параметры ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, апоВ сыворотки крови превышают нормальные показатели, выявляется дислипидемия за счет преобладания ХС-ЛПНП, уровень ХС-ЛПВП нормализуется.

Обсуждение. Определение липидного спектра исходно и в динамике позволяет контролировать изменение концентрации параметров липидного обмена и проводить коррекцию дислипидемии для снижения сердечно-сосудистого риска.

Заключение. В остром периоде ТЭЛА отмечаются нормальные уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, апоА1, апоВ сыворотки крови, но более низкие в сравнении с пациентами без анамнеза ВТЭ, низкий уровень ХС-ЛПВП. Через год наблюдения выявляются гиперхолестеринемия, дислипидемия за счет ХС-ЛПНП, ТГ, апоВ, что повышает сердечно-сосудистый риск у пациентов с анамнезом ТЭЛА и требует коррекции.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболии, артериальная гипертензия, липидный спектр, венозные тромбозы

Конфликт интересов. О. М. Хромцова — член редакционного совета, В. В. Базарный — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 18 мая 2018 г.). Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в анонимном виде.

Для цитирования: Особенности липидного профиля у пациентов после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии / К. Р. Дорохина, О. М. Хромцова, М. И. Фоминых [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 55–66. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.55>. EDN: <https://elibrary.ru/JJJTYK>.

Features of the Lipid Profile in Patients after Acute Pulmonary Embolism

Kseniia R. Dorokhina^{1,2} ✉, Oksana M. Khromtsova^{1,2}, Maria I. Fominykh^{1,2}, Yakov G. Bozhko¹, Elena V. Kudryavtseva³, Vladimir V. Bazarny¹, Larisa G. Polushina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia

³ Ural Institute of Healthcare Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

✉ kd-ds@mail.ru

Abstract

Introduction. The question of the effect of lipids on the risk of venous thromboembolism (VTE) currently remains open and debatable. The effect of dyslipidemia on the risk of arterial and venous thrombosis is currently being studied.

The aim of the work was to evaluate the parameters of the blood lipids of patients with pulmonary embolism (PE) in the acute period and 1 year after the episode.

Materials and methods. A prospective cohort study of lipids — total cholesterol (TCH), low-density lipoproteins (LDL-C), high-density lipoproteins (HDL-C), triglycerides (TG), apolipoproteins A1 and B (ApoA1 and ApoB) — was conducted in patients in the acute period PE and after 1 year of follow-up.

Results. Patients with PE in the acute period have initially normal levels of THC, LDL-C, TG, ApoA1, ApoB, and low levels of HDL-C. After 1 year of follow-up, the levels of THC, LDL-C, TG, and ApoB exceed normal values, dyslipidemia is detected due to the predominance of LDL-C, and HDL-C levels return to normal.

Discussion. Determination of the blood lipids initially and over time allows monitoring changes in the concentration of lipids and correcting dyslipidemia to reduce cardiovascular risk.

Conclusion. In the acute period of PE, normal levels of THC, LDL-C, TG, ApoA1, ApoB are noted, but lower in comparison with patients without a history of VTE, low levels of HDL-C. After a year of follow-up, hypercholesterolemia, dyslipidemia due to LDL-C, TG, and ApoB are detected, which creates a cardiovascular risk in these patients and requires correction.

Keywords: pulmonary embolism, venous thromboembolism, arterial hypertension, lipid spectrum, venous thrombosis

Conflict of interest. Oksana M. Khromtsova is an editorial council member, Vladimir V. Bazarnyi is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other 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. 5 dated 18 May 2018). The work was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki. All patients signed an informed voluntary consent to participate in the study and publish its results anonymously.

For citation: Dorokhina KR, Khromtsova OM, Fominykh MI, Bozhko YaG, Kudryavtseva EV, Bazarny VV, et al. Features of the lipid profile in patients after acute pulmonary embolism. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):55–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.55>. EDN: <https://elibrary.ru/JJJTYK>.

Список сокращений

апоА, апоВ, апоС, апоЕ — аполипопротеины А, В, С, Е,

ВТЭ — венозные тромбоэмболии

ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

ИМТ — индекс массы тела

ОХС — общий холестерин

ТГ — триглицериды

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

ЦГБ № 7 — Центральная городская больница № 7 (Екатеринбург)

ЦНИЛ УГМУ — центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета

М — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (*англ.* proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Вопрос о влиянии уровня липидов на риск возникновения венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в настоящее время остается открытым и дискуссионным. Факторы риска развития артериальных и венозных тромбозов изучаются на протяжении многих лет по всему миру [1, 2]. Уровень липопротеинов в сыворотке крови играет важную роль в патофизиологии и прогнозировании острых тромботических заболеваний — артериальных тромбоэмболий и ВТЭ [3–5]. Исследования показывают, что идиопатическая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) непосредственно связана с другими сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт миокарда и инсульт, что позволяет предположить потенциально важную связь между факторами риска атеросклероза и ВТЭ [6]. Гиперхолестеринемия и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови увеличивают риск артериальных тромбозов, при этом в настоящее время нет единого мнения о влиянии липопротеинов на риск возникновения ВТЭ [7–9]. По данным Л. Б. Ниельсена и С. К. Моэструпа (*англ.* L. B. Nielsen et S. K. Moestrup; 2006), дислипидемия является фактором риска развития не только атеросклероза, но и ВТЭ [10]. В то же время в работе, выполненной И. М. ван Схауэбюрг и др. (*англ.* I. M. van Schouwenburg et al.; 2012), показатели липидного спектра не были связаны с риском развития ВТЭ. Отсутствуют данные, подтверждающие положительную связь между повышенным уровнем липопротеина(а) в сыворотке крови и ВТЭ [11]. Показатели сыворотки крови, связанные с липидами, включая общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-ЛПНП, аполипопротеин А (апоА), были снижены у пациентов с ТЭЛА в остром периоде в исследовании Ф. Чэнь и др. (*англ.* F. Chen et al.; 2024) [12]. В работе М. Б. Караташа и др. (*тур.* M. B. Karataş et al; 2016) у пациентов с ВТЭ отмечены низкие концентрации в сыворотке крови ХС-ЛПВП, апоА1 и высокая концентрация ХС-ЛПНП [13]. В настоящее

время дискуссионным остается вопрос о влиянии уровня апоА1, апоВ, апоС, апоЕ на гемостаз и риск ВТЭ [14]. Уровень апоВ повышался в исследованиях в остром периоде у пациентов с ТЭЛА. Уровни апоС-I, апоС-II, апоС-III и апоЕ связаны со множеством факторов свертывания крови и физиологических антикоагулянтов, увеличивают риски артериальных тромбозов и, вероятно, повышают риск ВТЭ [14, 15]. Таким образом, показатели липидного спектра, полученные в первые сутки от момента верификации ТЭЛА, могут иметь прогностическое значение в дальнейшей тактике — коррекции гиполипидемической терапии и стратификации сердечно-сосудистого риска [16]. В настоящее время нет исследований, оценивающих отдаленные результаты наблюдения за состоянием липидного спектра и назначения гиполипидемических препаратов для снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ТЭЛА в анамнезе, как нет и единого мнения о влиянии риска развития ВТЭ.

Цель исследования — оценить состояние липидного спектра крови у пациентов с диагнозом ТЭЛА в остром периоде и через 1 год после перенесенного эпизода ВТЭ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование и «случай — контроль» на базе Центральной городской больницы № 7 (ЦГБ № 7, Екатеринбург) и центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета (ЦНИЛ УГМУ) в 2020–2023 гг.

Осуществлен анализ липидного спектра в сыворотке крови у пациентов в остром периоде ТЭЛА (75 случаев основной группы) и через 1 год после перенесенного эпизода ТЭЛА (30 выживших пациентов основной группы). Критерий включения: пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании, с верифицированной ТЭЛА по данным компьютерной томографической ангиопульмонографии, ранее не принимавшие гиполипидемические препараты, имеющие артериальную гипертензию. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований, ишемическая болезнь сердца, прием гиполипидемических препаратов, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет с осложнениями, верифицированные нарушения липидного обмена, стенозирующий атеросклероз, ожирение 3 степени, выраженные нарушения мобильности, выраженные когнитивные нарушения, отказ от участия в исследовании.

Группа сравнения состояла из 50 пациентов с артериальной гипертензией без анамнеза ВТЭ, не принимающих гиполипидемические препараты (возраст — 60,4 [51,0; 72,0] года¹). Все пациенты группы имели оптимальные цифры артериального давления (120/80–130/80 мм рт. ст.) и получали стандартную антигипертензивную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии, не влияющую на показатели липидного обмена. Индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах 22,4–29,8 кг/м².

Контрольная группа включала в себя 50 соматически здоровых пациентов (возраст — 59,6 [50,0; 68,0] года). ИМТ у лиц, вошедших в группу, был оптимальным (20,2–24,8 кг/м²).

Исследование липидного спектра у пациентов основной группы в остром периоде ТЭЛА проводилось на базе биохимической лаборатории ЦГБ № 7; в той же группе через 1 год после эпизода ТЭЛА, а также больных группы сравнения и контрольной — ЦНИЛ УГМУ. Биохимический анализ сыворотки крови включал в себя определение следующих показателей: ОХС (ферментативный метод по реакции с холестериноксидазой-пероксида-

¹ Данные представлены в виде медианы (англ. median, Me), 1-го и 3-го квартилей (англ. 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃).

зой), триглицеридов (ТГ — ферментативный метод по реакции с глицерокиназой-пероксидазой), ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП (каталазный метод), апоА1 и апоВ (турбидиметрический метод). Для определения ряда биохимических параметров (параметров липидного спектра) использован биохимический анализатор Mindray BS-240Pro (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР).

Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете SPSS Statistics 26.0.0 (IBM Corp., США). Проверка наличия нормального распределения осуществлялась с использованием теста Колмогорова — Смирнова. Проведен расчет относительных значений, $Me [Q_1; Q_3]$, средних концентраций. Для оценки достоверности межгрупповых различий в независимых выборках использовались U -критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса; связанных выборок — критерий Уилкоксона. Для сравнений ошибка первого рода признавалась статистически значимой при $p < 0,050$.

Результаты

За период с 2020 по 2023 г. в кардиологическое отделение ЦГБ № 7 госпитализировано 166 пациентов с подозрением на острую ТЭЛА. Для подтверждения диагноза проводилась компьютерная томографическая ангиопульмонография всем больным в первые сутки от момента госпитализации. ТЭЛА верифицирована у 142 пациентов. Впервые ТЭЛА диагностирована у 136/142 (95,77 %) пациентов. Распределение по полу равное: 73/142 (51,41 %) — женщины; 69/142 (48,59 %) — мужчины. Возраст составил от 22 до 92 лет ($Me [Q_1; Q_3]$ — 67,0 [61,0; 78,0] лет). В исследование целенаправленно включены пациенты разного возраста для демонстрации состояния липидного спектра при развившейся ТЭЛА. Распределение возраста по полу равное: мужчины — 64,0 [53,0; 69,0] года; женщины — 71,0 [62,5; 81,0] год. Летальность за период госпитализации имела место в 10/142 (7,04 %) случаях. Рассмотрены основные факторы риска развития ВТЭ у больных для определения критериев исключения. Основные факторы риска развития ТЭЛА, выявленные у пациентов: пожилой и старческий возраст (старше 60 лет) — 124/142 (87,32 %); злокачественные новообразования — 40/142 (28,17 %); ожирение — 27/142 (19,01 %); хроническая сердечная недостаточность — 26/142 (18,31 %); предшествующие травмы и длительная иммобилизация — 10/142 (7,04 %). Неспровоцированная ТЭЛА определена в 30/142 (21,13 %) случаях. Сопутствующая артериальная гипертензия выявлена у 135/142 (95,07 %) пациентов с ТЭЛА. Все больные получали стандартную антигипертензивную терапию согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по артериальной гипертензии¹. Все пациенты с установленным диагнозом ТЭЛА получали стандартную терапию антикоагулянтами в стационаре.

В связи с наличием критериев исключения в основную группу отобрано 75/142 (52,82 %) пациентов, соответствующих критериям включения (возраст — 65,2 [60,3; 76,0] года). ИМТ составил 28,4 кг/м². Проведен анализ липидного спектра у больных основной группы в остром периоде ТЭЛА. Через 1 год наблюдения из 75 пациентов основной группы отобрано 30 для исследования липидного спектра в динамике, остальные 45 больных не были включены в дальнейшее наблюдение. Основные критериями исключения, послужившими причиной прекращения участия пациентов в исследовании, следующие: выявление злокачественных новообразований — 8/75 (10,67 %); смерть — 7/75 (9,33 %); отказ от участия в исследовании — 5/75 (6,67 %); прогрессирование хронической сердечной недостаточности —

¹ Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. кардиол. о-во ; Рос. науч. мед. о-во терапевтов. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3NXoqn> (дата обращения: 12.11.2024).

4/75 (5,33 %); нарушения мобильности и когнитивные нарушения — 4/75 (5,33 %); назначение гиполипидемической терапии — 3/75 (4,00 %). Через 1 год наблюдения 55/75 (73,33 %) пациентов продолжали получать терапию прямыми оральными антикоагулянтами.

Концентрация показателей липидного спектра умерших пациентов ($n = 10$) была сопоставима с пациентами основной группы исследования. Средние показатели ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, апоА1, апоВ сыворотки крови находились в пределах нормы, но при этом концентрация основных параметров липидного спектра была ниже, чем у выживших с ТЭЛА, пациентов группы сравнения и контрольной группы ($p = 0,015$), что можно объяснить тяжестью основной патологии. Изучены параметры ОХС и ХС-ЛПНП у умерших пациентов до госпитализации в связи с ТЭЛА по данным амбулаторных карт. Получены следующие результаты: ОХС в среднем составил 5,23 ммоль/л, что статистически значимо выше, чем в остром периоде ТЭЛА, где ОХС составил в среднем 4,13 ммоль/л ($p = 0,037$). ХС-ЛПНП у умерших пациентов до эпизода ТЭЛА в среднем составил 3,84 ммоль/л, что также статистически значимо выше ХС-ЛПНП в остром периоде ТЭЛА, где параметр в среднем был 2,12 ммоль/л ($p = 0,021$).

В табл. 1 представлено сравнение средних значений параметров липидного спектра основной группы в остром периоде ТЭЛА ($n = 75$) и через 1 год ($n = 30$). Приведены целевые значения липидного спектра для сравнения данных. Выбор целевых значений обусловлен сердечно-сосудистым риском. Пациенты расценены как имеющие высокий сердечно-сосудистый риск. Целевые значения взяты из клинических рекомендаций Минздрава России по нарушению липидного обмена 2023 г.¹

Таблица 1

Сравнение средних значений параметров липидного спектра основной группы
в остром периоде ТЭЛА и через 1 год

Параметр	Целевые значения	В остром периоде ТЭЛА ($n = 75$)	Через 1 год ($n = 30$)	p
ОХС, ммоль/л	3,1–5	4,09±1,24	5,76±1,06	<0,00001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	≤1,8	2,35±0,86	4,05±1,09	<0,00001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	≥1,2	1,02±0,37	1,55±0,47	<0,003
ТГ, ммоль/л	≤1,7	1,21±0,57	1,90±1,06	<0,00001
АпоА1, г/л	≥0,9	1,01±0,45	1,52±0,28	0,037
АпоВ, г/л	≤0,9	0,79±0,32	1,02±0,27	0,042

Примечания: данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее (англ. mean), SD — стандартное отклонение (англ. standard deviation); полужирным начертанием выделены статистически значимые различия показателей.

В остром периоде ТЭЛА наблюдаются средние показатели ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, апоА1, апоВ сыворотки крови, находящиеся в пределах нормы. Через 1 год наблюдения уровни ХС, ХС-ЛПНП статистически значимо превышают исходные значения ($p < 0,00001$) и соответствуют критериям гиперхолестеринемии, которая совместно с повышением ХС-ЛПНП отмечалась у 20/30 (66,67 %) пациентов. Подобные изменения наблюдаются с уровнем ТГ в сыворотке крови: исходно — нормальные значения; через 1 год наблюдения — статистически значимая гипертриглицеридемия у 12/30 (40,00 %) пациентов ($p < 0,00001$). Уровень ХС-ЛПВП сыворотки крови исходно был низким, через 1 год концентрация в крови в сред-

¹ Нарушения липидного обмена : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. кардиол. о-во ; Нац. о-во по изучению атеросклероза ; Рос. ассоц. эндокринологов [и др.]. М., 2023. URL: <https://clk.ru/3NULST> (дата обращения: 10.11.2024).

нем соответствовала норме ($p < 0,003$). Уровни апоА1 и апоВ сыворотки крови за период наблюдения изменились: апоА1 в динамике достоверно увеличился и находился в целевом диапазоне у 27/30 (90,00 %) пациентов ($p = 0,037$); апоВ стал превышать рекомендованные целевые значения у 18/30 (60,00 %) пациентов ($p = 0,042$).

Проведено сравнение показателей липидного спектра основной группы в остром периоде ТЭЛА ($n = 75$) с группой сравнения и контрольной (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение показателей липидного спектра основной группы в остром периоде ТЭЛА с группой сравнения и контрольной

Параметр	Основная группа в остром периоде ТЭЛА ($n = 75$)	Группа сравнения ($n = 50$)	p	Контрольная группа ($n = 50$)	p
ОХС, ммоль/л	4,09±1,24	5,25±1,46	0,030	5,08±1,17	0,016
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,35±0,86	3,26±1,21	0,014	2,91±1,12	0,030
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,37	1,33±0,49	0,110	1,45±0,36	0,930
ТГ, ммоль/л	1,21±0,57	1,56±0,41	0,390	1,64±1,30	0,840
АпоА1, г/л	1,01±0,45	1,55±0,34	0,119	1,47±0,23	0,126
АпоВ, г/л	0,79±0,32	0,88±0,27	0,440	0,86±0,27	0,350

Примечания: данные представлены в виде $M \pm SD$; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия показателей.

Получены данные о статистически достоверных различиях концентрации в сыворотке крови ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ в группах: в остром периоде ТЭЛА параметры имеют более низкие значения концентрации в крови, чем у пациентов без перенесенного эпизода ТЭЛА ($p < 0,050$). Концентрация ХС-ЛПВП сыворотки крови низкая у пациентов в остром периоде ТЭЛА ($p < 0,050$). Уровень апоА1, апоВ в крови находится в пределах нормы и не различается в группах ($p > 0,050$). Низкие значения показателей липидного спектра обусловлены тяжестью состояния пациентов в остром периоде ТЭЛА и связаны с повышенным потреблением липопротеинов в этот период.

Через 1 год от острого периода ТЭЛА проведено сравнение параметров липидного спектра с данными параметров липопротеинов у пациентов группы сравнения и контрольной (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение липидного спектра основной группы через 1 год после перенесенной ТЭЛА

Параметр	Основная группа через 1 год ($n = 30$)	Группа сравнения ($n = 50$)	p	Контрольная группа ($n = 50$)	p
ОХС, ммоль/л	5,76±1,06	5,25±1,46	0,023	5,08±1,17	0,00001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,05±1,09	3,26±1,21	0,030	2,91±1,12	0,00001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,55±0,47	1,33±0,49	0,240	1,45±0,36	0,140
ТГ, ммоль/л	1,90±1,06	1,56±0,41	0,047	1,64±1,3	0,0004
АпоА1, г/л	1,52±0,28	1,55±0,34	0,770	1,47±0,23	0,880
АпоВ, г/л	1,02±0,27	0,88±0,27	0,850	0,86±0,27	0,950

Примечания: данные представлены в виде $M \pm SD$; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия показателей.

В динамике после перенесенной ТЭЛА выявляется гиперхолестеринемия ($(5,76 \pm 1,06)$ ммоль/л), дислипидемия за счет повышения в сыворотке крови уровня ХС-ЛПНП, ТГ ($p < 0,05$). Статистически значимые различия в группах по уровню ХС-ЛПВП, апоА1, апоВ в крови не определены ($p > 0,05$). По мере стабилизации состояния у пациентов с ТЭЛА уровни липопротеинов, вероятно, достигают своих истинных значений, в связи с этим повышенные уровни ХС-ЛПНП, ТГ требуют медикаментозной коррекции как можно раньше.

Всем 30 пациентам через 1 год после эпизода ТЭЛА рекомендована гиполипидемическая терапия для снижения риска повторных событий ВТЭ в будущем и даны рекомендации по наблюдению у кардиолога с последующим контролем липидного спектра и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Обсуждение

По данным литературы, в настоящее время выявлены общие факторы риска развития ВТЭ и атеросклероза, что меняет предыдущую концепцию о разных этиопатогенетических механизмах атеротромбозов и ВТЭ. Липопротеины связаны с белками, усиливающими гиперкоагуляцию, дислипидемия — с нарушением фибринолиза и повышением рисков артериальных тромбозов и ВТЭ [17].

В ходе настоящего исследования получены данные о нормальных уровнях ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ (по нижней границы нормы) и низком уровне ХС-ЛПВП сыворотки крови в остром периоде ТЭЛА у выживших пациентов. Также определено статистически значимое снижение параметров ОХС, ХС-ЛПНП в остром периоде ТЭЛА в сравнении с параметрами липидного спектра до эпизода ТЭЛА. Наши данные сопоставимы с мировыми, где отмечались низкие уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ в остром периоде ТЭЛА [18, 19]. В литературе в настоящее время нет сведений по уровню липопротеинов в динамике у пациентов с анамнезом ВТЭ, как и нет объяснений, почему снижаются и ХС-ЛПНП, и ХС-ЛПВП в остром периоде ТЭЛА. В исследовании Х. Дегучи и др. (англ. Н. Deguchi et al.; 2005) [20] оценивались уровни ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП у мужчин в возрасте до 55 лет с ВТЭ, получены данные, что у пациентов с ВТЭ были значительно снижены концентрации в сыворотке крови ХС-ЛПВП, апоА1, а уровень ХС-ЛПНП имел тенденцию к повышению, что и было получено нами в итоге. По данным М. Б. Караташа и др., уровни ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ в сыворотке крови были достоверно ниже у умерших пациентов с ТЭЛА по сравнению с выжившими [13]. Таким образом, уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ в сыворотке крови, полученные в первые сутки госпитализации пациента с ВТЭ, могут иметь прогностическое значение в дальнейшей тактике, а именно прицельном наблюдении за параметрами липидного спектра в динамике (через 6–12 мес.), назначении гиполипидемической терапии при выявлении гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Назначение гиполипидемической терапии (ингибиторов ГМГ-КоА (статинов) и PCSK9-рецепторов¹) оправдано у пациентов с ВТЭ для снижения риска повторных событий ВТЭ [21]. Выявлена положительная связь влияния статинов на активацию фибринолиза у пациентов с ВТЭ и гиперхолестеринемией через ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином [22, 23]. Ингибиторы ГМГ-КоА снижают прокоагулянтную активность, которая наблюдается на разных стадиях каскада свертывания, включая активность тканевого фактора, превращение протромбина в тромбин и активность последнего в плазме крови, снижают уро-

¹ ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А. PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9).

вень фибриногена и стимулируют фибринолиз, что позволяет уменьшить риски повторных ВТЭ у пациентов с дислипидемией. Профибринолитическая активность статинов у пациентов с гиперхолестеринемией связана прежде всего с положительным влиянием, оказываемым на функцию тромбоцитов и выработку тромбина, который может модулировать фибринолиз посредством активности ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином [24].

При всех положительных свойствах гиполипидемической терапии отмечается низкая приверженность к назначению статинов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском из-за нежелательных лекарственных реакций, негативного освещения в средствах массовой информации, высокой стоимости лечения [25]. В настоящее время в клинических рекомендациях по ТЭЛА нет акцента на контроль показателей липидного спектра, в связи с чем требуется внесение в клинические рекомендации положений о повторном рестратификации сердечно-сосудистого риска через 3–6 мес. и назначении гиполипидемической терапии (ингибиторов ГМГ-КоА (статинов) и PCSK9-рецепторов). Ее назначение под контролем липидного спектра рекомендуется как можно в более ранние сроки в связи с их высокой эффективностью у пациентов с анамнезом ВТЭ [26]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимосвязи между гиполипидемической терапией, уровнем липопротеинов в сыворотке крови и риском ВТЭ.

Заключение

У умерших и выживших пациентов в остром периоде ТЭЛА наблюдаются нормальные уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, апоА1, апоВ в сыворотке крови, но более низкие, чем у пациентов без анамнеза ТЭЛА, что обусловлено тяжестью патологии в остром периоде заболевания. У умерших пациентов средняя концентрация ОХС, ХС-ЛПНП ниже в остром периоде ТЭЛА, чем до эпизода и в сравнении с выжившими пациентами, что может служить косвенным признаком тяжести состояния и неблагоприятного прогноза.

Через 1 год после перенесенной ТЭЛА выявляются гиперхолестеринемия, дислипидемия за счет повышения уровней ХС-ЛПНП, ТГ в сыворотке крови, концентрация апоВ превышает целевые значения, при этом нормализуется исходно сниженная концентрация ХС-ЛПВП, концентрация апоА1 сохраняется нормальной, что можно расценить как восстановление исходных параметров липидного спектра.

Выявление дислипидемии через 1 год после ТЭЛА требует дальнейшего наблюдения, рестратификации сердечно-сосудистого риска и назначения гиполипидемической терапии у этой когорты пациентов.

Список источников | References

1. García Raso A, Ene G, Miranda C, Vidal R, Mata R, Llamas Sillero MP. Association between venous thrombosis and dyslipidemia. *Medicina Clinica*. 2014;143(1):1–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.024>.
2. Robertson L, Broderick C, Yeoh SE, Stansby G. Effect of testing for cancer on cancer — or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(10):010837. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010837.pub5>.
3. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(32):4495. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004495>.
4. Delluc A, Lacut K, Rodger MA. Arterial and venous thrombosis: What's the link? A narrative review. *Thrombosis Research*. 2020;191:97–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.035>.
5. Zabczyk M, Ariens RA, Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovascular Research*. 2023;119(1):94–111. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017>.

6. Lonnberg F, Roos A, Farm M, Heurlin A, Okas M, Gigante B, et al. Causes of death after first time venous thromboembolism. *Thrombosis Journal*. 2024;22(1):13–16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00586-8>.
7. Kunutsor SK, Mäkilä TH, Kauhanen J, Voutilainen A, Laukkanen JA. Lipoprotein(a) is not associated with venous thromboembolism risk. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(3):125–132. DOI: <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1612087>.
8. Kowalski J, Jedrzejczyk JT, Barylski M. Value of D-dimer and HDL cholesterol concentrations in predicting the occurrence of acute pulmonary embolism. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2016;40(239):283–287. PMID: <https://pubmed.gov/27234856>.
9. Mengjin H, Xiaosong L, Yuejin Y. Causal associations between cardiovascular risk factors and venous thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023;49(7):679–687. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760335>.
10. Nielsen LB, Moestrup SK. Lipids metabolism: Lipids and lipoproteins — effect on blood clotting and risk of venous thrombosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2006;17(1):89–91. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000199811.23849.38>.
11. van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Muntinghe FL, Dullaart RP, Kluin-Nelemans HC, et al. Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(5):923–929. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH12-06-0426>.
12. Chen F, Peng D, Xia Y, Sun H, Shen H, Xia M. Identification of oxylipins and lipid mediators in pulmonary embolism. *Lipids in Health and Disease*. 2024;23(1):325–330. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02315-6>.
13. Karataş MB, Güngör B, İpek G, Çanga Y, Günaydin ZY, Onuk T, et al. Association of serum cholesterol levels with short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(4):365–370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.09.005>.
14. Podlipaeva AA, Mullova IS, Pavlova TV, Ushakova EV, Duplyakov DV. New biological markers for diagnosing and predicting the risk of death in patients with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4202. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4202>.
15. Bryk AH, Natarska J, Ząbczyk M, Zettl K, Wiśniewski JR, Undas A. Plasma fibrin clot proteomics in patients with acute pulmonary embolism: Association with clot properties. *Journal of Proteomics*. 2020;229:103946. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103946>.
16. Zaccardi F, Kunutsor SK, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Is the lower risk of venous thromboembolism with statins related to low-density-lipoprotein reduction? *Atherosclerosis*. 2018;271:223–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.035>.
17. Goldhaber SZ. Obesity and pulmonary embolism: Can we dismantle the “obesity paradox”. *Thrombosis and Haemostasis*. 2024;124(1):58–60. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2187-0966>.
18. Zhang Z, Rodriguez M, Zheng Z. Clot or not? Reviewing the reciprocal regulation between lipids and blood clotting. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2024;44(3):533–544. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318286>.
19. Belaj K, Hackl G, Rief P, Eller P, Brodmann M, Gary T. Changes in lipid metabolism and extension of venous thromboembolism. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;64(2):122–126. DOI: <https://doi.org/10.1159/000360484>.
20. Morelli VM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: Results from the MEGA follow-up study. *Journal Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(4):695–701. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13640>.
21. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*. 2005;112(6):893–899. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344>.
22. Siudut J, Ząbczyk M, Wołkow P, Polak M, Undas A, Jawień J. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering improves fibrin clot properties: Association with lipoproteins and C-reactive protein. *Vascular Pharmacology*. 2022;144:106977. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106977>.
23. Labudovic D, Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, Cekovska S, Brezovska Kavrakova J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) — link between atherogenesis and thrombosis. *Prague Medical Report*. 2019;120(2–3):39–51. DOI: <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>.
24. Marston NA, Gurmu Y, Melloni GEM, Bonaca M, Gencer B, Sever PS, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism. *Circulation*. 2020;141(20):1600–1607. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046397>.
25. Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, Gavrilova EI, Shambatov MA, Bakhtin VM. Analysis of pharmacotherapy of arterial hypertension in multimorbid patients. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):7–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.7>.

26. Farmakis IT, Christodoulou KC, Hobohm L, Konstantinides SV, Valerio L. Lipid lowering for prevention of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *European Heart Journal*. 2024;45(35):3219–3227. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae361>.

Информация об авторах

Ксения Родионовна Дорохина [✉] — ассистент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; кардиолог кардиологического отделения, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kd-ds@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-1087>

Оксана Михайловна Хромцова — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; терапевт терапевтического отделения, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oksanamed@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0763-0542>

Мария Игоревна Фоминых — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; ревматолог терапевтического отделения, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: fominykh_m@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5906-9895>

Яков Григорьевич Божко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yakov-bozhko@ya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-2209>

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей патологии и гистологической лаборатории, центральная научно-исследовательская лаборатория, директор института фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Information about the authors

Kseniia R. Dorokhina [✉] — Assistant of the Department of Hospital Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Cardiologist of the Cardiology Department, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kd-ds@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-1087>

Oksana M. Khromtsova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Therapist of the Therapeutic Department, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oksanamed@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0763-0542>

Maria I. Fominykh — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Rheumatologist of the Therapeutic Department, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: fominykh_m@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5906-9895>

Yakov G. Bozhko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yakov-bozhko@ya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-2209>

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department Obstetrics and Gynecology, Ural Institute of Healthcare Management named after A.B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Vladimir V. Bazarny — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology and Histological Laboratory, Central Research Laboratory, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Central Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Рукопись получена: 10 января 2025. Одобрена после рецензирования: 19 мая 2025. Принята к публикации: 15 июля 2025.

Received: 10 January 2025. Revised: 19 May 2025. Accepted: 15 July 2025.

УДК 618.3-06

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.67><https://elibrary.ru/MKCRGD>

Особенности течения беременности и родов у женщин в разных возрастных группах

Елена Александровна Росюк^{1,2}, Оксана Викторовна Плетникова^{1✉},
Юлия Дмитриевна Ошкокова¹, Анастасия Евгеньевна Мищенко¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

✉ pletnikova_o02@mail.ru

Аннотация

Введение. Совершенствование оказания медицинской помощи роженицам в разных возрастных группах и учет вероятных осложнений беременности, родов и послеродового периода являются одной из основных задач современного акушерства в рамках программы «Акушерство-2030».

Цель — выявить и провести сравнительный анализ особенностей течения беременности и родов у женщин в разных возрастных группах.

Материалы и методы. В ходе исследования проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов 400 женщин Свердловской области в возрасте от 16 до 49 лет. Женщины поделены на 4 группы (каждая по 100 человек). Проведен сравнительный анализ выявленных осложнений беременности и родов у женщин выделенных групп.

Результаты и обсуждение. Установлена связь отдельных осложнений с возрастом пациенток, и предложены механизмы развития патологических процессов с учетом возрастных изменений органов и систем. Наблюдается рост случаев кесарева сечения прямо пропорционально возрасту женщин. В группе лиц менее 20 лет преобладают обострения патологий почек во время беременности, а также травмы половых путей в родах. В группах пациенток от 30 лет доминируют гестационные сахарный диабет и артериальная гипертензия, а роды чаще протекают с развитием объемных кровотечений. Среди женщин 21–30 лет наблюдается меньшая доля осложнений — это указывает на то, что такой возраст является наиболее благоприятным для беременности и родов.

Заключение. У женщин в возрасте от 21 до 30 лет период беременности и процесс родов сопровождается наименьшим количеством осложнений. Осложнения, характерные для беременных младше 20 и старше 30 лет, имеют ряд отличий.

Ключевые слова: возраст, осложнения родов, осложнения беременности, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, разрыв промежности

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Екатеринбургского клинического перинатального центра за помощь в проведении исследования.

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 21 февраля 2025 г.), проведено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации. У всех пациентов, вошедших в исследование, получено информированное согласие на участие в нем и публикацию его результатов в обезличенной форме.

Для цитирования: Особенности течения беременности и родов у женщин в разных возрастных группах / Е. А. Росюк, О. В. Плетникова, Ю. Д. Ошкокова, А. Е. Мищенко // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 67–77. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.67>. EDN: <https://elibrary.ru/MKCRGD>.

Features of the Course of Pregnancy and Childbirth in Women of Different Age Groups

Elena A. Rosyuk^{1,2}, Oksana V. Pletnikova^{1✉}, Yulia D. Oshkokova¹, Anastasia E. Mishchenko¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia

✉ pletnikova_o02@mail.ru

Abstract

Introduction. Improving the medical care for parturients in different age groups, taking into account complications of pregnancy, childbirth and postpartum period is one of the main tasks of modern obstetrics within the framework of the “Midwifery 2030” program.

The aim of study is to identify and conduct a comparative analysis of the course's features of pregnancy and childbirth in different age groups of women.

Materials and methods. The retrospective analysis of 400 women's histories of the Sverdlovsk Region aged 16–49 years was conducted. The women were divided into 4 groups. The work included a comparative analysis of the following identified: 10 pregnancy, 9 childbirth complications and 6 additional parameters.

Results and discussion. A direct connection between specific complications and the patient's age was established, mechanisms for the development of pathological processes were proposed taking into account age-related changes. There is an increase in the incidence of cesarean sections in the direct proportion to the patient's age. Under 20 years, exacerbations of kidney pathologies during pregnancy, injuries of the genital tract during childbirth, predominate. Over 30 years, gestational diabetes mellitus and arterial hypertension predominate, childbirth often occurs with the development of bleeding. The age of 21–30 years is accompanied by lower percentage of complications and is the most favorable for pregnancy and childbirth.

Conclusion. The pregnancy and the childbirth at 20–30 years old is accompanied by the least number of complications. Complications typical for pregnant under 20 and over 30 years of age have a number of significant differences.

Keywords: age, complications of childbirth, complications of pregnancy, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, perineal rupture

Acknowledgments. The authors would like to thank the staff of the Ekaterinburg Clinical Perinatal Center for their assistance in conducting the study.

Conflict 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. 5 dated 21 February 2025) and was conducted in accordance with the standards of the Declaration of Helsinki. Informed consent to participate in the study and the publication of its results was obtained from all patients included in the study.

For citation: Rosyuk EA, Pletnikova OV, Oshkokova YuD, Mishchenko AE. Features of the course of pregnancy and childbirth in women of different age groups. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):67–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.67>. EDN: <https://elibrary.ru/MKCRGD>.

© Росюк Е. А., Плетникова О. В., Ошкокова Ю. Д., Мищенко А. Е., 2025

© Rosyuk E. A., Pletnikova O. V., Oshkokova Yu. D., Mishchenko A. E., 2025

Введение

Современная медицина добилась прогресса в области акушерства, но до сих пор встречается немало осложнений, возникающих во время беременности и в процессе родов, которые часто связывают с возрастом роженицы [1, 2]. Например, В. Е. Радзинский и др. (2019) отмечают рост числа осложнений при беременности до 18 лет. С медицинской точки зре-

ния проблема заключается в недостаточном развитии организма девочки: несовершенном остеогенезе костей таза, нерегулярном менструальном цикле, слабости мышц тазового дна и гормональной перестройке организма [3]. В работе С. В. Барина и др. (2016) на основании анализа 220 обменных карт выявлены отличия течения беременности и родов в группах юных, благоприятного и позднего репродуктивного возрастов женщин [4]. В исследовании Х. Хохлер и др. (англ. H. Hochler et al; 2023) доказывается наличие связи между увеличивающимся возрастом матери и применением кесарева сечения, частоты осложнений у роженицы и новорожденного. Среди пациенток 25–30 лет показатель частоты кесарева сечения составляет 6,7 % от всех родов; 31–42 лет — 13,5–19,9 %; 43 лет и старше — 20,0 % [5].

Существует ряд других исследований, в которых не обнаружено влияние возраста беременной на осложнения в родах. Так, в работе Е. В. Апарациной и др. (2004), проведенной на основе анализа 408 историй, не определены статистически значимые различия между осложнениями у совершеннолетних и несовершеннолетних [6].

Гипотеза о наличии взаимосвязи возраста роженицы и возникающих осложнений в родах требует от акушерско-гинекологической службы тщательного анализа течения беременности и хода родов, а от медицинских специалистов — быть готовыми оперативно реагировать на развитие экстренных состояний.

Цель работы — выявить и провести сравнительный анализ особенностей течения беременности и родов у женщин в разных возрастных группах.

Материалы и методы

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ истории беременности и родов 400 женщин Свердловской области в возрасте от 16 до 49 лет, рожавших в Екатеринбургском клиническом перинатальном центре, за 2022 г. Сформировано 4 группы: 1 — родильницы до 20 лет включительно ($n = 100$); 2 — 21–30 лет ($n = 100$); 3 — 31–40 лет ($n = 100$); 4 — от 41 года и старше ($n = 100$).

Такое деление стало возможным в связи с тем, что в современном мире возраст вступления в брак и рождения первого ребенка неуклонно растет [7]. Группа юных беременных расширена до 20 лет, т.к. доля таких рожениц уменьшается ежегодно. Одновременно наблюдается тенденция к увеличению первобеременных в возрасте 31–40 лет и родов после 40 лет, прослеживается связь с социальным аспектом жизни. К 30 годам женщина реализует себя в карьере, выходит замуж и готовится к рождению ребенка, забывая о том, что функциональные способности организма снижаются, а репродуктивная система стареет. Беременность в возрасте 21–30 лет считается наиболее благоприятной в совокупности социальных норм и здоровья женщины [8].

Ретроспективный анализ позволил выделить часто встречающиеся осложнения в процессе беременности и родов: 10 осложнений беременности, 9 осложнений родов у женщин ранее выделенных групп и 6 дополнительных параметров, являющихся индикаторами выявленных осложнений.

К осложнениям беременности отнесены гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсия, обострение патологий почек, холестатический гепатоз беременных, отслойка плаценты, хориоамнионит, вульвовагинит, нарушения маточно-плацентарного кровообращения (МПК), симфизит.

К осложнениям родов со стороны матери отнесены кровотечение, развитие анемии, преждевременное и раннее излитие околоплодных вод (ПИОВ и РИОВ), разрыв шейки мат-

ки, промежности, влагалища, патологический прелиминарный период, первичная слабость и дискоординация родовой деятельности.

Дополнительно определены следующие параметры: частота использования экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), родоразрешений путем кесарева сечения, наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА), средний срок родов, длительность безводного периода, объем кровопотери в родах.

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech 3.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с помощью средних арифметических величин (*англ.* mean, M) и стандартных отклонений (*англ.* standard deviation, SD), границ 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ). Сравнение номинальных данных проведено при помощи точного критерия Фишера, различия статистически значимы при $p < 0,050$.

Результаты

В исследовании обнаружена зависимость таких осложнений беременности, как ГСД и ГАГ, от возраста: чем старше женщина, тем чаще они встречались. Наибольшие показатели развития патологий почек и преэклампсии определены в группах женщин до 20 лет и от 41 года. Наиболее грозным осложнением в группе пациенток 21–30 лет являлось нарушение МПК. Другие осложнения четкой зависимости от возраста не имели (табл. 1).

Таблица 1

Структура осложнений беременности в группах наблюдения, абс. (отн.)

Осложнение	Группа 1 (n = 100)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 100)	Группа 4 (n = 100)	p	
ГСД	12 (12)	18 (18)	29 (29)	31 (31)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} = 0,001$ $p_{1:4} = 0,0008$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
ГАГ	5 (5)	7 (7)	14 (14)	16 (16)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} < 0,0001$	$p_{2:3} = 0,002$ $p_{2:4} = 0,0004$ $p_{3:4} > 0,050$
Патология почек	33 (33)	14 (14)	16 (16)	23 (23)	$p_{1:2} = 0,002$ $p_{1:3} = 0,010$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Нарушение МПК	2 (2)	14 (14)	7 (7)	9 (9)	$p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,0001$ $p_{1:4} < 0,0001$	$p_{2:3} = 0,002$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Преэклампсия	7 (7)	5 (5)	2 (2)	10 (10)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} < 0,0001$ $p_{2:4} = 0,001$ $p_{3:4} < 0,001$
Вульвовагинит	1 (1)	4 (4)	6 (6)	1 (1)	$p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} < 0,001$
Симфизит	1 (1)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	$p_{1:2} = 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$

Окончание табл. 1

Осложнение	Группа 1 (n = 100)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 100)	Группа 4 (n = 100)	p	
Холестатический гепатоз	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} = 0,0006$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Отслойка плаценты	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Хориоамнионит	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} = 0,0005$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$

Видно, что ПИОВ и РИОВ сопоставимы во всех исследуемых группах. Риск развития кровотечения в родах возрастал начиная с 31 года и держался на высоком уровне (16 % и 14 %), тогда как частота анемии после кровотечения максимального уровня достигала у женщин группы 1 40 %. Разрыв промежности имел следующую зависимость: чем младше роженица, тем чаще возникали разрывы (группа 1 — 35 %; группа 4 — 9 %). Однако разрыв влагалища и шейки матки был наиболее специфичен для рожениц группы 2. Статистически значимой являлась частота развития первичной слабости родовой деятельности и патологического прелиминарного периода у юных рожениц из группы 1 по сравнению с пациентками групп 2, 3 и 4. Дискоординация родовой деятельности четкой зависимости от возраста не имела (табл. 2).

Таблица 2

Структура осложнений родов в группах наблюдения, абс. (отн.)

Осложнение	Группа 1 (n = 100)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 100)	Группа 4 (n = 100)	p	
ПИОВ и РИОВ	44 (44)	41 (41)	42 (42)	43 (43)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Анемия после кровопотери	40 (40)	31 (31)	29 (29)	33 (33)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Разрыв промежности	35 (35)	30 (30)	17 (17)	9 (9)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} < 0,001$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} > 0,050$
Разрыв влагалища	12 (12)	16 (16)	7 (7)	3 (3)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} < 0,001$
Разрыв шейки матки	6 (6)	10 (10)	7 (7)	3 (3)	$p_{1:2} = 0,030$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} = 0,0008$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} < 0,001$
Кровотечение	5 (5)	4 (4)	16 (16)	14 (14)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} < 0,001$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} > 0,050$

Окончание табл. 2

Осложнение	Группа 1 (n = 100)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 100)	Группа 4 (n = 100)	p	
Первичная слабость родовой деятельности	7 (7)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	$p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} = 0,0007$ $p_{3:4} < 0,001$
Патологический пре- лиминарный период	4 (4)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	$p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Дискоординация ро- довой деятельности	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$

Наблюдается зависимость частоты проведения ЭКО от возраста: чем старше женщина, тем чаще использовался метод оплодотворения (группа 4 — 15%; группа 3 — 10%; группа 2 — 2%). Соответственно, доля естественного зачатия уменьшалась при увеличении возраста женщины. Частоты ОАГА и кесарева сечения, как и ЭКО, имеют прямую зависимость от возраста: чем старше пациентка, тем выше процент абдоминальных родов (группа 4 — 57%; группа 1 — 28%). Средний срок родов во всех группах сопоставим в рамках доношенной беременности. Максимальные значения безводного периода у беременных группы 1 — $M \pm SD = (368 \pm 426)$ мин. Самый большой объем кровопотери в родах встречался у пациенток групп 3 и 4 (табл. 3).

Таблица 3

Показатели беременности и родов в группах наблюдения

Осложнение	Группа 1 (n = 100)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 100)	Группа 4 (n = 100)	p	
ЭКО (абс. (отн.))	0 (0)	2 (2)	10 (10)	15 (15)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} < 0,001$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} > 0,050$
Кесарево сечение (абс. (отн.))	28 (28)	33 (33)	52 (52)	57 (57)	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
ОАГА (абс. (отн.))	15 (15)	38 (38)	71 (71)	84 (84)	$p_{1:2} = 0,003$ $p_{1:3} > 0,050$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} = 0,040$ $p_{2:4} = 0,006$ $p_{3:4} > 0,050$
Срок родов, нед. ($M \pm SD$)	39,4 $\pm$ 1,8	39,4 $\pm$ 1,8	39,1 $\pm$ 1,4	38,9 $\pm$ 1,2	$p_{1:2} = 0,003$ $p_{1:3} = 0,004$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} > 0,050$ $p_{3:4} > 0,050$
Безводный период, мин. ($M \pm SD$)	368 $\pm$ 426	277 $\pm$ 246	235 $\pm$ 203	296 $\pm$ 410	$p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} > 0,050$	$p_{2:3} > 0,050$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} < 0,001$
Кровопотеря, мл ($M \pm SD$)	353 $\pm$ 138	347 $\pm$ 177	379 $\pm$ 196	356 $\pm$ 151	$p_{1:2} > 0,050$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{1:4} < 0,001$	$p_{2:3} < 0,001$ $p_{2:4} < 0,001$ $p_{3:4} > 0,050$

Обсуждение

Важными факторами развития осложнений при беременности и родах у женщин до 18 лет являются психоэмоциональная нестабильность, низкий социально-экономический статус, недостаточный дородовый уход [9]. Ю.Т. Антонова и др. отмечают низкий процент осложнений беременности у женщин до 20 лет по сравнению с более старшей категорией пациенток.

Низкая частота развития ГАГ, ГСД и преэклампсии у женщин до 20 лет подтверждается работами, где доказана прямая корреляционная связь между юным возрастом и отсутствием ОАГА [10].

Большая распространенность патологии почек при беременности до 20 лет может быть связана с их активным развитием в период до 18 лет, полностью морфогенез почечного аппарата завершается к 22 годам [11–13]. Есть данные о том, что в этом периоде увеличена реактивность осморегулирующей и натрийуретической функций почек, а наступление беременности приводит к еще большей активности несовершенного почечного аппарата [11–13].

Разрывы шейки матки, влагалища и промежности, вероятнее всего, развиваются в связи с неукрепленными мышцами промежности, узким тазом и неподготовленным молодым организмом девушки в целом [5]. Х. Хохлер и др. подтвердили высокую долю этих осложнений у пациенток до 20 лет (35 %) и статистически незначимую частоту встречаемости у женщин старше 40 лет (не более 9 %).

По данным В.Н. Архангельского и др. (2020), группа беременных в возрасте 21–30 лет имеет наименьшее число осложнений беременности и родов. В этом возрастном промежутке наблюдаются наиболее высокие фертильность и количество качественных яйцеклеток. Такой исход может быть взаимосвязан с наиболее здоровым состоянием репродуктивной системы, а также финансовой и социальной стабильностью, моральной готовностью к материнству [7]. В настоящем исследовании подтверждается низкая частота таких осложнений, как ГАГ, ГСД, заболевания почек и кровотечения, в раннем послеродовом периоде у беременных 21–30 лет, однако статистически значимо чаще встречаются нарушение МПК и разрывы мягких тканей в родах. Последнее осложнение связано с высокой частотой естественных родов, т. к. у женщин старше 40 лет разрывы встречались редко в связи с высокой долей кесарева сечения, а при сравнении женщин до 20 лет и пациенток 21–30 лет статистически значимых различий не получено.

В настоящее время заметна тенденция к повышению детородного возраста первородящих и повторнородящих женщин, что отрицательно сказывается на их здоровье и будущего поколения [14]. Исследование Л.Д. Белоцерковцевой и др. показало, что у женщин старше 30 лет резко возрастает число показаний для абдоминального родоразрешения. Такая тенденция описана во многих исследованиях [2, 15, 16]. В группе женщин 31–40 лет доля кесарева сечения составляет 52 % (52/100) и начинает превалировать над естественными родами; старше 40 лет — 57 % (57/100). Данные литературы показывают, что вероятность прерывания беременности после 35–37 лет в 4–7 раз больше, чем среди женщин 21–30 лет в связи с повышенным риском развития осложнений. Увеличение числа последних сопряжено с ростом случаев ОАГА, хронических заболеваний и истощением резервов организма перед менопаузой¹.

¹ Бадретдинова Ф. Ф., Ганиева Т. В. Особенности антенатального развития и ранней адаптации новорожденных, родившихся у «возрастных мам» // Тезисы IX Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» : 16–18 февр. 2023 г. Санкт-Петербург. М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2023. С. 56–57. EDN: <https://www.elibrary.ru/LKLXTU>.

К распространенным осложнениям старших возрастных групп относят ГСД. Одними из предрасполагающих факторов являются ожирение и возраст старше 30 лет. Результаты настоящего исследования показали, что женщины с избыточной массой тела до 40 лет составили 13 % (13/100) (4 % с недостаточной), старше 40–14 % (14/100) (3 % с недостаточной). С возрастом в тканях поджелудочной железы снижаются функции β -клеток и развивается инсулинорезистентность, которая увеличивается при беременности под воздействием гормонов: эстрогена, прогестерона, плацентарного лактогена, плацентарного гормона роста, лептина, кортизола. При беременности такие изменения компенсируются пролиферацией β -клеток. Однако с возрастом возможности железы снижаются [17].

Снижение эндокринной функции поджелудочной железы взаимосвязано с увеличением показателей распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа, что дополнительно является фактором риска развития ГСД [18]. Увеличение частоты ГСД и инсулинорезистентность могут быть вызваны возрастными изменениями рецепторов инсулина: аномалиями в количестве, уровне связывания с лигандами, активацией киназ инсулиновых рецепторов [19]. ГСД приводит к увеличению рисков возникновения преэклампсии и ГАГ в связи с развитием метаболических нарушений [20].

Одним из лидирующих осложнений у женщин старше 30 лет является ГАГ. Подобные результаты прослеживаются в ряде исследований [2, 14]. Причиной является не только процесс атеросклероза и дисфункции эндотелия, но и угасание функции яичников. У женщин с эстрогенным дефицитом снижается скорость кровотока, в сосудах более выражен атеросклероз [21]. Эти изменения связаны с утратой протективного влияния эстрогенов на сосудистую стенку и активацию процессов пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, синтеза коллагена и эластина, экспрессии адгезивных молекул, что усугубляет процессы фиброзирования сосудистой стенки¹.

Увеличение частоты преэклампсии наиболее выражено в возрасте старше 40 лет, что также может объясняться дефицитом женских половых гормонов. С утратой защитного влияния эстрадиола на сосудистую стенку и последующим увеличением концентрации ренина, повышением ангиотензина 1 и 2 и альдостерона, происходит увеличение проницаемости сосудистой стенки, канальцевой реабсорбции ионов натрия, содержания внеклеточной жидкости, что в свою очередь выражается появлением отеков².

Увеличение патологий почек в этой же группе связано с возрастными изменениями структуры почек. Происходят инволюционные изменения, уменьшение фильтрационной поверхности, снижение количества функционирующей ткани и замещение ее соединительной [22]. Недостаточная способность почек в выведении ионов натрия ведет к увеличению риска преэклампсии и ГАГ.

Помимо состояния почек на давление влияет ренин-ангиотензин-альдостероновая система. При беременности происходит увеличение уровня альдостерона и ренина, вызывая повышение объема плазмы [23].

Рост случаев развития ГАГ и преэклампсии также можно объяснить высокой долей женщин с ОАГА. У таких беременных и рожениц плацента накапливает кластеры неправильно свернутого белка, что может способствовать развитию заболевания [24].

¹ Николаенко О. В. Артериальная гипертензия у женщин в позднем репродуктивном периоде: вклад эстрогенного дефицита в развитие кардиоваскулярных и вегетативных нарушений : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. 27 с.

² Хлестова Г.В. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки ренин-ангиотензиновой и вазопрессинавапориновой систем : дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 137 с.

Доминирующими осложнениями родов начиная с 30 лет являются ПИОВ и РИОВ. Из-за естественного старения репродуктивной системы возрастает частота ЭКО: до 20 лет — 0 % (0/100); 21–30 лет — 2 % (2/100); 31–40 лет — 10 % (10/100); от 40 лет — 15 % (15/100). Статистически значимое различие в частоте признака начинается с 31 года, а в группе женщин от 41 года продолжает находиться на высоком уровне. Таким образом, ПИОВ и РИОВ часто осложняют беременность, наступившую с помощью методов искусственного оплодотворения, и выявляются с увеличением возраста женщины [25].

В 16 % (16/100) и 14 % (14/100) случаев женщины старше 30 лет подвергались обильному послеродовому кровотечению с дальнейшим развитием анемии в 29 % (29/100) и 33 % (33/100) соответственно. Причины увеличенной потери крови заключаются в увеличении частоты кесарева сечения и, соответственно, кровопотери [26].

Заключение

Репродуктивный возраст женщины длится от 15 до 49 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения [10, 13, 16], при этом в разных возрастных группах имеются свои особенности течения беременности и родов. У беременных до 20 лет акушеры могут столкнуться с высокой частотой патологии почек, а в родах высока вероятность разрывов промежности, влагалища и матки, первичной слабости родовой деятельности. У беременных в возрасте 21–30 лет число осложнений при беременности и в родах минимально (за исключением нарушения МПК, встречается в 14 % случаев). У пациенток от 31 до 40 лет отмечается самый большой объем кровопотери в родах. ГСД и ГАГ, а также кровотечение в родах развиваются преимущественно у пациенток старше 31 года в связи с высокой долей ОАГА и кесарева сечения. Знание этих особенностей позволит акушер-гинекологу выбрать правильную тактику ведения беременности и родов в зависимости от ее возраста.

Список источников | References

1. Laryusheva TM, Baranov AN, Istomina NG, Sizyukhina NN, Revako PP. Distinctive features of obstetric and perinatal complications in young women 13–18 years old in comparison with women 20–25 years old. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017;(6):91–101. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZWBJII>.
2. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):343. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1984-x>.
3. Radzinsky VE, Khamoshina MB, Chakchurina IA, Orazmuradova AA. Obstetrical and perinatal complications in young primiparas. *Doctor.Ru. Obstetrics and Perinatology*. 2019;(7):6–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11>.
4. Barinov SV, Shamina IV, Tirskeya YuI, Ralko VV, Dudkova GV, Frickel EA, et al. Age-related issues of pregnancy and birth outcomes. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(2):18–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WNZGIZ>.
5. Hochler H, Lipschuetz M, Suissa-Cohen Y, Weiss A, Sela HY, Yagel S, et al. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcomes: A retrospective multicenter study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(17):5696. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12175696>.
6. Aparcina EV, Protopopova NV, Naranzezeg B. Distinctive features and outcomes of pregnancy among adolescent. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2004;(2 Pt 1):17–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HTKXGJ>.
7. Arkhangelskiy VN, Kalachikova ON. Maternal age at first birth: Dynamics, regional differences, determination. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2020;13(5):200–217. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15838/esc.2020.5.71.12>.
8. Khudoyarova D, Babaeva S, Shopulotova Z. Pregnancy and age. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;4(7):91–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13219012>.

9. Antonova YuT, Shamaeva VS, Sleptsova AD. Problems of early (teenage) pregnancy. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023;6(3):74–77. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/DZRYBX>.
10. Eliner Y, Gulersen M, Kasar A, Lenchner E, Grünebaum A, Chervenak FA, et al. Maternal and neonatal complications in teen pregnancies: A comprehensive study of 661,062 patients. *The Journal of Adolescent Health*. 2022;70(6):922–927. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.12.014>.
11. Aizman RI. Renal function and water and salt metabolism development in ontogeny. *New Research*. 2009; 3(20):108–120. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OKMESL>.
12. Fang L, Shen B, Zhang H, Yin N, Cai J, Zhang J, et al. Clinical features and prognosis of pregnancy-related renal damage and pregnancy after chronic kidney disease. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(1):619. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05941-7>.
13. Mikhailin ES. Pregnancy, childbirth and the postpartum period in minors. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021;17(4):51–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-51-64>.
14. Belotserkovtseva LD, Ivannikov SE, Borisova TD. Influence of maternal age on the course and outcomes of pregnancy at the first birth (single-center study). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21(4):48–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104148>.
15. Serova OF, Sedaya LV, Shutikova NV. Pregnancy outcomes in women of later reproductive age. *Doctor.Ru. Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(1):12–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-1-12-15>.
16. Herstad L, Klungsøyr K, Skjærven R, Tanbo T, Forsén L, Åbyholm T, et al. Elective cesarean section or not? Maternal age and risk of adverse outcomes at term: A population-based registry study of low-risk primiparous women. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16:230. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1028-3>.
17. Demidova TYu, Ushanova FO. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. *RMJ. Medical Review*. 2019;10(II):86–91. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/BEYIVL>.
18. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: A global perspective. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0699-x>.
19. Fulop T, Larbi A, Douziech N. Insulin receptor and ageing. *Pathologie et Biologie*. 2003;51(10):574–580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2003.09.007>.
20. Simonenko VB, Goryutsky VN, Dulin PA. The role of insulin resistance in pathogenesis of arterial hypertension. *Clinical Medicine*. 2014;92(9):27–33. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SNNHHIV>.
21. Khabibulina MM. Comparison of structural and geometric changes of the left heart, systolic and diastolic functions in women with hypertension in late fertile period and menopause. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2009;2(2):75–78. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OZBXKB>.
22. Denisova TP, Lipatova TE, Chernenkov YuV, Nazarov MI. The senile kidney. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(1):46–49. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TWKFXF>.
23. Bebyakova NA, Levitsky SN, Shabalina IA, Komandresova TM, Kudryavtsev AV. Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging. *Human Ecology*. 2023;30(8):571–587. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>.
24. Buhimschi IA, Nayeri UA, Zhao G, Shook LL, Pensalfini A, Funai EF, et al. Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia. *Science Translational Medicine*. 2014; 6(245):245ra92. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008808>.
25. Lin D, Li P, Fan D, Chen G, Wu S, Ye S, et al. Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamnionic twin pregnancies: A seven-year retrospective cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(1):162–169. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13981>.
26. Mitts MD, Belfort MA, Clark SL. The impact of indication for cesarean on blood loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024;232(5):478.e1–478.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.09.116>.

Информация об авторах

Елена Александровна Росюк — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; акушер-гинеколог консультативно-диагностической поликлиники, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenakdc@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>

Оксана Викторовна Плетникова — студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: pletnikova_o02@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8775-6215>

Юлия Дмитриевна Ошкокова — студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: juliaoshkokova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5437-6084>

Анастасия Евгеньевна Мищенко — студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: moon2002-14@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4353-3213>

Information about the authors

Elena A. Rosyuk — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Consultative and Diagnostic Polyclinic, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenakdc@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>

Oksana V. Pletnikova — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: pletnikova_o02@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8775-6215>

Yulia D. Oshkokova — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: juliaoshkokova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5437-6084>

Anastasia E. Mishchenko — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: moon2002-14@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4353-3213>

Рукопись получена: 26 февраля 2025. Одобрена после рецензирования: 19 мая 2025. Принята к публикации: 16 июля 2025.

Received: 26 February 2025. Revised: 19 May 2025. Accepted: 16 July 2025.

УДК 616.717.7

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.78>

<https://elibrary.ru/MLZQKJ>



Эффективность противорубцовой терапии в реабилитации детей, перенесших оперативное лечение переломов кисти

Иван Иванович Гордиенко^{1,2✉}, Анастасия Евгеньевна Слукина¹, Данила Леонидович Зорников¹, Дарья Андреевна Пятыгина¹, Наталья Александровна Цап^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Аннотация

Введение. Переломы кисти у детей в ряде случаев требуют хирургического лечения, в т. ч. с применением методики открытой репозиции, что сопряжено с риском формирования послеоперационных рубцов. Функциональный и эстетический исход лечения во многом зависят от этапа послеоперационной реабилитации.

Цель — обосновать целесообразность проведения противорубцовой терапии с применением геля, содержащего гепарин, гепарин и аллантоин, в составе комплексной реабилитации детей после оперативного лечения переломов кисти.

Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное исследование включено 28 детей в возрасте от 5 до 17 лет, перенесших открытую репозицию и остеосинтез переломов костей кисти. Пациенты разделены на 2 группы: основную ($n = 15$) — с включением в реабилитацию местной противорубцовой терапии гелем, содержащим гепарин, гепарин и аллантоин, в течение 6 мес.; контрольную ($n = 13$) — без включения специфической терапии рубца. Оценка результатов лечения проводилась по Манчестерской шкале рубцов (MSS) через 6 нед., 3 и 6 мес. после начала терапии.

Результаты. В основной группе отмечена положительная динамика по всем характеристикам рубца, статистически значимые изменения зафиксированы по натяжению тканей — ($1,20 \pm 0,68$) балла на 6-й нед. наблюдения до ($0,53 \pm 0,52$) балла через 6 мес. ($p = 0,009$). Различия между основной и контрольной группами достигли статистической значимости спустя 6 мес. по рельефу ($0,60$ против $1,00$; $p = 0,038$) и натяжению тканей ($0,53$ против $1,31$; $p = 0,001$). Различия суммарной оценки по шкале MSS между группами также достигли статистической значимости спустя 6 мес. ($3,93$ против $5,62$; $p = 0,007$).

Заключение. Применение геля, содержащего гепарин, гепарин и аллантоин, способствует снижению выраженности рубцовых изменений по ряду параметров, что позволяет рекомендовать этот препарат для включения в стандарты комплексной реабилитации детей, перенесших оперативное лечение переломов кисти.

Ключевые слова: перелом, кисть, гипертрофический рубец, реабилитация, дети

Благодарности. Авторы выражают благодарность отделениям травматологии и ортопедии № 1 и 2 Детской городской клинической больницы № 9 (Екатеринбург) за помощь в проведении исследования.

Конфликт интересов. Н. А. Цап — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала», не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2013), одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 19 апреля 2024 г.). От всех законных представителей пациентов получено добровольное информированное согласие на включение в исследование, обработку данных, публикацию результатов в обезличенной форме.

Для цитирования: Эффективность противорубцовой терапии в реабилитации детей, перенесших оперативное лечение переломов кисти / И. И. Гордиенко, А. Е. Слукина, Д. Л. Зорников [и др.] // Уральский ме-

дицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 78–89. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.78>. EDN: <https://elibrary.ru/MLZQKJ>.

Effectiveness of Anti-scar Therapy in the Rehabilitation of Children Following Surgical Treatment of Hand Fractures

Ivan I. Gordienko^{1,2✉}, Anastasia E. Slukina¹, Danila L. Zornikov¹, Daria A. Pyatygina¹, Natalia A. Tsap^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Abstract

Introduction. In certain cases, pediatric hand fractures may require surgical intervention, including open reduction, which is associated with an elevated risk of postoperative scar formation.

The aim of the study is to substantiate the feasibility of incorporating anti-scar therapy with a gel containing cepalin, heparin, and allantoin into the comprehensive rehabilitation of pediatric patients following surgical treatment of hand fractures.

Materials and methods. The prospective non-randomized study included 28 pediatric patients aged 5 to 17 years who underwent open reduction and fixation for hand fractures. The participants were divided into two groups: the main group ($n = 15$) received topical scar therapy with a gel containing cepalin, heparin, and allantoin for a period of 6 months, while the control group ($n = 13$) underwent standard rehabilitation without any targeted scar treatment. The condition of postoperative scars was assessed using the Manchester Scar Scale (MSS) at 6 weeks, 3 months, and 6 months postoperatively.

Results. In the main group, positive dynamics were observed across all scar characteristics, with statistically significant changes recorded for the “tissue tension” parameter — from (1.20 ± 0.68) points at week 6 of follow-up to (0.53 ± 0.52) points after 6 months ($p = 0.009$). Differences between the main and control groups reached statistical significance at the 6-month mark for the parameters “surface relief” (0.60 vs. 1.00 ; $p = 0.038$) and “tissue tension” (0.53 vs. 1.31 ; $p = 0.001$). The difference in the total MSS score between the groups also reached statistical significance after 6 months (3.93 vs. 5.62 ; $p = 0.007$).

Conclusion. The application of a gel containing cepalin, heparin, and allantoin is associated with a reduction in scar-related changes across multiple parameters, thereby supporting its integration into comprehensive rehabilitation protocols for pediatric patients following surgical treatment of hand fractures.

Keywords: bone fracture, hand, hypertrophic scar, rehabilitation, children

Acknowledgments. The authors would like to thank the Departments of Traumatology and Orthopedics No. 1 and 2 at the Children's City Clinical Hospital No. 9 (Ekaterinburg) for their assistance with conducting the study.

Conflict of interest. Natalia A. Tsap is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the standards of the Declaration of Helsinki (2013) and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 4 dated 19 April 2024). Voluntary informed consent was obtained from all legal representatives of the patients to participate in the study, process the data and publish the results anonymously.

For citation: Gordienko II, Slukina AE, Zornikov DL, Pyatygina DA, Tsap NA. Effectiveness of anti-scar therapy in the rehabilitation of children following surgical treatment of hand fractures. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(4):78–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.78>. EDN: <https://elibrary.ru/MLZQKJ>.

Введение

Переломы костей кисти являются распространенными травмами в детском возрасте и составляют до 19 % от всех скелетных повреждений [1]. Большинство переломов в области кисти у детей может быть успешно вылечено консервативно (с помощью гипсовой иммобилизации или ортезирования), однако 2,3–10,2 % таких травм требуют оперативного вмешательства [2–4].

Несмотря на активное внедрение малоинвазивных чрескожных методов лечения переломов, открытая репозиция сохраняет свое значение в детской травматологии [3, 4]. Этот способ обеспечивает прямую визуализацию костных отломков и позволяет достичь анатомического сопоставления даже при сложных внутрисуставных и оскольчатых переломах, а также переломах со значительным смещением (более 10°) [3–5]. В то же время выполнение хирургического доступа непосредственно над областью перелома может привести к ряду осложнений, включая инфицирование раны, развитие послеоперационных контрактур, формирование гипертрофических или келоидных рубцов, нарушение подвижности сухожилий [6, 7].

Функциональный и эстетический результаты хирургического лечения во многом зависят от этапа послеоперационной реабилитации [8, 9]. Несмотря на признанную необходимость раннего начала комплексных восстановительных мероприятий, на сегодня отсутствуют стандартизированные подходы к организации реабилитационного процесса у детей с переломами костей кисти [8, 10].

Немаловажным компонентом реабилитации является противорубцовая терапия [11, 12]. Гипертрофические и келоидные рубцы в зоне хирургического вмешательства не только ограничивают подвижность суставов, способствуя развитию контрактур, но также являются косметическим дефектом, что может оказывать влияние на психоэмоциональное состояние и социальную адаптацию ребенка [12, 13].

Одним из доступных и клинически апробированных средств местной противорубцовой терапии является препарат — гель «Контрактубекс» (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия). Он содержит цепалин (экстракт лука), гепарин и аллантоин, которые способствуют уменьшению воспаления, подавлению пролиферации фибробластов и повышению эластичности рубцовой ткани, что позволяет рассматривать применение геля как потенциально эффективный компонент комплексной реабилитации детей после операций на кисти [11].

Цель работы — обосновать целесообразность проведения противорубцовой терапии гелем, содержащим цепалин, гепарин и аллантоин, в составе комплексной реабилитации детей, перенесших оперативное лечение переломов в области кисти.

Материалы и методы

Информация о пациентах

В 2021–2024 гг. на базе травматологических отделений № 1 и 2 Детской городской клинической больницы № 9 (Екатеринбург) проведено проспективное нерандомизированное исследование пациентов детского возраста с переломами костей кисти со смещением, которым проведено оперативное лечение с применением методики открытой репозиции. Из выборки исключены пациенты с открытыми переломами, травматическими дефектами мягких тканей, застарелыми травмами, сопутствующими повреждениями сухожилий. Таким образом, группу исследования изначально составили 37 детей, из которых 9 (24,32 %) исключены по причине неявки на контрольные осмотры. К завершению исследования получены данные от 28/37 пациентов (75,68 %).

В выборку вошли дети в возрасте от 5 до 17 лет (возраст — $(12,75 \pm 2,48)$ лет¹): мальчики — 22/28 (78,57 %); девочки — 6/28 (21,43 %). По локализации повреждений преобладали переломы проксимальных, средних и дистальных фаланг — 11/28 (39,29 %), 10/28 (35,71 %) и 5/28 (17,86 %); реже наблюдались переломы пястных костей — 2/28 (7,14 %). Травмы правой кисти встречались незначительно чаще, чем левой, — 16/28 (57,14 %) против 12/28 (42,86 %).

Пациенты разделены на 2 группы. В основную группу включено 15/28 (53,57 %) детей, прошедших программу реабилитации с применением противорубцовой терапии препаратом «Контрактубекс». Контрольную группу составили 13/28 (46,43 %) детей, которые не получали противорубцовую терапию в послеоперационном периоде. Распределение пациентов в группы проводилось нерандомизированно, назначение препарата производилось по решению лечащего врача с учетом предпочтений родителей пациента.

Отсутствие статистически значимых различий по основным количественным (возраст, койко-день) и категориальным (пол, пораженная кисть, локализация перелома) показателям подтверждает сопоставимость исследуемых групп (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп			
Показатель	Основная группа ($n = 15$)	Контрольная группа ($n = 13$)	p
Количественные показатели, $M \pm SD$			
Возраст, лет	$12,73 \pm 3,33$	$12,77 \pm 3,06$	0,977
Койко-день, дней	$5,20 \pm 1,15$	$5,38 \pm 1,26$	0,688
Категориальные показатели, абс. (отн.)			
Пол ребенка:			
девочки	4 (26,67)	2 (15,38)	0,655
мальчики	11 (73,33)	11 (84,62)	
Кисть:			
левая кисть	5 (33,33)	7 (53,85)	0,445
правая кисть	10 (66,67)	6 (46,15)	
Локализация перелома:			
пястная кость	2 (13,33)	0 (0)	0,114
проксимальная фаланга	8 (53,33)	3 (23,08)	
средняя фаланга	3 (20,00)	7 (53,85)	
дистальная фаланга	2 (13,33)	3 (23,08)	

Примечание: для количественных показателей уровень значимости определен по t -критерию Стьюдента; качественных — точному критерию Фишера и χ^2 -критерию Пирсона (для многопольных таблиц).

Описание медицинского вмешательства

Хирургическое лечение в объеме открытой репозиции и остеосинтеза костных отломков осуществлялось отсрочено (после предоперационной подготовки и обследования), в условиях операционной, под общей анестезией.

В ходе вмешательств выполнялись доступы различной конфигурации (линейные, угловые, зигзагообразные) как по ладонной, так и тыльной поверхностям кисти (в зависимости

¹ Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее (англ. mean), SD — стандартное отклонение (англ. standard deviation).

от локализации и типа перелома). Размеры доступов варьировались от 0,5 до 5,0 см. Разрез кожи производился с помощью скальпеля.

Гемостаз осуществлен путем механического прижатия салфетками, аппликации 3 %-го раствора перекиси водорода и перевязки кровоточащих сосудов при необходимости. Электрокоагуляция не использовалась для минимизации термического повреждения окружающих тканей и снижения риска нарушения микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства. В редких случаях, при выраженном кровотечении, для минимизации кровопотери и улучшения визуализации операционного поля применялся пневматический жгут с ограничением времени ишемии.

Ушивание операционного доступа выполнялось монофиламентной нитью отдельными узловыми швами на расстоянии от 0,5 до 0,8 мм друг от друга. По завершении операции на рану накладывалась асептическая повязка с 10 %-м раствором повидона-йода. При необходимости кисть дополнительно фиксировалась гипсовым лонгетом.

В послеоперационном периоде всем пациентам выполнялись перевязки с периодичностью 1 раз в 3–4 дня. Швы удалялись по достижении полной эпителизации ран на 12–14 сутки.

Помимо стандартных реабилитационных мероприятий, включающих в себя сгибательно-разгибательную гимнастику и превентивную стимуляцию активных захватов различных предметов, пациентам основной группы назначалась противорубцовая терапия препаратом «Контрактубекс». Лечение начиналось через 12–14 дней после оперативного вмешательства (по заживлению послеоперационной раны). Гель «Контрактубекс» применялся местно, 3–4 раза в сутки, в течение 6 мес. Нанесение препарата осуществлялось путем равномерного распределения тонкого слоя геля по всей поверхности рубца с последующим втиранием легкими массирующими движениями до полного впитывания.

Методы регистрации исходов

Визуальная оценка области хирургического вмешательства проводилась через 6 нед., а также 3 и 6 мес. после начала противорубцовой терапии. Для оценки состояния рубцовой ткани применялась Манчестерская шкала рубцов (Manchester Scar Scale, MSS), разработанная И. Биусангом (*англ.* E. Beausang et al.) в 1998 г. [14]. Шкала предусматривает анализ 5 ключевых параметров: цвета, текстуры, рельефа, степени натяжения окружающих тканей и плотности. Каждый из показателей оценивается по 3-балльной шкале, где 0 баллов соответствует норме, 1 балл — умеренно выраженным изменениям, 2 балла — выраженным патологическим изменениям.

Статистический анализ

Оцифровка базы данных пациентов осуществлялась в программе Microsoft Excel 2020 (Microsoft Corp., США). Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы StatTech 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Визуализация данных проводилась с помощью R 4.4.3 (The R Foundation, США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка, описаны в виде $M \pm SD$. В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с применением t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении значений в выборке) и U -критерия Манна — Уитни (если распределение значений в выборке отличалось от нормального). Сравнение двух групп по качественному показателю выполнялось с помощью точного критерия Фишера и χ^2 -критерия Пирсона (для многопольных таблиц). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

Динамика показателей состояния рубцовой ткани у пациентов основной и контрольной групп по шкале MSS через 6 нед., 3 и 6 мес. после оперативного вмешательства представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Сравнение состояния рубца в области вмешательства по MSS в основной и контрольной группах на протяжении периода наблюдения, баллы

Показатель	Основная группа (n = 15)		Контрольная группа (n = 13)		p
	M±SD	95 % ДИ	M±SD	95 % ДИ	
6 нед.					
Цвет	0,93±0,70	0,54; 1,32	1,00±0,71	0,57; 1,43	0,819
Текстура	1,40±0,63	1,05; 1,75	1,38±0,65	0,99; 1,78	0,979
Рельеф	0,87±0,52	0,58; 1,15	1,00±0,41	0,75; 1,25	0,459
Натяжение	1,20±0,68	0,83; 1,57	1,38±0,51	1,08; 1,69	0,511
Плотность	1,33±0,49	1,06; 1,60	1,46±0,52	1,15; 1,78	0,513
3 мес.					
Цвет	0,73±0,59	0,40; 1,06	0,77±0,60	0,41; 1,13	0,893
Текстура	1,27±0,59	0,94; 1,60	1,38±0,51	1,08; 1,69	0,647
Рельеф	0,73±0,46	0,48; 0,99	1,08±0,49	0,78; 1,38	0,077
Натяжение	1,00±0,65	0,64; 1,36	1,46±0,52	1,15; 1,78	0,064
Плотность	1,20±0,41	0,97; 1,43	1,38±0,51	1,08; 1,69	0,303
6 мес.					
Цвет	0,67±0,62	0,32; 1,01	0,77±0,60	0,41; 1,13	0,655
Текстура	1,13±0,64	0,78; 1,49	1,31±0,48	1,02; 1,60	0,495
Рельеф	0,60±0,51	0,32; 0,88	1,00±0,41	0,75; 1,25	0,038
Натяжение	0,53±0,52	0,25; 0,82	1,31±0,48	1,02; 1,60	0,001
Плотность	1,00±0,65	0,64; 1,36	1,23±0,44	0,97; 1,50	0,327

Примечания: уровень значимости определен по U-критерию Манна — Уитни; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия между группами.

Таблица 3

Сравнение состояния рубца в области вмешательства по MSS в начале и конце периода наблюдения, баллы

Показатель	6 нед.		6 мес.		p
	M±SD	95 % ДИ	M±SD	95 % ДИ	
Основная группа (n = 15)					
Цвет	0,93±0,70	0,54; 1,32	0,67±0,62	0,32; 1,01	0,300
Текстура	1,40±0,63	1,05; 1,75	1,13±0,64	0,78; 1,49	0,256
Рельеф	0,87±0,52	0,58; 1,15	0,60±0,51	0,32; 0,88	0,182
Натяжение	1,20±0,68	0,83; 1,57	0,53±0,52	0,25; 0,82	0,009
Плотность	1,33±0,49	1,06; 1,60	1,00±0,65	0,64; 1,36	0,151

Окончание табл. 2

Показатель	6 нед.		6 мес.		p
	M±SD	95 % ДИ	M±SD	95 % ДИ	
Контрольная группа (n = 13)					
Цвет	1,00±0,71	0,57; 1,43	0,77±0,60	0,41; 1,13	0,402
Текстура	1,38±0,65	0,99; 1,78	1,31±0,48	1,02; 1,60	0,636
Рельеф	1,00±0,41	0,75; 1,25	1,00±0,41	0,75; 1,25	1,000
Натяжение	1,38±0,51	1,08; 1,69	1,31±0,48	1,02; 1,60	0,709
Плотность	1,46±0,52	1,15; 1,78	1,23±0,44	0,97; 1,50	0,237

Примечания: уровень значимости определен по U-критерию Манна — Уитни; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия между группами.

По критерию «цвет» в обеих группах отмечалось постепенное снижение показателей, что свидетельствует о нормализации окраски рубца. В основной группе за период наблюдения среднее значение показателя по MSS снизилось с (0,93±0,70) до (0,67±0,62) балла ($p = 0,300$), контрольной — с (1,00±0,71) до (0,77±0,60) балла ($p = 0,402$). Различия между группами исследования не достигли статистической значимости на всех этапах наблюдения ($p > 0,050$).

Показатель «текстура» демонстрировал положительную динамику в основной группе — с (1,40±0,63) балла на 6-й нед. до (1,13±0,64) балла к 6-му мес. ($p = 0,256$). В то же время в контрольной группе изменения были менее выражены — с (1,38±0,65) балла в начале периода наблюдения до (1,31±0,48) балла в конце ($p = 0,636$). Межгрупповые различия по этому параметру также оставались статистически незначимыми спустя 6 нед., 3 и 6 мес. ($p > 0,050$).

По критерию «рельеф» отмечено снижение показателей в основной группе — с (0,87±0,52) балла на 6 нед. до (0,60±0,51) балла спустя 6 мес. ($p = 0,182$). В контрольной группе значение осталось на прежнем уровне — (1,00±0,41) балла как на 6-й нед., так и 6 мес. ($p = 1,000$). По истечении 6 мес. наблюдения различия между основной и контрольной группами по этому критерию достигли статистической значимости ($p = 0,038$).

По параметру «натяжение тканей» в основной группе отмечено достоверное снижение показателей — с (1,20±0,68) балла на 6-й нед. до (0,53±0,52) балла через 6 мес. ($p = 0,009$). В контрольной группе изменения были минимальны — с (1,38±0,51) до (1,31±0,48) балла за весь период наблюдения ($p = 0,709$). Статистически значимые различия между группами по этому параметру выявлены спустя 6 мес. ($p = 0,001$).

По критерию «плотность рубцовой ткани» также прослеживалась тенденция к снижению в основной и контрольной группах — с (1,33±0,49) до (1,00±0,65) балла ($p = 0,151$) и с (1,46±0,52) до (1,23±0,44) балла ($p = 0,237$) соответственно. Однако статистически значимых различий между группами не зафиксировано на всех сроках наблюдения ($p > 0,050$).

Средний показатель суммарной оценки по MSS в основной и контрольной группах спустя 6 нед. составил (5,73±1,48) и (6,23±1,44) балла ($p = 0,454$) соответственно; 3 мес. — (4,93±0,90) и (6,08±1,48) балла ($p = 0,156$); 6 мес. — (3,93±1,16) и (5,62±1,03) балла ($p = 0,007$), что может считаться статистически значимым различием. Динамика изменения суммарной оценки по MSS у пациентов основной и контрольной групп представлена на рис. 1.

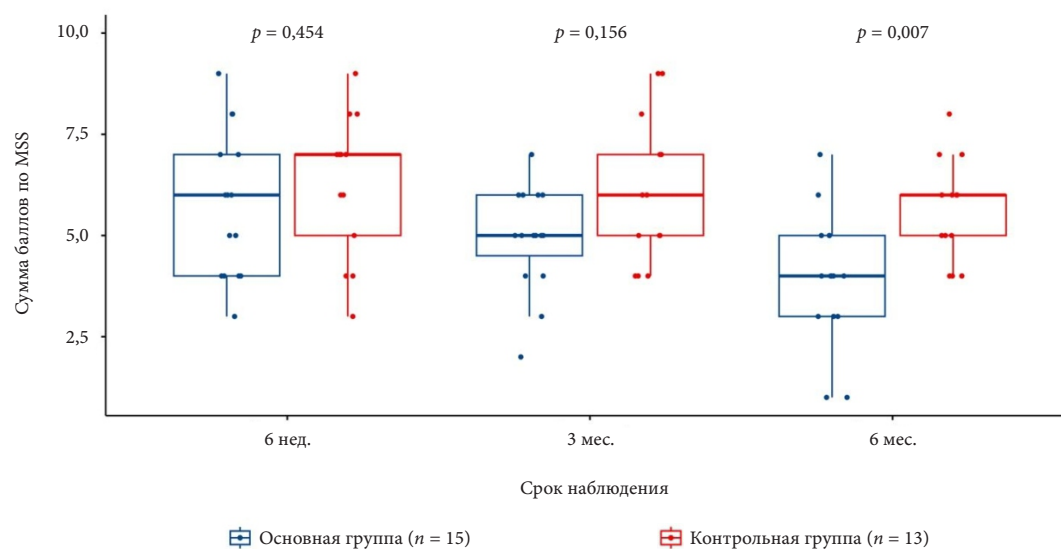


Рис. 1. Динамика изменения суммарной оценки по MSS

Улучшение показателей по ключевым морфологическим параметрам рубца в основной группе подтверждает положительное влияние противорубцовой терапии на характер заживления тканей после оперативного лечения переломов кисти (рис. 2).



Рис. 2. Вид послеоперационного рубца у пациента основной группы, перенесшего хирургическое лечение перелома проксимальной фаланги II пальца кисти, через 3 мес. (а) и 6 мес. (б) после операции

Препарат «Контрактубекс» продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности и переносимости. На протяжении всего курса терапии не отмечалось развития каких-либо нежелательных реакций, включая местные (гиперемия, зуд, отек в зоне нанесения) или системные проявления.

Обсуждение

Нарушение подвижности кисти, формирование гипертрофических рубцов и контрактур являются потенциальными осложнениями хирургического лечения переломов [8, 9, 15]. Для пациентов детского возраста такие последствия особенно критичны в связи с продолжающимся ростом анатомических структур и высокой значимостью мелкой моторики

для общего функционального и когнитивного развития [16]. Наряду с этим видимые послеоперационные рубцы нередко становятся эстетической проблемой, что негативно влияет на самооценку и качество жизни ребенка [13, 16].

Таким образом, реабилитация после операций на кисти должна включать в себя не только упражнения, направленные на стимуляцию активных движений, но и мероприятия по профилактике патологического рубцевания [12, 17, 18]. Согласно ряду исследований, наибольшую эффективность демонстрирует комплексный подход, сочетающий в себе физическую реабилитацию, компрессионную терапию, применение силиконовых покрытий и местных противорубцовых средств с антифиброзным действием [11, 12].

Одним из наиболее изученных и клинически апробированных препаратов указанной группы является «Контрактубекс» [11]. Его компоненты в составе геля оказывают выраженное антифиброзное, противовоспалительное и кератолитическое действие, стимулируя процессы ремоделирования и предотвращая формирование гипертрофических рубцов [11, 19, 20].

Гель «Контрактубекс» разрешен к применению начиная с 1 года жизни, что способствует широкому использованию препарата в детской хирургии. В научной литературе уже описан положительный опыт его применения у детей с последствиями термических ожогов, после оперативных вмешательств на органах грудной и брюшной полостей, а также в челюстно-лицевой хирургии [21–23]. В то же время в доступных публикациях ранее не рассматривалось применение препарата в хирургии кисти у детей, что подчеркивает новизну настоящего исследования.

Согласно данным исследования О. В. Филипповой и И. Н. Красногорского, применение геля «Контрактубекс» у детей в возрасте от 4 до 15 лет с послеожоговыми гипертрофическими рубцами приводит к достоверному уменьшению толщины эпидермиса и коллагеновых волокон (в 1,5–2,0 раза), снижению воспалительной инфильтрации и экспрессии трансформирующего фактора роста β , а также вызывает активацию апоптоза фибробластов [20]. Это подтверждает патогенетическую обоснованность выбора противорубцового препарата в нашем исследовании.

В пилотном исследовании с участием 30 детей, проведенном А. К. Фёдоровым и др., продемонстрирована эффективность геля «Контрактубекс» в профилактике и лечении рубцовых изменений после плановых оперативных вмешательств на органах брюшной полости, грудной клетки и шеи [21]. Применение препарата по схеме, аналогичной представленной в нашем исследовании (2 раза в сутки в течение 6 мес.), способствовало статистически значимому улучшению состояния рубцовой ткани по шкале оценки рубцового процесса в динамике (*англ.* Cicatrix Dynamics Scale; предложена С. В. Минаевым и др.) по сравнению с контрольной группой — $(0,19 \pm 0,04)$ против $(0,41 \pm 0,11)$, $p = 0,021$ [21, 24].

В исследовании Г. В. Гончакова и Ю. А. Меркуловой применение «Контрактубекса» у детей с послеоперационными рубцами после хейлоринопластики по поводу врожденных пороков челюстно-лицевой области также продемонстрировало устойчивую положительную динамику: уже через 3 мес. наблюдалось достоверное улучшение по шкале оценки рубца пациентом и наблюдателем (*англ.* Patient and Observer Scar Assessment Scale) с сохранением эффекта в течение 18 мес. [23].

Сходные результаты получены М. Марагакисом и др. (*англ.* M. Maragakis et al.), изучавшими применение геля «Контрактубекс» у детей после операций на органах грудной клетки. Препарат, наносимый дважды в день в течение 6 мес., способствовал более выраженно-

му косметическому эффекту по сравнению с контролем и снижению частоты образования патологических рубцов (84 % «хороших» и «очень хороших» результатов в основной группе против 59 % в контрольной, $p < 0,001$) [25].

Полученные в нашем исследовании результаты сопоставимы с данными вышеуказанных работ. У детей, получавших «Контрактубекс» 2–3 раза в день в течение 6 мес. после хирургического лечения переломов кисти, наблюдалось статистически достоверное улучшение по параметрам рельефа рубца, натяжения тканей и суммарной оценке по MSS по сравнению с контрольной группой. Это может быть связано с регуляцией пролиферации фибробластов, ремоделированием коллагена и улучшением микроциркуляции, достигаемыми за счет комбинированного действия компонентов препарата.

Стоит отметить, что настоящее исследование отличается некоторыми ограничениями. Отсутствие рандомизации и ограниченный объем выборки снижают воспроизводимость результатов исследования. Основным инструментом оценки эффективности выступала визуальная MSS, подверженная риску межценочной вариабельности. Инструментальные методы оценки (например, ультразвуковое исследование толщины рубца или гистологическое исследование биоптата) не применялись. Ограниченный срок наблюдения (6 мес.) не позволяет оценить отдаленные исходы формирования рубцовой ткани и ее влияние на функцию кисти в долгосрочной перспективе.

Заключение

Противорубцовая терапия с применением геля «Контрактубекс» способствует улучшению морфологических характеристик рубцовой ткани по ряду критериев и суммарной оценке по MSS. При этом наиболее статистически значимые различия между основной и контрольной группами выявлены по параметрам рельефа рубца и натяжения тканей к 6 мес. после операции. Полученные данные подтверждают целесообразность включения противорубцовой терапии в состав комплексной реабилитации детей после оперативного лечения переломов в области кисти. Дальнейшие исследования на больших выборках с более длительным сроком наблюдения и применением объективных инструментальных методов оценки необходимы для уточнения долгосрочных эффектов противорубцовой терапии.

Список источников | References

1. Bergman E, Lempesis V, Jephsson L, Rosengren BE, Karlsson MK. Time trends in pediatric hand fracture incidence in Malmö, Sweden, 1950–2016. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021;16(1):245. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02380-y>.
2. Wei S, Forbes D, Hartley RL, Salhi S, Fraulin FOG, Harrop AR, et al. Pediatric hand fracture outcomes: How often do we need to operate? *Plastic Surgery*. 2024;32(1):86–91. DOI: <https://doi.org/10.1177/22925503221085076>.
3. Kreutz-Rodrigues L, Gibreel W, Moran SL, Carlsen BT, Bakri K. Frequency, pattern, and treatment of hand fractures in children and adolescents: A 27-year review of 4356 pediatric hand fractures. *Hand*. 2022;17(1):92–97. DOI: <https://doi.org/10.1177/1558944719900565>.
4. Hartley RL, Lam J, Kinlin C, Hulin K, Temple-Oberle C, Harrop AR, et al. Surgical and nonsurgical pediatric hand fractures: A cohort study. *Plastic and Reconstructive Surgery — Global Open*. 2020;8(3):e2703. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002703>.
5. Vaslow AS, Deal JB, Ho CA. Operative fractures of the phalangeal head and neck in children — does open reduction affect outcomes? *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2023;43(5):311–316. DOI: <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000002364>.
6. Qiao F, Shang X, Jiang F. Open vs. closed reduction with pinning for displaced Rockwood and Wilkins' type C thumb metacarpal base fractures in children. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12:1394853. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1394853>.

7. Wang WC, Hsu CE, Yeh CW, Ho TY, Chiu YC. Functional outcomes and complications of hook plate for bony mallet finger: A retrospective case series study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):281. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04163-2>.
8. Hays PL, Rozental TD. Rehabilitative strategies following hand fractures. *Hand Clinics*. 2013;29(4):585–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.08.011>.
9. Dorf E, Blue C, Smith BP, Koman AL. Therapy after injury to the hand. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2010;18(8):464–473. DOI: <https://doi.org/10.5435/00124635-201008000-00003>.
10. Gordienko II, Slukina AE, Shilina SA, Tsap NA. Comparative analysis of the results of treatment for metacarpal neck fractures in children with antegrade and retrograde Kirschner wire fixation. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):32–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.32>.
11. Bogachev VYu, Boldin BV, Varich GA. Non-surgical methods for the treatment and prevention of skin scars. *Ambulatory Surgery*. 2021;18(2):39–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-39-44>.
12. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, Bassetto F, Ziegler UE, Meaume S, et al. Updated scar management practical guidelines: Non-invasive and invasive measures. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014;67(8):1017–1025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.04.011>.
13. Simons M, Price N, Kimble R, Tyack Z. Patient experiences of burn scars in adults and children and development of a health-related quality of life conceptual model: A qualitative study. *Burns*. 2016;42(3):620–632. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.11.012>.
14. Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MWJ. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;102(6):1954–1961. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006534-199811000-00022>.
15. Lutsky KF, Matzon JL, Dwyer J, Kim N, Beredjiklian PK. Results of operative intervention for finger stiffness after fractures of the hand. *Hand*. 2016;11(3):341–346. DOI: <https://doi.org/10.1177/1558944715627238>.
16. Spronk I, Stortelers A, Van Der Vlies CH, Van Zuijlen PPM, Pijpe A; Burden of Burn Injuries Study Group. Scar quality in children with burns 5–7 years after injury: A cross-sectional multicentre study. *Wound Repair and Regeneration*. 2021;29(6):951–960. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.12953>.
17. Hardy MA. Principles of metacarpal and phalangeal fracture management: A review of rehabilitation concepts. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2004;34(12):781–799. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2004.34.12.781>.
18. Bokae F. Effect of Contractubex phonophoresis on postsurgical scar of carpal tunnel release: A case report. *Clinical Case Reports*. 2024;12(1):e8389. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.8389>.
19. Vladimirova OV, Lavreshin PM, Minaev SV, Vladimirov VI. The experience of application of antiscar combined agent with boswellic and hyaluronic acids and cepalin in patients with scars at early stages of their development. *Ambulatory Surgery*. 2019;(1–2):140–145. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-140-145>.
20. Filippova OV, Krasnogorsky IV. Histological changes in the cicatricial tissue of children treated with Contractubex gel. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2016;20(2):97–102. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VQUFAH>.
21. Fedorov AK, Morozov DA, Trusov AV, Shalchinova EV, Tsapkin AE. Evaluation of Contractubex gel efficacy in prevention and treatment of pathological immature postoperative scars. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(Suppl):185. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/HKELVP>.
22. Tulcubay B, Zhakanov T, Aulybay D. Various aesthetic results in the primary surgical treatment of bitten face wounds in children. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2017;3 (45 Suppl 3):77–83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00486>.
23. Gonchakov GV, Merkulova YuA. Evaluation of advantages of Contractubex gel usage for postsurgical scars treatment in comparison with absence of systematized topical scars treatment of kids with congenital cleft lip and palate. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(4):88–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202004188>.
24. Minaev SV, Vladimirova OV, Kirgizov IV, Akselrov MA, Razin MP, Ivchenko AA, et al. Multicenter study of the effectiveness of anti-scar therapy in patients of different age groups. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(9):51–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202009151>.
25. Maragakis M, Willital GH, Michel G, Görtelmeyer R. Possibilities of scar treatment after thoracic surgery. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*. 1995;21(5):199–206. PMID: <https://pubmed.gov/8846750>.

Информация об авторах

Иван Иванович Гордиенко [✉] — кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской и инновационной деятельности, доцент кафедры детской хирургии, институт хирургии, Ураль-

ский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 1, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Анастасия Евгеньевна Слукина — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: anast.slukina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3431-7813>

Данила Леонидович Зорников — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: zornikovdl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>

Дарья Андреевна Пятыгина — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: piatygina.d@yandex.ru

Наталья Александровна Цап — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; детский хирург отделения неотложной хирургии, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Information about authors

Ivan I. Gordienko  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovations, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Orthopedic Traumatologist of the Traumatological and Orthopedic Department No. 1, Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Anastasia E. Slukina — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: anast.slukina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3431-7813>

Danila L. Zornikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: zornikovdl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>

Daria A. Pyatygina — Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: piatygina.d@yandex.ru

Natalia A. Tsap — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pediatric Surgeon of the Department of Emergency Surgery, Children's City Clinical Hospital No. 9, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Рукопись получена: 27 июня 2025. Одобрена после рецензирования: 1 августа 2025. Принята к публикации: 4 августа 2025.

Received: 27 June 2025. Revised: 1 August 2025. Accepted: 4 August 2025.

УДК 616-036.8

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.90>

<https://elibrary.ru/NRMSPY>



Анализ показателей смертности населения от основных групп неинфекционных заболеваний в России за 2010–2022 гг.

Танзиля Хафизовна Амирова^{1✉}, Динара Сруровна Даирова², Илья Владимирович Петров^{1,3}, Глеб Юрьевич Стручко¹

¹ Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

² Каспийский морской научно-исследовательский центр, Астрахань, Россия

³ Казанская государственная медицинская академия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

✉ tanzilya.amirova.85@mail.ru

Аннотация

Введение. Неинфекционные заболевания (НИЗ) продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности и инвалидизации как в мире, так и России, занимая при этом значительную долю в структуре показателей смертности — 74 % и 80 % соответственно.

Цель работы — изучить структуру и динамику показателей смертности населения от приоритетных групп НИЗ в России в многолетнем аспекте за 2010–2022 гг.

Материалы и методы. Для проведения эпидемиологического исследования использованы сведения из различных материалов Минздрава, Роспотребнадзора и Росстата о смертности и заболеваемости НИЗ по основным классам, группам и социально-демографическим показателям за 2010–2022 гг.

Результаты. Согласно значениям коэффициентов смертности в общей структуре летальности населения России в течение ряда лет (2010–2022 гг.), основную долю составляли НИЗ, преимущественно болезни системы кровообращения, новообразования, болезни органов пищеварения и дыхания.

Обсуждение. В 2022 г. 68,4 % случаев смерти приходились на НИЗ, большинство из которых были связаны с болезнями системы кровообращения (43,8 %) и новообразованиями (14,8 %). Приоритетность перечисленных групп НИЗ наблюдалась и в многолетней динамике (2010–2022 гг.) показателей смертности населения России: болезни системы кровообращения (38,3–56,8 % всех случаев смерти), новообразования (11,6–16,6 %), болезни органов пищеварения (4,5–5,5 %) и дыхания (3,3–4,7 %). В гендерном отношении, согласно значениям коэффициента смертности, мужчины трудоспособного возраста в 3,1–3,7 раза умирали от НИЗ чаще женщин.

Заключение. НИЗ остаются основной причиной смертности в России, главным образом среди трудоспособного населения, требуя усиления мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований, болезней органов пищеварения и дыхания в особенности.

Ключевые слова: эпидемиология, неинфекционные заболевания, смертность, коэффициенты смертности, эпидемиологическое исследование

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

Соответствие принципам этики. Этическая экспертиза не требуется, т.к. исследование проведено по данным официальной медицинской статистики.

Для цитирования: Анализ показателей смертности населения от основных групп неинфекционных заболеваний в России за 2010–2022 гг. / Т.Х. Амирова, Д.С. Даирова, И.В. Петров, Г.Ю. Стручко // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 90–102. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.90>. EDN: <https://elibrary.ru/NRMSPY>.

Analysis of Mortality Rates from the Main Groups of Non-communicable Diseases in the Russia for 2010–2022

Tanzilya Kh. Amirova^{1✉}, Dinara S. Dairova², Ilya V. Petrov^{1,3}, Gleb Yu. Struchko¹

¹ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

² Caspian Marine Scientific Research Center, Astrakhan, Russia

³ Kazan State Medical Academy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

✉ tanzilya.amirova.85@mail.ru

Abstract

Introduction. Non-communicable diseases (NCDs) continue to be one of the leading causes of death and disability both in the world and in Russia, while occupying a significant share in the structure of mortality rates — 74 % and 80 %, respectively.

The aim of the study was to study the structure and dynamics of mortality rates of the population from priority groups of NCDs in Russia in a multi-year perspective for 2010–2022.

Materials and methods. For the epidemiological study we used data from various materials, Ministry of Health, Rospotrebnadzor and Rosstat on mortality and morbidity of NCDs by main classes, groups and socio-demographic indicators for 2010–2022.

Results. According to the values of mortality rates in the overall mortality structure of the population of Russia over a number of years (2010–2022), the main share was made up of NCDs, primarily diseases of the circulatory system, neoplasms, diseases of the digestive and respiratory organs.

Discussion. In 2022, 68.4 % of deaths were due to NCDs, most of which were related to diseases of the circulatory system (43.8 %) and neoplasms (14.8 %). The priority of the listed groups of NCDs was also observed in the long-term dynamics (2010–2022) of mortality rates in Russia: diseases of the circulatory system (38.3–56.8 % of all deaths), neoplasms (11.6–16.6 %), diseases of the digestive system (4.5–5.5 %) and respiratory diseases (3.3–4.7 %). In terms of gender, according to the mortality rate, men of working age died from NCDs 3.1–3.7 times more often than women.

Conclusion. NCDs remain the leading cause of death in Russia, primarily among the working-age population, requiring increased measures to prevent cardiovascular diseases, neoplasms, and diseases of the digestive and respiratory organs in particular.

Keywords: epidemiology, non-communicable diseases, mortality, mortality rates, epidemiological study

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

Conformity with the principles of ethics. Ethical review is not required as the study was conducted according to official medical statistics.

For citation: Amirova TH, Dairova DS, Petrov IV, Struchko GYu. Analysis of mortality rates from the main groups of non-communicable diseases in the Russia for 2010–2022. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):90–102. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.90>. EDN: <https://elibrary.ru/NRMSPY>.

© Амирова Т. Х., Даирова Д. С., Петров И. В., Стручко Г. Ю., 2025

© Amirova T. Kh., Dairova D. S., Petrov I. V., Struchko G. Yu., 2025

Введение

В настоящее время неинфекционные заболевания (НИЗ) продолжают оставаться одной из основных причин временной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения как в развитых, так и развивающихся странах.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), НИЗ на сегодня стали причиной почти $\frac{2}{3}$ всех летальных случаев в мире¹, являясь одной из ведущих причин смертности населения как в отдельных странах, так и во всем мире². Согласно данным ВОЗ, хронические неинфекционные заболевания способствуют тому, что в мире ежегодно умирает 41 млн человек (или 74 % всех случаев смерти), из которых более 17 млн человек преждевременно умирают в возрасте от 30 до 69 лет (86 % таких преждевременных случаев происходят в развивающихся странах, на их долю приходится 77 % всех случаев смерти от НИЗ³).

ВОЗ в структуре НИЗ выделены четыре группы заболеваний, лимитирующая роль которых является основной причиной преждевременной смертности среди населения:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания, в большей степени болезни системы кровообращения, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т. ч. стенокардия, цереброваскулярные болезни и др.);
- 2) новообразования, в т. ч. онкологические заболевания;
- 3) хронические респираторные заболевания (болезни органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.);
- 4) сахарный диабет 2-го типа.

В Европе к вышеперечисленным группам заболеваний добавляют проблемы психического здоровья и болезни опорно-двигательного аппарата [1, 2].

Не менее 80 % случаев преждевременной смертности от хронических НИЗ связано с перечисленными ранее группами заболеваний, имеющих общие управляемые и модифицируемые факторы риска, среди которых особое внимание обращают на себя поведенческие: табакокурение, включая пассивные виды курения; несбалансированное и иррациональное питание; пониженный уровень физической активности или его отсутствие; употребление алкоголя и др. В результате воздействия этих факторов на организм развиваются следующие биологические (метаболические) факторы риска: артериальная гипертензия, гиперлипидемия (повышенный уровень липидов в крови), гипергликемия (повышенный уровень глюкозы в крови), а также избыточный вес и ожирение [1–5].

Таким образом, хронические НИЗ входят в кластер основных причин временной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения, обуславливающих основные затраты ресурсов системы здравоохранения и приводящих к возникновению социально-экономического ущерба, при этом наибольшее число преждевременных смертей приходится на сердечно-сосудистые заболевания [6].

Известно, что НИЗ с их социально-экономическими последствиями оказывают непосредственное влияние на достижение целей и задач, касающихся устойчивого развития общества. В связи с этим ВОЗ до 2030 г., добиваясь сокращения на $\frac{1}{3}$ случаев преждевременной смертности во всем мире от неинфекционных заболеваний, планирует выполнение одной из глобальных задач — четвертой задачи 3-й цели устойчивого развития⁴ «Снижение

¹ Non-communicable Diseases // World Health Organization. 2024. 23 Dec. URL: <https://clck.ru/3NbLiE> (date of access: 03.04.2025).

² Десять основных причин смерти // Всемирная организация здравоохранения. 2024. 7 авг. URL: <https://clck.ru/3Nea3a> (дата обращения: 03.04.2025).

³ Неинфекционные заболевания // Всемирная организация здравоохранения. 2024. 23 дек. URL: <https://clck.ru/3NeaCp> (дата обращения: 03.04.2025).

⁴ Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development // United Nations. 2015. URL: <https://clck.ru/3Neb3w> (date of access: 01.04.2024).

смертности от неинфекционных заболеваний и укрепление психического здоровья», основанной на достижении количественного показателя 3.4.1 по лидирующим НИЗ на глобальном уровне: «Снижение смертности от болезней системы кровообращения, злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2-го типа на 30 % к 2030 г.» [7–15].

В России в рамках национального проекта «Здравоохранение» за 2019–2024 гг. реализованы две программы: «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и «Борьба с онкологическими заболеваниями»¹. По 1-й программе к 2025 г. были дополнительно оснащены 643 региональных сосудистых центра и первичных сосудистых отделения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сократилась вдвое, спасено около 20 тыс. жизней. Результаты по программе «Борьба с онкологическими заболеваниями»: раннее выявление онкологии составило рекордные 60,4 % случаев, одногодичная летальность снизилась на 17,6 %, пятилетняя выживаемость повысилась на 8,1 %.

С 2025 г. в регионах России наблюдается тенденция к увеличению фокусной направленности профилактических мероприятий в борьбе с сахарным диабетом: формируется информационная платформа, организуются школы для пациентов, оснащаются больницы новым оборудованием, открываются специализированные отделения, будет обеспечиваться мониторинг глюкозы для детей и беременных².

В России НИЗ также являются основными причинами высокой преждевременной смертности населения [2]. Тем не менее в последние годы в нашей стране наблюдается положительная динамика в ключевых демографических показателях, связанных с борьбой со смертностью от НИЗ. Ожидаемая продолжительность жизни населения России, по данным Росстата, увеличилась до 73,46 года в 2023 г. Также фиксируется снижение смертности во всех возрастных группах: материнская — с 295 случаев на 100 тыс. живорожденных в 2010 г. до 170 случаев в 2022 г.; младенческая — с 13 405 случаев в 2010 г. до 5 876 случаев в 2022 г.³

Цель работы — изучить структуру и динамику показателей смертности населения от приоритетных групп НИЗ в России за период с 2010 по 2022 г. для дальнейшего подхода к разработке и внедрению профилактических программ, направленных на снижение уровня смертности и улучшение здоровья населения.

Материалы и методы

Для проведения эпидемиологического исследования в целях изучения многолетней динамики показателей смертности населения от основных групп НИЗ в России с последующим анализом каждой из групп как среди всех НИЗ, так и в структуре общей смертности населения использованы сведения и данные из государственных докладов, статистических сборников Минздрава России, Росстата, Роспотребнадзора о смертности и заболеваемости населения НИЗ по основным классам, группам и отдельным видам патологий, а также о состоянии отдельных социально-демографических групп населения за 2010–2022 гг.⁴

¹ Здравоохранение // Национальные проекты России. URL: <https://clck.ru/3Neb6E> (дата обращения: 21.05.2025).

² Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь» // Правительство России. URL: <https://ljl.su/FEvA> (дата обращения: 21.05.2025).

³ Здравоохранение в России. 2023 : стат. сборник / Росстат. М., 2023. 179 с. URL: <https://ljl.su/ttgi> (дата обращения: 16.03.2024).

⁴ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г. : гос. доклад. М. : [Роспотребнадзор], 2023. 368 с. URL: <https://clck.ru/3NbRw6> (дата обращения: 10.03.2024).

Результаты и обсуждение

В подтверждение вышесказанному приведем актуальные на сегодня сведения из статистического сборника «Здравоохранение в России. 2023» по распространенности приоритетных групп НИЗ и численности умерших по основным классам причин смерти среди населения страны за 2022 г.¹

Согласно статистическим данным, представленным в табл. 1, в России в 2022 г. 73,1 % населения (126 599,4 больных на 100 тыс. чел.) жили с НИЗ, из общего числа умерших 68,4 % (884,4 случаев смерти на 100 тыс. чел.) ушли из жизни в связи с НИЗ, при этом интенсивность смертности от разных НИЗ различается. Это говорит о том, что НИЗ дифференцируются не только по летальности, но и по «вкладу» каждой из групп НИЗ в структуру общей смертности населения, зависящей от показателя относительной частоты (интенсивности) смертности. Например, согласно данным табл. 1, новообразования в 1,7 раза снижают шансы на долгую жизнь по сравнению с болезнями системы кровообращения, в 5,4 раза — заболеваниями органов пищеварения, в 30,8 раза — болезнями органов дыхания, которые являются одной из наиболее распространенных групп заболеваний среди НИЗ. Случаи преждевременной смертности от НИЗ в основном связаны с двумя группами заболеваний: болезнями системы кровообращения (43,8 %, или 566,8 на 100 тыс. умерших) и новообразованиями (14,8 %, или 191,6 на 100 тыс. умерших); далее следовали болезни органов пищеварения (5,5 %, или 70,4 на 100 тыс. умерших) и болезни органов дыхания (4,3 %, или 55,6 на 100 тыс. умерших) (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность основных групп НИЗ и численность умерших по основным классам причин смерти среди населения России за 2022 г.

Заболевания	Зарегистрировано заболеваний у пациентов			Умерло от заболеваний			Показатель относительной интенсивности (частоты) смертности
	тыс. чел.	на 100 тыс. чел.	%	тыс. чел.	на 100 тыс. чел.	%	
Все болезни	254 022,5	173 141,6	100	1 898,6	1 294,1	100	—
НИЗ, из них:	185 738,6	126 599,4	73,12	1 297,6	884,4	68,35	—
болезни системы кровообращения	38 275,5	26 088,6	15,07	831,6	566,8	43,80	2,91
новообразования	7 616,5	5 191,4	3,00	281,1	191,6	14,81	4,93
болезни органов дыхания	68 881,4	46 949,5	27,12	81,5	55,6	4,29	0,16
болезни органов пищеварения	15 298,8	10 427,7	6,02	103,4	70,4	5,45	0,91
болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	18 864,1	12 857,8	7,43	—	—	—	—
болезни мочеполовой системы	15 624,7	10 649,8	6,15	—	—	—	—
болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	13 051,4	8 895,8	5,14	—	—	—	—
болезни нервной системы	8 126,2	5 538,8	3,20	—	—	—	—

Примечание: рассчитано в соответствии с данными из статистического сборника «Здравоохранение в России. 2023»².

¹ Здравоохранение в России. 2023 ... URL: <https://clck.ru/3NbR9m> (дата обращения: 16.03.2024).

² Здравоохранение в России. 2023 ... URL: <https://clck.ru/3NbR9m> (дата обращения: 16.03.2024).

На распространенность основных групп НИЗ и численность умерших может влиять и коморбидность НИЗ. Среди наиболее распространенных заболеваний, которые встречаются у полиморбидных пациентов и подлежат кластеризации, можно выделить метаболический синдром, артериальную гипертензию, ИБС и атеросклероз. Также в этот список входят хроническая сердечная недостаточность, нарушения липидного обмена, сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма. Не менее важными являются пневмонии, гастродуоденальные патологии, хроническая болезнь почек, остеопороз и подагра. Кроме того, к этой группе относятся онкологические и неврологические заболевания, а также ряд других состояний [16–25].

В табл. 2 приведены данные в виде коэффициентов смертности по основным классам наиболее распространенных групп заболеваний за 2010–2022 гг.

Таблица 2

**Коэффициенты смертности населения по основным классам причин смерти*
в России на 100 тыс. населения за 2010–2022 гг. ****

Показатели***	2010	2015	2019	2020	2021	2022
Умершие от всех причин	1 420,0	1 303,6	1 225,3	1 460,2	1 673,9	1 294,1
Болезни системы кровообращения, из них:	806,4	635,3	573,2	640,8	640,3	566,8
ишемическая болезнь сердца (I20–I25)	418,6	337,9	301,4	347,3	348,1	307,4
инфаркт миокарда (I21–I22)	47,2	43,5	37,3	39,7	38,3	34,2
цереброваскулярные болезни (I60–I69)	260,6	198,3	177,6	190,2	190,7	169,7
Новообразования:	205,2	205,1	203,5	202,0	194,1	191,6
из них от злокачественных (C00–C97)	203,1	202,5	200,6	199,0	191,3	188,8
Болезни органов дыхания	52,4	51,8	40,3	65,9	78,7	55,6
Болезни органов пищеварения	64,4	69,6	67,0	73,3	74,5	70,4

Примечания: * коэффициенты смертности по причинам смерти — это отношение числа умерших от указанных причин смерти к среднегодовой численности населения по текущей оценке; в отличие от общих коэффициентов смертности они рассчитаны не на 1 тыс. человек населения, а на 100 тыс. человек населения; ** данные за 2015, 2019–2021 гг. без учета итогов Всероссийской переписи населения 2020 г.; *** в скобках указаны коды причин смерти в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ 1989 г.)¹.

Согласно сведениям, представленным в табл. 2, в структуре общей смертности населения в течение всего рассматриваемого периода (2010–2022 гг.) на долю болезней системы кровообращения приходится наибольшее число летальных случаев — от 38,3% до 56,8% (или от 640,3 в 2021 г. до 806,4 в 2010 г. на 100 тыс. умерших); новообразований — от 11,6% до 16,6% (или от 194,1 в 2021 г. до 203,5 в 2019 г. на 100 тыс. умерших); болезней органов дыхания — от 3,3% до 4,7% (или от 40,3 в 2019 г. до 78,7 в 2021 г. на 100 тыс. умерших); болезней органов пищеварения — от 4,5% до 5,5% (или от 64,4 в 2010 г. до 67,0 в 2019 г. на 100 тыс. умерших) (рис. 1).

В ходе анализа многолетней динамики показателей коэффициентов смертности, связанных с болезнями системы кровообращения, в сравнительном аспекте определено, что, несмотря на тенденцию устойчивого снижения показателей с 2010 г. (806,4 случаев на 100 тыс. умерших) к 2022 г. (566,8 случаев на 100 тыс. умерших) (рис. 1), болезни системы кровообращения остаются ведущей причиной смерти не только среди НИЗ, но и в структуре общей смертности всего населения России (табл. 2).

¹ Здравоохранение в России. 2023 ... URL: <https://clck.ru/3NbR9m> (дата обращения: 16.03.2024).

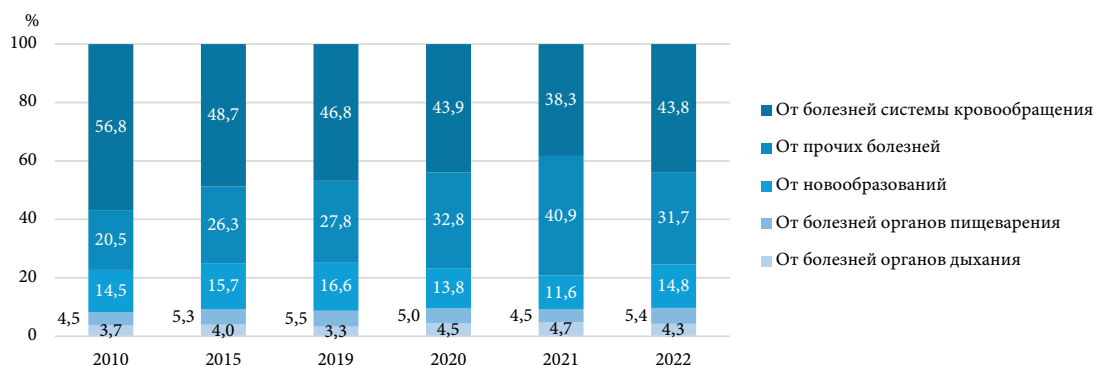


Рис. 1. Динамика показателей коэффициентов смертности населения по основным классам причин смерти в России в процентном соотношении за 2010–2022 гг.

Следует отметить, что на протяжении исследуемого периода (2010–2022 гг.) среди болезней системы кровообращения лимитирующими причинами смерти населения являлись такие заболевания, как ИБС и цереброваскулярные болезни (острые нарушения мозгового кровообращения), которые составляют 20,8–29,5 % и 11,4–18,4 % от общего числа смертей соответственно, а также занимают значительную долю в структуре смертности от заболеваний системы кровообращения — 51,9–54,4 % и 29,7–32,3 % соответственно. Тем не менее для этих видов заболеваний в течение анализируемого периода (2010–2022 гг.) прослеживается тренд на регрессию показателей коэффициентов смертности. На фоне вышеуказанных заболеваний доля смертности населения от инфаркта миокарда незначительна, находится в диапазоне 2,3–3,3 % от показателя общей смертности и 5,9–6,8 % от количества умерших от болезней системы кровообращения (табл. 2).

Новообразования находятся на 2-м месте среди главных причин общей смертности населения России и смертности от НИЗ. Их доля в общей структуре смертности на протяжении исследуемого периода составляла 11,6–16,6 % (рис. 1), из них на злокачественные новообразования приходилось 11,4–16,4 % (табл. 2).

«Вклад» в общую структуру смертности болезней органов дыхания и органов пищеварения незначителен, о чем свидетельствуют низкие коэффициенты их показателей (рис 1 и табл. 2).

Однако, несмотря на ранее отмеченную положительную динамику по определенным группам заболеваний, наиболее серьезной проблемой остается чрезвычайно высокая смертность среди трудоспособного населения, что подтверждается статистическими данными: 39,7 % всех случаев смерти в нашей стране приходится на людей младше 60 лет [25]. На рис. 2 показано, какие заболевания и в какой мере влияют на смертность среди мужчин и женщин трудоспособного возраста (данные приведены за 2022 г. из статистического сборника «Здравоохранение в России. 2023»)¹.

В целом НИЗ как у мужчин, так и женщин трудоспособного возраста занимают значительную долю в структуре общей смертности на фоне остальных заболеваний (некоторые инфекционные и паразитарные болезни, внешние причины смерти и прочие заболевания), составляя 56,7 % (464,7 мужчин на 100 тыс. умерших) и 63,3 % (147,2 женщин на 100 тыс. умерших) соответственно (рис. 2, а). Среди представленных выше групп НИЗ высокая смертность связана с болезнями системы кровообращения (у мужчин — 31,5 %, или

¹ Здравоохранение в России. 2023 ... URL: <https://clck.ru/3NbR9m> (дата обращения: 16.03.2024).

258,1 случаев смерти на 100 тыс. умерших; женщин — 23,5 %, или 54,7 на 100 тыс. умерших), затем по «вкладу» в показатель общей смертности следуют онкологические заболевания (у мужчин — 12,0 %, или 98,7 случаев смерти на 100 тыс. умерших; женщин — 22,7 %, или 52,7 на 100 тыс. умерших), болезни органов пищеварения (у мужчин — 8,9 %, или 72,6 случаев смерти на 100 тыс. умерших; женщин — 13,3 %, или 31,0 на 100 тыс. умерших) и органов дыхания (у мужчин — 4,3 %, или 35,3 случаев смерти на 100 тыс. умерших; женщин — 3,8 %, или 8,8 на 100 тыс. умерших).

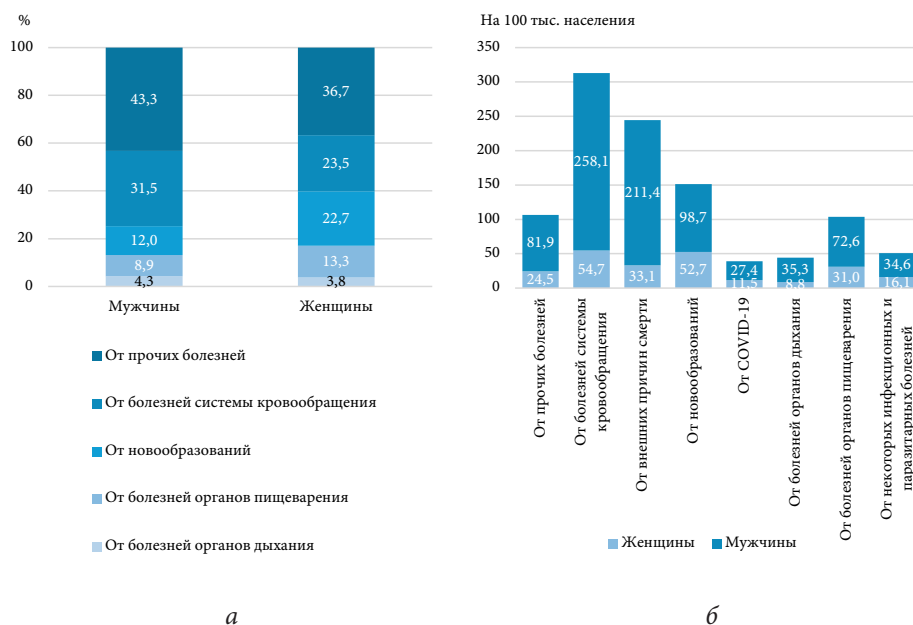


Рис. 2. Распределение умерших в трудоспособном возрасте по полу и основным классам причин смерти в 2022 г.:

а — в процентном соотношении; б — в интенсивных величинах на 100 тыс. населения

Сравнительный анализ данных показал, что число умерших женщин от НИЗ меньше, чем мужчин, но они находятся в большей степени в группе риска от таких заболеваний, как онкологические и болезни органов пищеварения (рис. 2, табл. 3).

Таким образом, заболеваемость НИЗ и коэффициент смертности среди лиц трудоспособного возраста сильно варьируются в зависимости от пола, вида заболевания. Ниже рассмотрим многолетнюю динамику изменения данных показателей (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты смертности населения в трудоспособном возрасте* по полу и основным классам причин смерти в России на 100 тыс. населения за 2010–2022 гг. **

Показатели	2010	2015	2019	2020	2021	2022
Мужчины						
Умершие от всех причин	985,1	834,2	709,0	822,3	896,2	820,0
Болезни системы кровообращения, из них:	326,9	258,6	227,3	268,4	270,8	258,1
ишемическая болезнь сердца (I20–I25)	168,6	128,0	106,1	127,1	126,5	22,2
инфаркт миокарда (I21–I22)	27,4	23,5	18,7	21,7	21,0	20,4

Окончание табл. 3

Показатели	2010	2015	2019	2020	2021	2022
цереброваскулярные болезни (I60–I69)	59,5	48,4	42,8	50,4	51,3	49,0
Новообразования:	111,9	104,9	91,9	98,1	95,7	98,7
из них от злокачественных (C00–C97)	110,7	103,7	90,9	96,8	94,5	97,6
Болезни органов дыхания	48,8	38,2	27,1	37,2	40,6	35,3
Болезни органов пищеварения	71,8	71,4	63,9	74,0	77,0	72,6
Женщины						
Умершие от всех причин	264,1	234,4	207,6	249,0	287,5	232,4
Болезни системы кровообращения, из них:	68,8	54,3	47,8	58,1	59,0	54,7
ишемическая болезнь сердца (I20–I25)	23,4	16,7	13,6	17,3	17,9	17,1
инфаркт миокарда (I21–I22)	2,9	2,4	1,8	2,2	2,3	2,6
цереброваскулярные болезни (I60–I69)	17,9	13,8	11,7	13,8	14,3	13,5
Новообразования	57,7	53,8	48,7	51,7	51,0	52,7
из них от злокачественных (C00–C97)	56,6	53,0	47,9	50,8	50,1	51,8
Болезни органов дыхания	10,3	8,8	6,3	11,1	12,7	8,8
Болезни органов пищеварения	27,7	28,0	26,1	31,8	33,5	31,0

Примечания: * на 1 января: 2010–2019 гг. — мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет; 2020–2021 гг. — мужчины 16–60 лет, женщины 16–55 лет; 2020–2023 гг. — мужчины 16–61 лет, женщины 16–56 лет; ** данные за 2015, 2019–2021 гг. без учета итогов Всероссийской переписи населения 2020 г.: мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет¹.

По данным табл. 3, НИЗ в гендерном отношении имеют свои особенности: мужчины, судя по общему показателю смертности от всех НИЗ, в 3,1–3,7 раза умирают чаще женщин.

При рассмотрении «вклада» определенных групп заболеваний в структуру общей смертности у мужчин в многолетнем ряду наблюдений (2010–2022 гг.) выявлено следующее: среди мужского населения трудоспособного возраста большинство смертей обусловлено болезнями системы кровообращения, составляющих от 30,2 % до 33,2 % (или от 270,8 случаев в 2021 г. до 326,9 в 2010 г. на 100 тыс. умерших); онкологические заболевания располагаются на 2-м месте по показателю смертности, их доля в структуре общей смертности мужчин — от 10,7 % до 13,0 % (или от 95,7 случаев в 2021 г. до 91,9 в 2019 г. на 100 тыс. умерших). Диапазон случаев умерших от гастродуоденальных патологий составил от 7,3 % до 9,0 %, или от 71,8 случаев в 2010 г. до 74,0 в 2020 г. на 100 тыс. умерших. Смертность мужского населения от заболеваний органов дыхания составила от 3,8 % до 5,0 %, или от 27,1 случаев в 2019 г. до 48,8 в 2010 г. на 100 тыс. умерших (табл. 3, рис. 3, а).

Среди женского трудоспособного населения основная часть смертей приходится на различные заболевания системы кровообращения, составивших от 20,5 % до 26,1 % (или от 59,0 случаев в 2021 г. до 68,8 в 2010 г. на 100 тыс. умерших), и новообразования — от 17,7 % до 23,5 % (или от 51,0 случаев в 2021 г. до 48,7 в 2019 г. на 100 тыс. умерших). На 3-м месте располагаются болезни органов пищеварения, смерть от которых варьируется в диапазоне от 10,5 % до 13,3 % (или от 27,7 случаев в 2010 г. до 31,0 в 2022 г. на 100 тыс. умерших). Как и у мужчин, смертность женщин от болезней органов дыхания незначительна — от 3,0 % до 4,5 % (или от 6,3 случаев в 2019 г. до 11,1 в 2020 г. на 100 тыс. умерших) (табл. 3, рис. 3, б).

¹ Здравоохранение в России. 2023 ... URL: <https://clck.ru/3NbR9m> (дата обращения: 16.03.2024).



Рис. 3. Динамика показателей коэффициентов смертности мужского (а) и женского (б) населения в трудоспособном возрасте по полу и основным классам причин смерти в России в процентном соотношении за 2010–2022 гг.

Согласно представленной информации в табл. 3, ИБС занимает ведущую позицию в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского трудоспособного населения, составляя 14,1–17,1 % от общего числа умерших мужчин и 46,7–51,6 % среди всех умерших от заболеваний системы кровообращения. У женского трудоспособного населения уровень смертности от ИБС также остается высоким — 6,2–8,9 % от общего числа смертей среди женщин и 28,5–34,0 % в группе сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, у женщин наблюдается значительная доля цереброваскулярных заболеваний, которая составляет 5,0–6,8 % от общего числа смертей и 23,8–26,0 % в группе болезней системы кровообращения (табл. 3).

Важно отметить, что от болезней системы кровообращения в нашей стране в трудоспособном возрасте каждый год утрачивается около 2 млн лет потенциальной активной жизни (так называемые потерянные годы потенциальной жизни (от *англ.* potential years of life lost) — число лет жизни, недожитых в экономически активном возрасте из-за преждевременной смерти), что приравнивается к полноценной жизни средней продолжительности 31 тыс. человек. При этом основная доля потерянных лет потенциальной жизни (~85 %) приходится на мужчин¹.

Заключение

Таким образом, на основании результатов проведенного эпидемиологического исследования в целях изучения многолетней динамики показателей смертности населения от основных групп НИЗ в России с последующим анализом в каждой группе выявлено следующее:

- 1) в 2022 г. у 73,1 % населения диагностированы НИЗ, 68,4 % случаев смерти связаны с НИЗ. Основные группы НИЗ, где отмечались случаи преждевременной смертности пришлось на болезни системы кровообращения (43,8 %) и новообразования (14,8 %). Каждая из групп НИЗ дифференцировались по летальности и «вкладу» в структуру общей смертности населения, зависящей от показателя относительной частоты (интенсивности) смертности, на который часто влияет коморбидность различных НИЗ;

¹ Брико Н. И., Покровский В. И. Эпидемиология : учебник. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 368 с.

- 2) в многолетнем аспекте (2010–2022 гг.), согласно значениям коэффициента смертности в общей структуре смертности населения, основную долю составляли болезни системы кровообращения, на которые приходилось от 38,3 % до 56,8 % всех случаев смерти; новообразования — от 11,6 % до 16,6 %; болезни органов дыхания — от 3,3 % до 4,7 %; болезни органов пищеварения — от 4,5 % до 5,5 %;
- 3) в гендерном отношении среди лиц трудоспособного возраста населения России в 2022 г. НИЗ занимали значительную долю в структуре общей смертности на фоне остальных заболеваний, составляя 56,7 % у мужчин и 63,3 % у женщин, преимущественно высока доля смертности была от болезней системы кровообращения (у мужчин — 31,5 %; женщин — 23,5 %), далее следовали онкологические заболевания (у мужчин — 12,0 %; женщин — 22,7 %), болезни органов пищеварения (у мужчин — 8,9 %; женщин — 13,3 %) и органов дыхания (у мужчин — 4,3 %; женщин — 3,8 %). Женщины, в отличие от мужчин, входили в группу наибольшего риска по онкологическим заболеваниям и гастродуоденальным патологиям;
- 4) в многолетнем ряду наблюдений с 2010 по 2022 г. коэффициент смертности от НИЗ среди мужчин трудоспособного возраста (в 2010 г. — 985,1; 2022 г. — 820) значительно превышал аналогичный показатель среди женщин (в 2010 г. — 264,1; 2022 г. — 232,4) — в 3,1–3,7 раза. Мужчины умирали преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний (от 30,2 % до 33,2 %) и онкологии (от 10,7 % до 13,0 %). У женщин же причины смерти распределялись следующим образом: болезни сердца и сосудов составляли 20,5–26,1 %, онкологические заболевания — 17,7–23,5 %, проблемы с органами пищеварения занимали 3-е место с показателем около 10,5–13,3 %. Следует отметить, что в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста наиболее часто встречается ИБС, кроме того, у женщин высокая доля смертности от цереброваскулярных болезней.

Результаты настоящего исследования можно использовать при разработке, формировании и реализации трех основных стратегий снижения смертности НИЗ: популяционной стратегии профилактики, профилактической стратегии выявления лиц высокого риска и коррекции у них факторов риска, вторичной профилактики, включающей в себя как лечебные мероприятия в период обострения заболевания, так лечебные меры по их предупреждению, а также при проведении диспансерных и реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с НИЗ, в т. ч. с полиморбидной патологией на всех этапах и уровнях оказания медицинской помощи.

Список источников | References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agaltsov MV, Alexandrova LM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Potemkina RA, Mylnikova LA, Kamynina NN, Pivovarova OA. Prevention of non-communicable diseases: From studying risk factors to national programs. *Health Care of the Russian Federation*. 2021;65(5):440–446. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-5-440-446>.
3. M S, Sunil BN, R V. Prevalence of non-communicable disease risk factors among adults in a rural field practice area of a tertiary care medical center in Karnataka. *Cureus*. 2024;16(8):e67474. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.67474>.
4. Kobyakova OS, Kulikov ES, Deev IA, Almikeeva AA, Pimenov ID, Starovoytova EA. The prevalence of chronic non-communicable diseases risk factors among medical staff. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):96–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-96-104>.

5. Korotkova EO, Kamynina NN. Monitoring of noncommunicable diseases risk factors in national adult health surveys: A review of international experience. *City Healthcare*. 2022;3(1):94–105. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/GTZUZZ>.
6. Muromceva GA, Koncevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
7. Grigoryeva NYu, Korolyova ME, Yashina EM. Comorbid status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2020;4(1):824–829. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/IFHNLL>.
8. Maslennikova GYa, Oganov RG. Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):5–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>.
9. Zinnatullina AR, Khamitov RF. Chronic obstructive pulmonary disease: Significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):446–455. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455>.
10. Zykov KA, Ovcharenko SI. Approaches to drug therapy in patients with stable COPD: Suggested treatment algorithm. *Medical Council*. 2015;(17):24–31. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VKYENR>.
11. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(1):93–102. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.12181>.
12. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):631–639. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6).
13. Belenkov YuN, Tsvetkova OA, Privalova EV, An GV, Ilgisonis IS, Voronkova OO. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: Place of therapy with modern β -adrenoblockers. *Kardiologiya*. 2019;59(6):48–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.n458>.
14. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, Konradi AO, Balanova YuA, Zhernakova YuV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>.
15. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
16. Drapkina OM, Maslennikova GYa, Shepel RN. Comorbidity of leading non-communicable diseases: Pathogenetic bases and approaches to therapy. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(7):7–13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2023260717>.
17. Sapozhnikova IE, Tarlovskaya EI, Tarlovsky AK. Heart remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2012;18(5):435–442. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-5-435-442>.
18. Simonova ZhG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. The course of coronary heart disease concurrent with peptic ulcer disease: Clinical and pathogenetic aspects. *Therapeutic Archive*. 2014;86(1):33–36. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RTZPKN>.
19. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, Rylova AK, Pashkevich DD, Viter KV, et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: Independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TZWNFP>.
20. Fomina NV, Ronzhina OA, Smakotina SA. Special properties of the left ventricle myocardium remodeling in athletes with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):13–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-13-17>.
21. Ryabova AY, Kozlova IV, Shapovalova TG, Shashina MM. Comorbidity of gastroenterological and cardiovascular pathology as a problem of clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(3):107–114. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/16828658-ecg-199-3-107-114>.
22. Ryabova AY, Shapovalova TG, Shashina MM, Guzenko TN, Volkov SV. Clinical case of the sharp cholecystitis process under mask of a sharp myocardial infarction. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2015;(2):68–70. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/THKCNN>.
23. Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: State of the art. *Arterial Hypertension*. 2016;22(5):432–440. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440>.

24. Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiia*. 2018;58(9S):29–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
25. Sevostyanova EV, Nikolaev YA, Polyakov VY, Mitrofanov IM. Association of arterial hypertension with hepatobiliary pathology: The occurrence of comorbidity and features of metabolic processes. *Current Hypertension Reviews*. 2020;16(2):138–147. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190801104227>.

Информация об авторах

Танзиля Хафизовна Амирова [✉] — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, медицинский институт, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия.

E-mail: tanzilya.amirova.85@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0666-7418>

Динара Сруровна Даирова — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории гидрохимии и экологии, Каспийский морской научно-исследовательский центр, Астрахань, Россия.

E-mail: dairova3110@mail.ru

Илья Владимирович Петров — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины, медицинский институт, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия; доцент кафедры цифровых технологий в здравоохранении, Казанская государственная медицинская академия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казань, Россия.

E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2097-5679>

Глеб Юрьевич Стручко (1974–2025) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, директор медицинского института, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия.

E-mail: struchko.gyu@marsu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>

Information about the authors

Tanzilya Kh. Amirova [✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, Medical Institute, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

E-mail: tanzilya.amirova.85@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0666-7418>

Dinara S. Dairova — Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Hydrochemistry and Ecology, Caspian Marine Scientific Research Center, Astrakhan, Russia.

E-mail: dairova3110@mail.ru

Ilya V. Petrov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, Medical Institute, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia; Associate Professor of the Department of Digital Technologies in Healthcare, Kazan State Medical Academy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia.

E-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2097-5679>

Gleb Yu. Struchko (1974–2025) — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Director of Medical Institute, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia.

E-mail: struchko.gyu@marsu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>

Рукопись получена: 2 апреля 2025. Одобрена после рецензирования: 27 мая 2025. Принята к публикации: 16 июля 2025.

Received: 2 April 2025. Revised: 27 May 2025. Accepted: 16 July 2025.

УДК 617.7-072:616.831-005.98:618.2

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.103><https://elibrary.ru/NZEFFT>

Взаимосвязь тяжести гипертензивных расстройств во время беременности и ряда параметров ультразвукового исследования зрительного нерва

Елизавета Сергеевна Таскина[✉], Виктор Андреевич Мудров, Ирина Владимировна Кибалина

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

✉ taskins@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Гипертензивные расстройства во время беременности остаются одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Эти состояния требуют своевременной диагностики для предотвращения тяжелых церебральных осложнений.

Цель исследования — определить характер зависимости между тяжестью гипертензивных расстройств у беременных и сонографическими изменениями параметров зрительного нерва.

Материалы и методы. Обследовано 80 беременных, разделенных на 4 группы исследования: пациентки с нормальной беременностью ($n = 20$), гестационной артериальной гипертензией ($n = 20$), умеренной ($n = 25$) и тяжелой преэклампсией ($n = 15$). Проведено комплексное офтальмологическое обследование, включая ультразвуковое исследование зрительного нерва с определением диаметра его склерального канала (ДСКЗН), высоты диска (ДЗН), его диаметра с оболочкой (ДОЗН) и без нее (ДБОЗН).

Результаты. Обнаружена прямая связь заметной силы значения высоты ДЗН с ДБОЗН, а также ДОЗН. Выявлена обратная корреляционная связь заметной силы между значением высоты ДЗН и ДСКЗН. При значении высоты ДЗН $\geq 0,5$ мм и ДБОЗН $> 2,6$ мм риск развития тяжелой преэклампсии возрастает более чем в 2,5 раза. При значении ДОЗН $\geq 5,7$ мм риск развития тяжелой преэклампсии возрастает более чем в 7 раз.

Обсуждение. При повышении внутричерепного давления у беременных с преэклампсией происходит увеличение высоты ДЗН, ДОЗН и ДБОЗН. Выраженность отека ДЗН зависит не только от степени внутричерепной гипертензии, но и от индивидуальных анатомических особенностей строения склерального канала зрительного нерва.

Заключение. Установлена тесная связь между ультразвуковыми параметрами зрительного нерва и риском развития преэклампсии. Высота ДЗН имеет прямую связь с ДБОЗН и ДОЗН. Обнаружена обратная связь между высотой ДЗН с ДСКЗН, что ограничивает изолированное использование ультразвуковых значений высоты ДЗН в качестве инструментального маркера тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, гипертензивные расстройства, беременность, ультразвуковое исследование, зрительный нерв, диаметр оболочки зрительного нерва

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 129 от 27 апреля 2024 г.), проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты или их представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Таскина Е. С., Мудров В. А., Кибалина И. В. Взаимосвязь тяжести гипертензивных расстройств во время беременности и ряда параметров ультразвукового исследования зрительного нерва // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 103–115. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.103>. EDN: <https://elibrary.ru/NZEFFT>.

The Relationship Between the Severity of Hypertensive Disorders During Pregnancy and a Number of Ultrasonic Optic Nerve Parameters

Elizaveta S. Taskina[✉], Victor A. Mudrov, Irina V. Kibalina

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

✉ taskins@yandex.ru

Abstract

Background. Hypertensive disorders during pregnancy remain one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. These conditions require timely diagnosis to prevent severe cerebral complications.

The aim of the study was to determine the nature of the relationship between the severity of hypertensive disorders in pregnant women and sonographic changes in optic nerve parameters.

Materials and methods. 80 pregnant women were examined, divided into 4 study groups: patients with normal pregnancy ($n = 20$), with gestational hypertension ($n = 20$), moderate ($n = 25$) and severe preeclampsia ($n = 15$). A comprehensive ophthalmological examination was performed, including ultrasound optic nerve examination with the determination of scleral canal diameter (SCD), optic disc height (ODH), optic nerve diameter (OND) and optic nerve sheath diameter (ONSD).

Results. A direct relationship of noticeable strength was found between ODH with OND, as well as with ONSD. An inverse correlation of noticeable strength between ODH and SCD has been revealed. With ODH >0.5 mm and OND >2.6 mm, the risk of developing severe preeclampsia increases by more than 2.5 times. With ONSD >5.7 mm, the risk of developing severe preeclampsia increases by more than 7 times.

Conclusion. A close relationship has been established between ultrasound parameters of the optic nerve and the risk of preeclampsia. ODH has a direct relationship with ONSD and OND. The discovered inverse relationship between ODH and SCD limits the isolated use of ultrasound values of ODH as an instrumental marker of preeclampsia severity.

Keywords: preeclampsia, hypertensive disorders, pregnancy, ultrasound examination, optic nerve, optic nerve sheath diameter

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

Conformity with the principles of ethics. The studies on humans were approved by the Local Ethics Committee of the Chita State Medical Academy (protocol No. 129 dated 27 April 2024) and were conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. All patients or their representatives signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Taskina ES, Mudrov VA, Kibalina IV. The relationship between the severity of hypertensive disorders during pregnancy and a number of ultrasonic optic nerve parameters. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):103–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.103>. EDN: <https://elibrary.ru/NZEFFT>.

© Таскина Е. С., Мудров В. А., Кибалина И. В., 2025

© Taskina E. S., Mudrov V. A., Kibalina I. V., 2025

Список сокращений

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал

ВЧД — внутричерепное давление

ГАГ — гестационная артериальная гипертензия

ДБОЗН — диаметр зрительного нерва без оболочки

ДЗН — диск зрительного нерва

ДОЗН — диаметр оболочки зрительного нерва

ДСКЗН — диаметр склерального канала зрительного нерва

ОР — относительный риск

df — степени свободы (англ. degrees of freedom)

H — H-критерий Краскела — Уоллиса

Me — медиана (англ. median)

p — уровень значимости

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (англ. 1st and 3rd quartiles)

r — r-коэффициент корреляции Спирмена

U — U-критерий Манна — Уитни

χ² — χ²-критерий Пирсона

Введение

Гипертензивные расстройства во время беременности, включающие в себя гестационную артериальную гипертензию (ГАГ), преэклампсию и эклампсию, остаются одной из ведущих причин материнских и перинатальных заболеваемости и смертности [1–3]. Одним из основных патогенетических механизмов преэклампсии является генерализированная эндотелиальная дисфункция, приводящая к поражению органов-мишеней: почек, печени, головного мозга и глаз [4–6].

Церебральные нарушения, развивающиеся у пациенток с тяжелой преэклампсией, в 70–100 % сопровождаются отеком головного мозга с повышением внутричерепного давления (ВЧД) [7]. Ключевыми маркерами этих осложнений является отек диска зрительного нерва (ДЗН) и утолщение оболочек зрительного нерва, которые можно выявить с помощью ультразвукового исследования [8, 9]. Применение ультразвуковой диагностики указанного нерва позволяет выделить группу риска развития внутричерепной гипертензии до появления явной неврологической симптоматики [9, 10]. Однако в настоящее время не определены параметры ультразвукового исследования зрительного нерва, которые могут свидетельствовать о развитии отека головного мозга с повышением ВЧД у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, что обуславливает актуальность настоящего исследования [10].

Цель исследования — определить характер зависимости между тяжестью гипертензивных расстройств у беременных и сонографическими изменениями параметров зрительного нерва.

Материалы и методы

Проведено описательное исследование с параллельными выборками, в которое включено 80 беременных, госпитализированных в Забайкальский краевой перинатальный центр (Чита). Для корректного формирования групп исследования проанализированы медицинские карты беременных, рожениц и ролюниц, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях.

Критерии включения:

- 1) гипертензивные расстройства во время беременности (ГАГ, преэклампсия);
- 2) возраст от 18 до 40 лет;
- 3) наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) псевдоотек ДЗН: перипапиллярные гиперрефлективные овоидные массоподобные структуры (*англ.* peripapillary hyperreflective ovoid mass-like structures), друзы ДЗН, малые размеры ДЗН, косовой врез ДЗН, миопический ДЗН с косым врезом, витреопапиллярный тракционный синдром, миелиновые волокна ДЗН, врожденные аномалии ДЗН;
- 2) острые сосудистые, воспалительные и инфекционные заболевания сетчатки и зрительного нерва;
- 3) нейродегенеративные, сосудистые и инфекционные заболевания головного мозга в анамнезе;
- 4) инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания;
- 5) многоплодная беременность;
- 6) гемолитическая болезнь плода, хромосомные и генетические заболевания плода.

Всех беременных, включенных в исследование, разделили на 4 группы: контрольная — пациентки с нормальной беременностью без сопутствующих осложнений и заболеваний ($n = 20$); сравнения — пациентки с ГАГ ($n = 20$); клиническая — пациентки с умеренной ($n = 25$) и тяжелой преэклампсией ($n = 15$) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных количественных параметров
в группах исследования, Ме [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Контрольная группа ($n = 20$)	ГАГ ($n = 20$)	Умеренная преэклампсия ($n = 25$)	Тяжелая преэклампсия ($n = 15$)	H -критерий Краскела — Уоллиса
Возраст, лет	26,00 [19,00; 33,00]	27,50 [25,20; 33,20]	28,00 [23,00; 32,00]	28,60 [25,00; 34,00]	$H = 12,89$ $df = 3$ $p = 0,065$
Срок гестации на момент осмотра, недели	39,10 [38,20; 40,00]	37,70 [36,10; 39,00]	36,20 [34,80; 38,10]	36,39 [33,90; 38,50]	$H = 4,53$ $df = 3$ $p = 0,209$

Примечания: Ме — медиана (*англ.* median); Q_1 & Q_3 — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles); H — H -критерий Краскела — Уоллиса; df — степени свободы (*англ.* degrees of freedom); p — уровень значимости.

Проведены комплексное офтальмологическое обследование (осмотр органа зрения, авторефрактометрия, визометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), а также транспальпебральное ультразвуковое исследование зрительного нерва в режиме В-сканирования на аппарате UD-6000 (Томеу, Польша) в двух плоскостях (аксиальной и сагиттальной). Определялись следующие ультразвуковые параметры: высота ДЗН, диаметр склерального канала зрительного нерва (ДСКЗН), а также диаметр интраорбитальной части зрительного нерва с оболочкой (диаметр оболочки зрительного нерва, ДОЗН) и без нее (диаметр зрительного нерва без оболочки, ДБОЗН) на расстоянии 3 мм от заднего полюса глаза. Средние значения всех ультразвуковых параметров рассчитывались как результат полусуммы этих показателей в двух плоскостях сканирования (рис. 1).

Для верификации наличия спинномозговой жидкости в субарахноидальном пространстве интраорбитальной части зрительного нерва проводился динамический тест.

Пациенток просили отводить взгляд в височную сторону на 30°, после чего проводили повторное измерение ДОЗН. Тест считался положительным при уменьшении ДОЗН на 10 % и более [11].

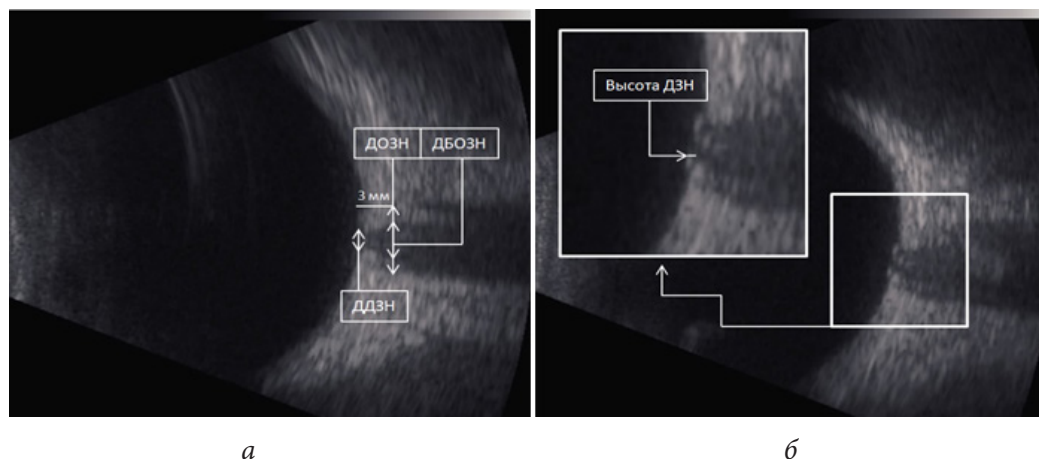


Рис. 1. Схематическое изображение параметров ультразвукового исследования зрительного нерва: а — измерение ДОЗН и ДБОЗН проводилось на расстоянии 3 мм от заднего полюса глаза; б — высота ДЗН и ДСКЗН измерялись при включении режима автоматического зумирования на ультразвуковом аппарате

При статистической обработке данных соблюдались принципы Международного комитета редакторов медицинских журналов (англ. The International Committee of Medical Journal Editors) и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (англ. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature) [12]. Для анализа использовались программные пакеты Microsoft Excel (англ. Microsoft Corp., США) и IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., США). Распределение количественных данных проверялось на нормальность с использованием критерия Шапиро — Уилка. В связи с ненормальным распределением количественные переменные описывались в формате $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения четырех независимых групп по количественному признаку применялся непараметрический H -критерий Краскела — Уоллиса. В случае выявления статистически значимых различий проводились попарные сравнения с использованием U -критерия Манна — Уитни с применением поправки Бонферрони ($p < 0,0125$) для контроля множественных сравнений. Для оценки динамики изменений внутри групп использовался ранговый T -критерий Уилкоксона. Сила и направление взаимосвязей между переменными оценивались с помощью r -коэффициента корреляции Спирмена, а интерпретация силы связи проводилась в соответствии со шкалой Чеддока. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием χ^2 -критерия Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для проспективного анализа результативных и факторных признаков использовалась оценка относительного риска (ОР) с расчетом 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,050$.

Результаты

Обнаружено, что средняя высота ДЗН при тяжелой преэклампсии была выше в сравнении с умеренной преэклампсией ($U = 49,0$; $p < 0,001$). В группе пациенток с ГАГ средних ДСКЗН не имел статистически значимых различий в сравнении с контролем ($U = 57,5$;

$p = 0,872$). Выявлено, что у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией средний ДСКЗН был увеличен в сравнении с контрольной группой ($U = 28,0$; $p = 0,026$ и $U = 9,0$; $p < 0,001$ соответственно). В группе беременных с ГАГ средний ДБОЗН не отличался от значения контроля ($U = 37,5$; $p = 0,140$). В группе пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией средний ДБОЗН был статистически значимо выше в сравнении с контролем ($U = 34,0$; $p = 0,003$ и $U = 6,0$; $p < 0,001$ соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

Значение высоты диска зрительного нерва, диаметра диска зрительного нерва и диаметра зрительного нерва без оболочки в исследуемых группах, Ме [Q₁; Q₃]

Параметр	Контрольная группа ($n = 20$)	ГАГ ($n = 20$)	Умеренная преэклампсия ($n = 25$)	Тяжелая преэклампсия ($n = 15$)	H -критерий Краскела — Уоллиса
Высота ДЗН, мм					
Аксиальная плоскость	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,25 [0,13; 0,34]	0,54 [0,40; 0,60]	$H = 73,45$ $df = 3$ $p < 0,001$
Сагиттальная плоскость	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,25 [0,15; 0,26]	0,47 [0,47; 0,51]	$H = 71,75$ $df = 3$ $p < 0,001$
Средняя	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,29 [0,14; 0,30]	0,52 [0,50; 0,53]	$H = 72,13$ $df = 3$ $p < 0,001$
ДСКЗН, мм					
Аксиальная плоскость	1,31 [1,20; 1,47]	1,36 [1,34; 1,58]	1,42 [1,34; 1,58]	1,63 [1,44; 2,21]	$H = 13,75$ $df = 3$ $p < 0,001$
Сагиттальная плоскость	1,30 [1,19; 1,41]	1,38 [1,35; 1,75]	1,49 [1,35; 1,75]	1,54 [1,43; 2,00]	$H = 16,74$ $df = 3$ $p = 0,001$
Средний	1,30 [1,19; 1,43]	1,37 [1,34; 1,66]	1,46 [1,34; 1,66]	1,59 [1,43; 2,10]	$H = 15,80$ $df = 3$ $p = 0,001$
ДБОЗН, мм					
Аксиальная плоскость	2,18 [2,16; 4,49]	2,17 [2,16; 2,18]	2,49 [2,31; 2,61]	2,89 [2,64; 3,06]	$H = 33,38$ $df = 3$ $p < 0,001$
Сагиттальная плоскость	2,29 [2,18; 2,42]	2,23 [2,18; 2,29]	2,42 [2,40; 2,60]	2,79 [2,48; 3,00]	$H = 32,50$ $df = 3$ $p < 0,001$
Средний	2,27 [2,18; 2,38]	2,22 [2,18; 2,27]	2,45 [2,36; 2,60]	2,92 [2,56; 2,94]	$H = 31,53$ $df = 3$ $p < 0,001$

Значение среднего ДОЗН у беременных с ГАГ не имело статистически значимых различий в сравнении с контролем ($U = 160,0$; $p = 0,289$). Выявлено, что в группе с умеренной и тяжелой преэклампсией средний ДОЗН был значимо больше в сравнении с контролем ($U = 0$; $p < 0,001$ и $U = 0$; $p < 0,001$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

**Значение диаметра оболочки зрительного нерва до и после проведения динамического теста
в исследуемых группах, Ме [Q₁; Q₃]**

Параметр	Контрольная группа (n = 20)	ГАГ (n = 20)	Умеренная преэклампсия (n = 25)	Тяжелая преэклампсия (n = 15)	H-критерий Краскела — Уоллиса
ДОЗН в аксиальной плоскости					
До теста 30°, мм	4,54 [4,44; 4,65]	4,61 [4,19; 4,71]	5,03 [4,84; 5,38]	5,78 [5,75; 5,94]	H = 64,20 df = 3 p < 0,001
После теста 30°, мм	4,45 [4,40; 4,50]	4,56 [4,19; 4,63]	4,81 [4,65; 5,25]	5,26 [5,01; 5,44]	H = 61,44 df = 3 p < 0,001
Оценка значимости динамических изменений	Z = -3,971 p < 0,001	Z = -1,309 p = 0,191	Z = -4,033 p < 0,001	Z = -3,428 p = 0,001	z-score
ДОЗН в сагиттальной плоскости					
До теста 30°, мм	4,65 [4,58; 4,65]	4,61 [4,29; 4,74]	5,03 [4,9; 5,53]	5,78 [5,52; 5,96]	H = 62,95 df = 3 p < 0,001
После теста 30°, мм	4,53 [4,49; 4,57]	4,58 [4,07; 4,73]	4,99 [4,90; 5,44]	5,17 [4,93; 5,43]	H = 47,72 df = 3 p < 0,001
Оценка значимости динамических изменений	Z = -3,971 p < 0,001	Z = -3,450 p = 0,001	Z = -2,811 p = 0,005	Z = -3,428 p = 0,001	z-score
Средний ДОЗН					
До теста 30°, мм	4,57 [4,49; 4,65]	4,61 [4,25; 4,72]	5,03 [4,86; 5,43]	5,78 [5,57; 5,95]	H = 64,20 df = 3 p < 0,001
После теста 30°, мм	4,48 [4,48; 4,49]	4,59 [4,14; 4,64]	4,85 [4,82; 5,34]	5,21 [4,97; 5,45]	H = 59,92 df = 3 p < 0,001
Оценка значимости динамических изменений	Z = -3,971 p < 0,001	Z = -3,948 p < 0,001	Z = -4,033 p < 0,001	Z = -3,191 p = 0,001	z-score

В ходе исследования выявлено, что значение среднего ДОЗН после проведения динамического теста статистически значимо уменьшилось во всех группах исследования ($p = 0,001$). Разница в значении среднего ДОЗН до и после проведения динамического теста в контрольной группе составила 1,96 [0,22; 3,44] % ($p < 0,001$); группе с ГАГ — 0,43 [0,38; 1,69] % ($p < 0,001$); умеренной преэклампсией — 3,57 [0,82; 3,66] % ($p < 0,001$); тяжелой преэклампсией — зафиксирована максимальная разница, которая составила 9,86 [8,40; 10,77] % ($p = 0,001$) (табл. 3).

Значение среднего ДОЗН у беременных с ГАГ после проведения теста 30° не имело различий по сравнению с пациентками контрольной группы ($U = 100,0$; $p = 0,060$). Обнаружено, что в группе с умеренной и тяжелой преэклампсией средний ДОЗН после динамического теста был больше в сравнении с контролем ($U = 0$; $p < 0,001$ и $U = 0$; $p < 0,001$ соответственно) (табл. 3).

Частота встречаемости пациенток с тяжелой преэклампсией и средней высотой ДЗН $\geq 0,5$ мм составила 30,0 % (12/40), умеренной преэклампсией и средней высотой

ДЗН <0,5 мм — 45,0 % (18/40) от общего числа случаев преэклампсии ($\chi^2 = 10,16$; $p = 0,0014$). При значении средней высоты ДЗН $\geq 0,5$ мм риск развития тяжелой преэклампсии возрастает более чем в 2,5 раза в сравнении со средней высотой ДЗН <0,5 мм (ОР = 2,85; 95 % ДИ — 1,45; 5,62; $p < 0,001$).

Частота встречаемости пациенток с тяжелой преэклампсией и средним ДБОЗН >2,6 мм составила 27,5 % (11/40), умеренной преэклампсией и средним ДБОЗН $\leq 2,6$ мм — 45,0 % (18/40) от общего числа случаев преэклампсии ($\chi^2 = 7,78$; $p = 0,005$). При значении среднего ДБОЗН >2,6 мм риск развития тяжелой преэклампсии возрастает более чем в 2,5 раз в сравнении со средним ДБОЗН $\leq 2,6$ мм (ОР = 2,62; 95 % ДИ — 1,30; 5,27; $p = 0,005$).

Частота встречаемости пациенток с тяжелой преэклампсией и средним ДОЗН $\geq 5,7$ мм составила 32,5 % (13/40), умеренной преэклампсией и средним ДОЗН <5,7 мм — 55,0 % (22/40) от общего числа случаев преэклампсии ($\chi^2 = 21,78$; $p < 0,001$). При значении среднего ДОЗН $\geq 5,7$ мм риск развития тяжелой преэклампсии возрастает более чем в 7 раз в сравнении со средним ДОЗН <5,7 мм (ОР = 7,22; 95 % ДИ — 2,45; 21,26; $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа отмечена обратная корреляционная связь заметной силы между значением средней высоты ДЗН и среднего ДСКЗН ($r = -0,613$; $p < 0,001$). Выявлена прямая связь заметной силы значения средней высоты ДЗН со средним ДБОЗН ($r = 0,334$; $p = 0,020$), а также средним ДОЗН до проведения динамического теста ($r = 0,662$; $p < 0,001$). В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа ультразвуковых показателей интраокулярной и интраорбитальной частей зрительного нерва в аксиальной и сагиттальной плоскостях сканирования.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа ультразвуковых показателей интраокулярной и интраорбитальной частей зрительного нерва

Коррелирующие признаки	r	Сила связи по шкале Чеддока	p
Высота ДЗН в аксиальной плоскости — ДСКЗН в аксиальной плоскости	-0,538	Заметная	0,001
Высота ДЗН в сагиттальной плоскости — ДСКЗН в сагиттальной плоскости	-0,548	Заметная	0,001
Средняя высота ДЗН — средний ДСКЗН	-0,613	Заметная	<0,001
Высота ДЗН в аксиальной плоскости — ДБОЗН в аксиальной плоскости	0,325	Умеренная	0,024
Высота ДЗН в сагиттальной плоскости — ДБОЗН в сагиттальной плоскости	0,351	Умеренная	0,014
Средняя высота ДЗН — средний ДБОЗН	0,334	Умеренная	0,020
Высота ДЗН в аксиальной плоскости — ДОЗН в аксиальной плоскости до теста 30°	0,683	Заметная	<0,001
Высота ДЗН в сагиттальной плоскости — ДОЗН в сагиттальной плоскости до теста 30°	0,577	Заметная	<0,001
Средняя высота ДЗН — средний ДОЗН до теста 30°	0,662	Заметная	<0,001

Обсуждение

Ультразвуковое исследование зрительного нерва представляет собой перспективный неинвазивный метод косвенной оценки и мониторинга ВЧД [9, 13, 14]. Хотя этот метод

диагностики описан еще в 1987 г. [15] и расширен в 1996 г. [16], он начал широко использоваться только после публикации исследования Т. Гирартса и др. (*англ.* T. Geeraerts et al.) [17]. По данным ряда авторов, ультразвуковые значения ДОЗН и ДБОЗН, а также высоты ДЗН, измеренные при помощи В-сканирования, коррелируют с повышением ВЧД [9, 14]. В работе К.Г. Широкара и др. (*англ.* C.G. Shirodkar et al.) выявлена статистически значимая корреляция между показателями ДОЗН и магнитно-резонансной томографии головного мозга [18]. В ходе проведенного исследования С.Б. Картера и др. (*англ.* S.B. Carter et al.) определено, что чувствительность ультразвукового исследования глаза для выявления отека ДЗН составляет 90 % (95 % ДИ — 80,2; 99,3), а специфичность выявления псевдоотека диска зрительного нерва — 79 % (95 % ДИ — 67,7; 90,7) [19].

В результате проведенного исследования нами выявлено, что значение среднего ДОЗН у пациенток с тяжелой преэклампсией составило 5,78 [5,52; 5,96] мм. Полученные результаты согласуются с рядом других работ. По данным Дж. Бисвас и др. (*англ.* J. Biswas et al.), тяжелая преэклампсия с неврологическими нарушениями сопровождается увеличением ДОЗН выше пороговых значений 5,8 мм [20]. Согласно данным, полученным Дж. Бжан Сименс и др. (*англ.* G. Brzan Simenc et al.), мониторинг до и после родов ДОЗН и высоты отека ДЗН является эффективным для выявления внутричерепной гипертензии у пациенток с преэклампсией [21]. Однако в представленных исследованиях проводилось измерение ДОЗН только в стандартной аксиальной (горизонтальной) плоскости сканирования без проведения динамического теста 30°. С учетом того, что зрительный нерв не имеет форму идеального круга, считаем предложенную нами методику измерения ультразвуковых параметров зрительного нерва в двух плоскостях (аксиальной и сагиттальной) сканирования с расчетом среднего значения более точной. Проведение теста 30° необходимо для верификации наличия спинномозговой жидкости в субарахноидальном пространстве интраорбитальной части зрительного нерва и дифференциальной диагностики застойного отека ДЗН от псевдоотека [11].

В ходе проведенного нами исследования комплексно проанализированы ультразвуковые параметры зрительного нерва и их корреляционные взаимосвязи. Обнаружено, что высота ДЗН имеет прямые связи с ДОЗН и ДБОЗН. Внутричерепная гипертензия приводит к увеличению гидростатического давления спинномозговой жидкости в субарахноидальном пространстве зрительного нерва, что вызывает нарушение аксоплазматического транспорта в поверхностных нервных волокнах и преламинарной зоне головки зрительного нерва [22, 23]. Вторичное сдавление центральной вены сетчатки способствует накоплению внеклеточной жидкости и развитию отека ДЗН [24, 25]. При развитии внутричерепной гипертензии повышенное давление спинномозговой жидкости в субарахноидальном пространстве зрительного нерва вызывает застой аксоплазматического тока в поверхностном слое нервных волокон и преламинарной области головки зрительного нерва. Вторично происходит сдавление центральной вены сетчатки, что приводит к накоплению внеклеточной жидкости в головке зрительного нерва.

В исследовании В.В. Нероева и др. показано, что при внутричерепной гипертензии происходит изолированное увеличение толщины оболочек зрительного нерва до $(5,81 \pm 0,42)$ мм без изменения толщины интраорбитального отдела зрительного нерва [26]. Однако нами выявлено высокое значение не только ДОЗН, но и ДБОЗН у пациенток с преэклампсией. Развитие отека ДЗН на фоне преэклампсии, вероятно, имеет свои патогенетические особенности, что обусловлено наличием протеинурии с гипопротеинемией [3, 5]. Низкое он-

котическое давление ликвора и крови, возможно, является дополнительным фактором, predisposing к накоплению внеклеточной жидкости и развитию отека интраорбитального отдела зрительного нерва с его утолщением. Отек ДЗН при повышенном внутричерепном давлении на фоне преэклампсии обусловлен не только скоплением внеклеточной жидкости в области головки зрительного нерва вследствие вторичного венозного застоя, но и набуханием нервных волокон из-за разницы гидростатического и онкотического давления [25]. Считаем перспективным дальнейшее детальное изучение патогенетических механизмов развития отека ДЗН при гипертензивных расстройствах во время беременности. На рис. 2 представлена сравнительная характеристика ультразвуковых параметров зрительного нерва в норме, при внутричерепной гипертензии и преэклампсии.

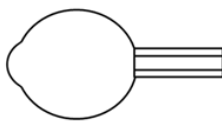
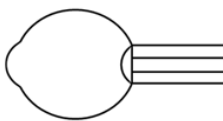
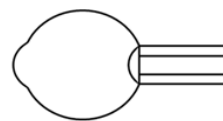
	Норма	Внутричерепная гипертензия	Преэклампсия
			
ДОЗН	N	↑	↑
ДБОЗН	N	N	↑
Гидростатическое давление	N	↑	↑
Онкотическое давление спинномозговой жидкости	N	N	↓

Рис. 2. Сравнительная характеристика ультразвуковых параметров зрительного нерва в норме, при внутричерепной гипертензии и преэклампсии:

N — норма; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение

Также выявлено, что высота ДЗН имеет обратные связи с ДСКЗН. С учетом того, что при повышении гидростатического давления ликвора происходят ортоградный и ретроградный застои аксоплазматического тока в головке зрительного нерва, наличие узкого склерального канала будет являться дополнительным фактором для увеличения высоты отека ДЗН [24, 27]. Полученные данные указывают на наличие анатомической предрасположенности к формированию отека ДЗН у пациенток с узким склеральным каналом зрительного нерва, что ограничивает изолированное использование ультразвуковых значений высоты отека ДЗН в качестве инструментального маркера тяжести внутричерепной гипертензии при гипертензивных расстройствах во время беременности. Таким образом, считаем перспективным дальнейшее углубленное изучение факторов, влияющих на значение ультразвуковых параметров зрительного нерва, с разработкой в дальнейшем индивидуальных поправочных коэффициентов.

Заключение

Установлена тесная связь между ультразвуковыми параметрами зрительного нерва и риском развития такого осложнения беременности, как преэклампсия. При среднем значении ДБОЗН $>2,6$ мм и высоты ДЗН $\geq 0,5$ мм риск развития преэклампсии возрастает более чем в 2,5 раза. При значении среднего ДОЗН $\geq 5,7$ мм риск развития тяжелой преэклампсии возрастает более чем в 7 раз.

Обнаружено, что высота ДЗН имеет прямую связь с ДОЗН и ДБОЗН, что указывает на возможность использования этого ультразвукового параметра в качестве дополнительного диагностического маркера внутричерепной гипертензии при преэклампсии. Однако наличие обратной связи между высотой ДЗН и диаметром склерального канала зрительного нерва подчеркивает необходимость персонализированного подхода в оценке клинической значимости наличия отека ДЗН при преэклампсии с учетом анатомических особенностей.

Таким образом, ультразвуковое исследование зрительного нерва представляет собой перспективный неинвазивный метод косвенной оценки и мониторинга внутричерепной гипертензии у пациенток с преэклампсией. Для более точной диагностики необходимо комплексное измерение ультразвуковых параметров зрительного нерва в двух плоскостях сканирования с оценкой высоты ДЗН, диаметра склерального канала зрительного нерва, ДОЗН и ДБОЗН. Для интеграции предложенного метода диагностики необходимо проведение крупных рандомизированных исследований с разработкой универсального протокола описания и оценки ультразвуковых параметров зрительного нерва у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, в т. ч. с учетом индивидуальных поправочных коэффициентов.

Список источников | References

1. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023;381:e071653. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071653>.
2. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e218401. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>.
3. Chiang YT, Seow KM, Chen KH. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4532. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25084532>.
4. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Pathophysiology of pre-eclampsia — two theories of the development of the disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;25(1):307. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25010307>.
5. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*. 2019;124(7):1094–1112. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>. Erratum in: *Circulation Research*. 2020;126(1):e8. DOI: <https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000315>.
6. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4246. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>.
7. Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, Akingbade GT, Ijomone OM. Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy. *Metabolic Brain Disease*. 2021;36(6):1109–1117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00710-x>.
8. Anton N, Bogdanici CM, Branisteanu DC, Armeanu T, Ilie OD, Doroftei BA. Narrative review on neuro-ophthalmological manifestations that may occur during pregnancy. *Life*. 2024;14(4):431. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14040431>.
9. Yu ZY, Xing YQ, Li C, Wang SB, Song XN, Wang CC, et al. Ultrasonic optic disc height combined with the optic nerve sheath diameter as a promising non-invasive marker of elevated intracranial pressure. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:957758. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.957758>.
10. Sterrett ME, Austin B, Barnes RM, Chang EY. Optic nerve sheath diameter in severe preeclampsia with neurologic features versus controls. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):224. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04548-8>.
11. Kohli AA, Pistilli M, Alfaro C, Ross AG, Jivraj I, Bagchi S, et al. Role of ocular ultrasonography to distinguish papilledema from pseudopapilledema. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2021;41(2):206–211. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000984>.
12. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *International Journal of Nursing Studies*. 2015;52(1):5–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>.

13. Pichamuthu K. Optic nerve sheath ultrasound: Where do we go from here? *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021;25(4):360–361. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23795>.
14. Bozdoğan Z, Şenel E, Özmuk Ö, Karataş H, Kurşun O. Comparison of optic nerve sheath diameters measured by optic ultrasonography before and after lumbar puncture in idiopathic intracranial hypertension patients. *Archives of Neuropsychiatry*. 2023;60(2):117–123. DOI: <https://doi.org/10.29399/npa.28074>.
15. Gangemi M, Cennamo G, Maiuri F, D'Andrea F. Echographic measurement of the optic nerve in patients with intracranial hypertension. *Minimally Invasive Neurochirurgia*. 1987;30(2):53–55. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053656>.
16. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatric Radiology*. 1996;26(10):701–705. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01383383>.
17. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigue B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(11):2062–2067. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1149-x>.
18. Shirodkar CG, Munta K, Rao S, Mahesh MU. Correlation of measurement of optic nerve sheath diameter using ultrasound with magnetic resonance imaging. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015;19(8):466–470. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-5229.162465>.
19. Carter SB, Pistilli M, Livingston KG, Gold DR, Volpe NJ, Shindler KS, et al. The role of orbital ultrasonography in distinguishing papilledema from pseudopapilledema. *Eye*. 2014;28(12):1425–1430. DOI: <https://doi.org/10.1038/eye.2014.210>.
20. Biswas J, Khatun N, Bandyopadhyay R, Bhattacharya N, Maitra A, Mukherjee S, et al. Optic nerve sheath diameter measurements using ultrasonography to diagnose raised intracranial pressure in preeclampsia: An observational study. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2023;24(1):5–11. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-3-3>.
21. Brzan Simenc G, Ambrozic J, Prokselj K, Tul N, Cvijic M, Mirkovic T, et al. Ocular ultrasonography for diagnosing increased intracranial pressure in patients with severe preeclampsia. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2018;36:49–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.06.005>.
22. Hayreh SS. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016;50:108–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.10.001>.
23. Guarnizo A, Albreiki D, Cruz JP, Letourneau-Guillon L, Iancu D, Torres C. Papilledema: A review of the pathophysiology, imaging findings, and mimics. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2022;73(3):557–567. DOI: <https://doi.org/10.1177/08465371211061660>.
24. Xie JS, Donaldson L, Margolin E. Papilledema: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Survey of Ophthalmology*. 2022;67(4):1135–1159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.11.007>.
25. Taskina ES, Kibalina IV, Mudrov VA. Pathogenetic mechanisms of papilledema development on preeclampsia. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2024;(3):100–111. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52485/19986173_2024_3_100.
26. Neroev VV, Kiseleva TN, Eliseeva EK, Baeva AV, Lugovkina KV. Echographic criteria for the assessment of the optic nerve condition in intracranial hypertension. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(4):49–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57>.
27. Reier L, Fowler JB, Arshad M, Hadi H, Whitney E, Farmah AV, et al. Optic disc edema and elevated intracranial pressure (ICP): A comprehensive review of papilledema. *Cureus*. 2022;14(5): e24915. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.24915>.

Информация об авторах

Елизавета Сергеевна Таскина [✉] — кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

E-mail: taskins@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Виктор Андреевич Мудров — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

E-mail: mudrov_viktor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Ирина Владимировна Кибалина — доктор медицинских наук, доцент, директор научно-исследовательского института молекулярной медицины, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени профессора Б. И. Кузника, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

E-mail: physiology_chgma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Information about the authors

Elizaveta S. Taskina [✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

E-mail: taskins@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Victor A. Mudrov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Pediatrics and the Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

E-mail: mudrov_viktor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Irina V. Kibalina — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular Medicine, Head of the Department of Normal Physiology named after Professor B. I. Kuznik, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

E-mail: physiology_chgma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

Рукопись получена: 10 апреля 2025. Одобрена после рецензирования: 19 мая 2025. Принята к публикации: 16 июля 2025.

Received: 10 April 2025. Revised: 19 May 2025. Accepted: 16 July 2025.

УДК 616.717.7

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.116>

<https://elibrary.ru/VMHCQI>



Оценка токсического влияния сплавов никелида титана с серебром на гематологический профиль лабораторных животных

Иван Иванович Гордиенко^{1✉}, Лариса Георгиевна Полушина¹, Мария Николаевна Добринская¹, Екатерина Сергеевна Марченко², Наталья Александровна Цап¹, Степан Петрович Черный¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Россия, Екатеринбург

² Национальный исследовательский Томский государственный университет Россия, Томск

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Аннотация

Введение. Биомедицинские имплантаты находятся в стадии активных исследований. Никелид титана (NiTi) является уникальным сплавом, широко известным благодаря своим свойствам, таким как биосовместимость, прочность, пластичность. Несмотря на преимущества NiTi, его применение ограничено потенциальными рисками, связанными с аномальной реакцией тканей. В связи с этим усилия направлены на улучшение биосовместимости NiTi и снижение его токсичности.

Цель исследования — выявить потенциальные изменения гематологических показателей, оценить острую, подострую и хроническую токсичность, связанную с воздействием сплавов NiTi с включением серебра (Ag).

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках открытого рандомизированного контролируемого эксперимента длительностью 9 мес. Объектом изучения служили образцы порошка NiTi с добавлением Ag (образец 0,5 % Ag). В качестве контроля использовался порошок NiTi без добавления Ag. Проводилось исследование острой, подострой, субхронической и хронической системной токсичности, изучение гематологического профиля на лабораторных крысах.

Результаты. При оценке состояния лабораторных животных после проведения теста по определению острой токсичности ни в одной группе за все время наблюдения не зарегистрированы гибель животных и неблагоприятные клинические признаки. Аналогично при изучении показателей общего анализа крови через 28 дней, 3, 6 и 9 мес. после внутримышечного подшивания образцов не выявлены воспалительные изменения, но отмечается противовоспалительная активность имплантата.

Заключение. Оценка острой, подострой, субхронической и хронической токсичности NiTi не выявила гибели животных или неблагоприятных клинических признаков, указывающих на общее токсическое воздействие после подшивания образцов NiTi с Ag. В результате динамической оценки параметров общего анализа крови не выявлены изменения, характерные для токсического воздействия сплава на гемопоэз.

Ключевые слова: никелид титана, серебро, гематологический профиль, подострая токсичность, субхроническая токсичность, хроническая токсичность, имплантат

Конфликт интересов. Н. А. Цап — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала», не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все эксперименты проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрены этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 26 мая 2023 г.).

Для цитирования: Оценка токсического влияния сплавов никелида титана с серебром на гематологический профиль лабораторных животных / И. И. Гордиенко, Л. Г. Полушина, М. Н. Добринская [и др.] //

Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 116–127. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.116>. EDN: <https://elibrary.ru/VMHCQI>.

The Effect of Titanium Nickelide Alloys with Silver on the Hematological Profile of Laboratory Animals

Ivan I. Gordienko^{1✉}, Larisa G. Polushina¹, Maria N. Dobrinskaya¹, Ekaterina S. Marchenko², Natalia A. Tsap¹, Stepan P. Chernyii¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Abstract

Introduction. Biomedical implants in present time are under active research. Titanium nickelide (NiTi) is alloy widely uses for its properties. Despite the advantages of NiTi, its use is limited by the potential risks associated with abnormal tissue reaction. Therefore, significant efforts are being made to improve the biocompatibility of NiTi and reduce its toxicity.

The purpose of the study is to research potential changes in hematological parameters, to assess acute, subacute and chronic toxicity that may be associated with NiTi-silver (Ag) alloys.

Materials and methods. The study was conducted as part of an open, randomized, controlled experiment lasting 9 months. The object of study was samples of NiTi powder with Ag addition. NiTi powder without the addition of Ag was used as a control. The study of acute, subacute, subchronic, chronic toxicity and hematological profile in particular, were conducted.

Results. When assessing the condition of laboratory animals after conducting a test to determine acute systemic toxicity, animal deaths and adverse clinical signs were not recorded in any group of animals during the entire observation period. To study the potential for subacute toxicity, a general blood test was performed, and the potential anti-inflammatory activity of the implant was noted.

Conclusion. Assessment of acute, subacute, subchronic and chronic toxicity of NiTi revealed no signs of animal death or pronounced clinical symptoms indicating a general toxic effect after surgery. As a result of the dynamic assessment parameters of the blood, no changes characteristic of the toxic effect of the alloy on hematopoiesis were detected.

Keywords: titanium nickelide, silver, hematologic tests, acute toxicity, chronic toxicity, subchronic toxicity, implant

Conflict of interest. Natalia A. Tsap is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 4 dated 26 May 2023).

For citation: Gordienko II, Polushina LG, Dobrinskaya MN, Marchenko ES, Tsap NA, Chernyii SP. The effect of titanium nickelide alloys with silver on the hematological profile of laboratory animals. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(4):116–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.116>. EDN: <https://elibrary.ru/VMHCQI>.

© Гордиенко И. И., Полушина Л. Г., Добринская М. Н., Марченко Е. С., Цап Н. А., Черный С. П., 2025

© Gordienko I. I., Polushina L. G., Dobrinskaya M. N., Marchenko E. S., Tsap N. A., Chernyii S. P., 2025

Список сокращений

- ОАК** — общий анализ крови
Ag — серебро (*лат. argentum*)
GRA — гранулоциты (*англ. granulocytes*)
HCT — гематокрит (*англ. hematocrit*)
HGB — гемоглобин (*англ. hemoglobin*)
LY — лимфоциты (*англ. lymphocytes*)
MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците (*англ. mean corpuscular hemoglobin*)
MCV — средний размер эритроцитов (*англ. mean corpuscular volume*)
Me — медиана (*англ. median*)
MO — моноциты (*англ. monocytes*)
MPV — средний объем тромбоцитов (*англ. mean platelet volume*)
NiTi — никелид титана (*англ. nickel titanium*)
PCT — тромбоцит (*англ. plateletcrit*)
PDW — ширина распределения тромбоцитов (*англ. platelet distribution width*)
PLT — тромбоциты (*англ. platelets*)
Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ. 1st and 3rd quartiles*)
RBC — эритроциты (*англ. red blood cells*)
RDW — ширина распределения эритроцитов (*англ. red cell distribution width*)
WBC — лейкоциты (*англ. white blood cells*)

Введение

Биомедицинские имплантаты и устройства для коррекции переломов находятся в стадии активных исследований [1, 2]. Никелид титана (*англ. nickel titanium, NiTi*) является уникальным сплавом, широко известным благодаря своим выдающимся свойствам: биосовместимости, прочности, пластичности и способности восстанавливать первоначальную форму при перепадах температур [3–7]. Эти характеристики сделали NiTi незаменимым материалом во многих медицинских изделиях, включая ортодонтические дуги, стенты для сосудов. Также широкое распространение этот сплав получил в изготовлении материалов костной пластики для замещения полостных дефектов, что является особо важной проблемой в травматологии детского возраста в связи с высоким процентом рецидивов при выполнении костных пластик существующими материалами [8–10]. Несмотря на преимущества NiTi, его применение связано с потенциальными рисками возникновения послеоперационных инфекционных осложнений [11]. Выраженность этого процесса является одной из основных характеристик любого имплантируемого материала [12]. В связи с этим усилия направлены на улучшение биосовместимости NiTi, минимизацию риска возможных воспалительных осложнений и снижение его токсичности [12].

Одним из перспективных подходов является легирование NiTi серебром (*лат. argentum, Ag*). Этот металл известен своими антибактериальными свойствами и способностью улучшать биосовместимость материалов [13, 14]. Сочетание NiTi с Ag представляется перспективным в отношении снижения активности воспалительного процесса в области повреждения, скорейшей регенерации и восстановления функции поврежденной костной ткани [15–17]. По этой причине сплавы NiTi-Ag находят потенциальное применение в различных областях медицины, включая стоматологию (например, зубные имплантаты и ортодонтические дуги), сосудистую хирургию (стенты с антибактериальным покрытием)

и ортопедию (покрытия для имплантатов) [18, 19]. Вместе с тем растет интерес к изучению влияния сплавов на организм.

Одним из простых и доступных способов оценки реакции организма на воздействие является общий анализ крови (ОАК). Изменения в ОАК при токсических воздействиях отражают комплексные нарушения гемопоэза, иммунного ответа и системного воспаления. В зависимости от вида токсина, длительности воздействия и индивидуальных особенностей организма могут наблюдаться лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения, а также изменения в лейкоцитарной формуле [20]. Эти показатели играют важную диагностическую роль, позволяя заподозрить интоксикацию, оценить ее тяжесть и контролировать эффективность лечения [21]. В связи с этим необходимо оценивать влияние сплавов NiTi-Ag на гематологические параметры, чтобы гарантировать их безопасность.

Цель исследования — выявить потенциальные изменения гематологических показателей, оценить острую, подострую и хроническую токсичность, связанную с воздействием сплавов NiTi-Ag.

Материалы и методы

Тип эксперимента

Исследование проводилось в рамках открытого рандомизированного контролируемого эксперимента длительностью 9 мес. Работы выполнялись на базе вивария кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета согласно руководству по доклиническим исследованиям [22].

Технология производства материалов

Сплавы NiTi с пористостью 62 %, содержащие 0,3 и 0,5 атомных % Ag, созданы в Национальном исследовательском Томском государственном университете методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза в режиме послойного горения в атмосфере аргона. Использовались порошки никеля (ПНК ОТ-4, Россия), титана (ПТОМ-2, Россия) и нанопорошок Ag (средний размер частиц 8 нм). Для обеспечения однородного распределения Ag его наночастицы предварительно смешивались с никелевым порошком, а затем добавлялись к основной смеси никеля и титана. Синтез проводился в проточном реакторе с аргоновой атмосферой, предотвращающей окисление. Инициация самораспространяющимся высокотемпературным синтезом осуществлялась электрической дугой при температуре реактора 420 °С. После завершения синтеза пористые сплавы охлаждались путем погружения реактора в воду комнатной температуры [23, 24].

Исследование острой системной токсичности

Объектом изучения служили образцы порошка NiTi с добавлением Ag (образец 0,5 % Ag). В качестве контроля использовался порошок NiTi без добавления Ag. Исследование острой системной токсичности проводилось согласно ГОСТ ISO 10993-11-2021¹ на 40 белых беспородных мышах мужского пола, полученных из питомника СМК «Стезар» (Владимир, Россия), в диапазоне массы тела 17–23 г. Тест исследует системный ответ у мышей, вызванный продуктами выщелачивания или разложения в водной и неводной средах.

Для получения надосадочной жидкости 4 г исследуемого материала инкубированы в 20 мл физиологического раствора и 20 мл хлопкового масла при (37±1) °С в течение

¹ ГОСТ ISO 10993-11-2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия. М. : Рос. ин-т стандартизации, 2021. 26 с. URL: <https://clck.ru/3Nezjx> (дата обращения: 17.06.2025).

72 ч. при перемешивании со скоростью 50 об./мин. Соответствующая среда использовалась в качестве контроля в каждом случае.

Проведено 2 серии эксперимента, в каждой введено 2 группы мышей по 10 особей: 1-я — с имплантированным порошком NiTi с добавлением Ag (образец 0,5 % Ag); 2-я — для контроля (рис. 1). Надосадочную жидкость на водной основе вводили мышам внутривенно в хвостовую вену, неводной — внутрибрюшинно в объеме 50 мл/кг. Каждое животное наблюдали через 4, 24, 48 и 72 ч. для выявления неблагоприятных клинических последствий, включая воспалительные заболевания, потерю массы тела и смерть. Наблюдение включало в себя выявление неблагоприятных клинических признаков: изменения размера зрачка, слюноотечения, пилоэрекции, изменения паттернов дыхания, походки, позы, реакции на манипуляции, наличия клонических или тонических движений, стереотипий, странного поведения.

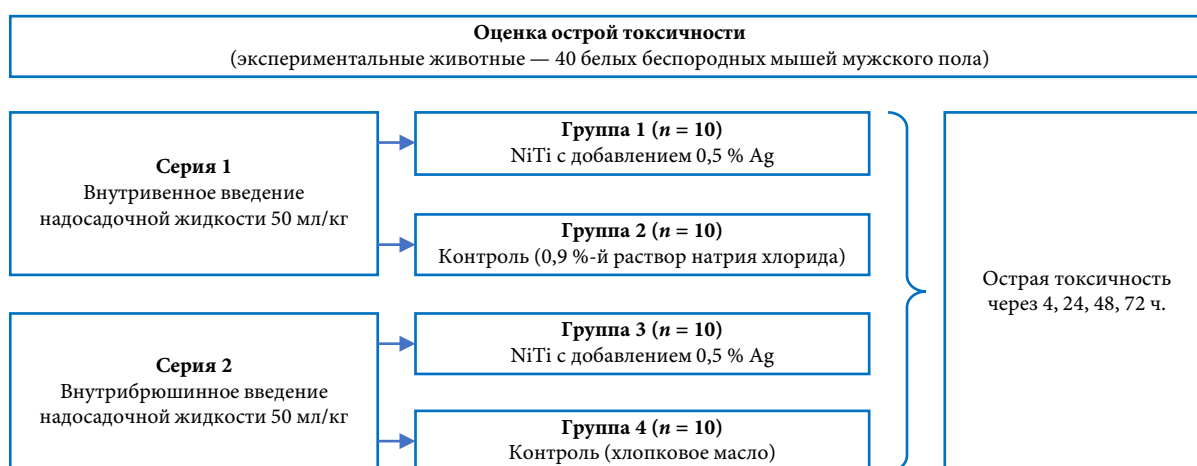


Рис. 1. Дизайн исследования по изучению острой токсичности нового сплава NiTi, содержащего Ag

Исследование подострой, субхронической и хронической токсичности (влияние на гематологические показатели)

Эксперименты проводились на 160 крысах породы Wistar женского пола массой 250–320 г, полученных из питомника СМК «Стезар» (Владимир, Россия). Все животные разделены на 3 экспериментальные (хирургическое вмешательство — внутримышечное подшивание порошков сплавов) и 1 контрольную (операция без введения порошка сплавов) группы: I — контрольная ($n = 40$); II — NiTi без добавления Ag ($n = 40$); III — NiTi с добавлением 0,3 % Ag ($n = 40$); IV — NiTi с добавлением 0,5 % Ag ($n = 40$) (рис. 2).

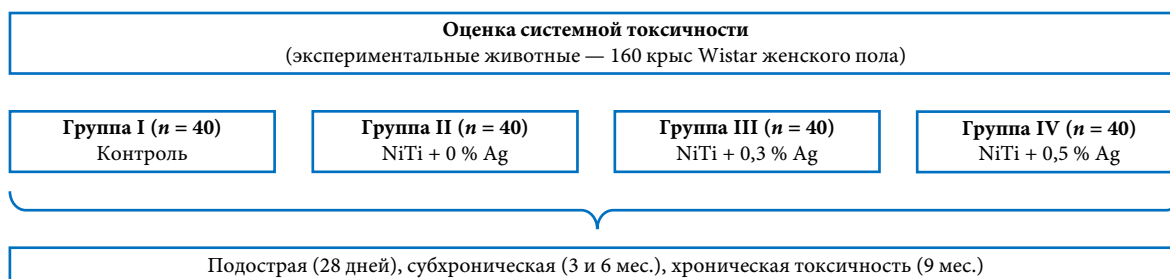


Рис. 2. Дизайн исследования по изучению подострой, субхронической и хронической токсичности нового сплава NiTi, содержащего Ag

Для изучения подострой токсичности лабораторных животных выводили из эксперимента на 28-е сутки экспозиции сплава в организме; субхронической — через 3 и 6 мес.; хронической — через 9 мес.

При выведении животных из эксперимента выполнялся забор крови из полости сердца с последующим гематологическим анализом. Исследование проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 5Vet PRO (PZ Cormay S. A., Польша). Этот ветеринарный гематологический анализатор позволяет оценить 25 параметров. Многоугловая проточная цитометрия с лазерным рассеянием используется для анализа популяции лейкоцитов (*англ.* white blood cells, WBC); технология импеданса — эритроцитов (*англ.* red blood cells, RBC), тромбоцитов (*англ.* platelets, PLT); колориметрия — для измерения концентрации гемоглобина (*англ.* hemoglobin, HGB).

Статистический анализ

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием пакета Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., США). Для оценки распределения данных проводился тест Шапиро — Уилка. Поскольку выборка значений имела непараметрическое распределение, в качестве меры центральной тенденции использовались медиана (*англ.* median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q_1 & Q_3). Сравнительный анализ показателей проводился с использованием непараметрических тестов Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Статистические различия принимались значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

При оценке состояния лабораторных животных после проведения теста по определению острой системной токсичности их гибель и неблагоприятные клинические признаки (изменение размера зрачка, слюнотечение, пилоэрекция, изменение паттернов дыхания, походки, позы, реакции на манипуляции, наличие клонических или тонических движений, стереотипий, странное поведение) не зарегистрированы ни в одной группе за все время наблюдения.

Результаты гематологических показателей крыс через 28 дней после имплантации образцов NiTi представлены в табл. 1.

Таблица 1

Гематологические показатели крыс на 28-е сутки после внутримышечного введения NiTi, Me [Q_1 ; Q_3]

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	P_1	P_2	P_3
WBC, 10^9 /л	9,60 [7,70; 12,20]	10,70 [9,80; 11,70]	9,35 [8,10; 11,30]	11,05 [8,75; 15,35]	0,549	0,780	0,423
RBC, 10^{12} /л	7,33 [7,22; 7,64]	7,44 [7,31; 7,82]	7,64 [7,23; 7,94]	7,97 [7,74; 8,04]	0,661	0,661	0,046
HGB, г/л	152 [147; 158]	152 [148; 155]	150 [139; 156]	151 [150; 157]	0,968	0,604	1,000
PLT, 10^9 /л	568 [547; 581]	604 [541; 698]	459 [420; 528]	538 [509; 565]	0,356	0,035	0,546
LY, 10^9 /л	7,40 [6,35; 8,15]	6,60 [5,60; 7,10]	6,70 [5,60; 8,30]	7,10 [6,15; 0,45]	0,203	0,762	0,721
MO, 10^9 /л	0,65 [0,50; 0,80]	0,80 [0,60; 0,90]	0,80 [0,60; 0,90]	0,85 [0,65; 1,00]	0,203	0,360	0,083

Примечания: P_1 , P_2 , P_3 — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; LY — лимфоциты (*англ.* lymphocytes); MO — моноциты (*англ.* monocytes); полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Количество RBC в крови животных, которым проводилось подшивание порошка NiTi с добавлением 0,5 % Ag, выше на $0,64 \times 10^{12}$ /л в сравнении с группой контроля ($p = 0,046$).

При этом значение указанного параметра оставалось в пределах референтного интервала. Повышение количества RBC может свидетельствовать об усилении синтетической активности, связанной с адаптационной реакцией организма на введение изучаемой субстанции. Отмечается снижение уровня PLT в 1,2 раза у крыс, получавших NiTi с добавлением 0,3 % Ag, в сравнении с контролем. Такое изменение может свидетельствовать о наличии противовоспалительной активности образца [25].

Для оценки субхронической токсичности животные выводились через 3 и 6 мес. после подшивания изучаемых образцов NiTi (табл. 2 и 3).

Таблица 2

**Гематологические показатели крыс через 3 мес.
после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]**

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	P_1	P_2	P_3
WBC, 10 ⁹ /л	7,6 [7,0; 8,4]	5,8 [5,8; 9,3]	6,8 [4,2; 8,7]	7,7 [6,0; 10,1]	0,254	0,534	0,859
RBC, 10 ¹² /л	7,06 [6,87; 7,09]	7,03 [6,99; 7,47]	6,91 [6,72; 7,35]	7,20 [6,98; 7,31]	0,402	0,934	0,269
HGB, г/дл	14,8 [14,3; 14,8]	15,2 [15,0; 15,4]	14,8 [14,4; 15,1]	14,7 [14,4; 15,0]	0,063	0,512	0,656
HCT, %	38,9 [38,4; 39,3]	39,4 [37,9; 39,9]	37,9 [36,7; 39,2]	38,7 [37,2; 39,6]	0,412	0,549	0,932
MCV, фл	55,70 [54,30; 56,60]	55,10 [53,60; 55,70]	54,75 [54,40; 55,70]	54,00 [53,30; 54,80]	0,261	0,315	0,077
MCH, пг	20,90 [20,60; 21,70]	21,60 [20,70; 22,30]	20,95 [20,60; 21,40]	20,70 [20,50; 21,00]	0,412	0,842	0,258
PLT, 10 ⁹ /л	683,0 [632,0; 712,0]	674,0 [564,0; 687,0]	667,5 [600,0; 717,0]	575,0 [554,0; 641,0]	0,183	0,683	0,037
LY, 10 ⁹ /л	5,85 [3,95; 6,95]	4,00 [3,20; 6,30]	4,70 [2,50; 6,40]	5,70 [3,90; 7,40]	0,282	0,248	0,809
MO, 10 ⁹ /л	0,50 [0,45; 0,50]	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,30; 0,60]	0,50 [0,40; 0,70]	0,387	0,743	0,514
GRA, 10 ⁹ /л	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,1; 1,7]	1,5 [1,0; 2,3]	1,8 [1,4; 2,0]	0,771	0,475	0,161
RDW, %	10,8 [10,7; 11,2]	11,1 [10,9; 11,8]	10,9 [10,7; 11,5]	11,2 [11,1; 11,3]	0,331	0,720	0,190
PCT, %	0,25 [0,24; 0,28]	0,23 [0,20; 0,28]	0,24 [0,21; 0,25]	0,23 [0,22; 0,24]	0,126	0,230	0,042
MPV, %	4,0 [3,5; 4,3]	3,6 [3,4; 3,8]	3,7 [3,4; 4,0]	3,7 [3,6; 4,1]	0,104	0,161	0,536
PDW, %	16,4 [16,3; 16,8]	16,0 [15,9; 16,8]	16,15 [15,9; 16,4]	16,8 [16,4; 16,9]	0,152	0,156	0,436

Примечания: p_1 , p_2 , p_3 — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; HCT — гематокрит (англ. hematocrit); MCV — средний размер эритроцитов (англ. mean corpuscular volume); MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците (англ. mean corpuscular hemoglobin); GRA — гранулоциты (англ. granulocytes); RDW — ширина распределения эритроцитов (англ. red cell distribution width); PCT — тромбоцитрит (англ. plateletcrit); MPV — средний объем тромбоцитов (англ. mean platelet volume); PDW — ширина распределения тромбоцитов (англ. platelet distribution width); полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

В лейкоцитарной формуле достоверных различий между опытными и контрольной группами животных через 3 мес. после операции не выявлено ($p \geq 0,050$). Все значения укладывались в референтный интервал. Различия по RBC между контрольной группой и группой NiTi с 0,5 % Ag нивелируются к 3-му мес. после внутримышечного введения.

Количество PLT в группе NiTi с добавлением 0,5 % Ag снизилось в 1,18 раза ($p = 0,037$) в сравнении с контролем, что объясняет снижение PCT ($p = 0,042$). Изменений в других тромбоцитарных параметрах не выявлено. Эти изменения могут быть связаны с противовоспалительным действием Ag [25].

Таблица 3

**Гематологические показатели крыс через 6 мес.
после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]**

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	p_1	p_2	p_3
WBC, 10 ⁹ /л	6,5 [4,7; 7,5]	6,3 [4,4; 8,4]	5,4 [4,2; 6,0]	6,9 [6,2; 7,5]	0,908	0,266	0,494
RBC, 10 ¹² /л	6,98 [6,82; 7,20]	6,65 [6,27; 7,64]	6,48 [6,31; 6,66]	6,96 [6,68; 7,13]	0,385	0,0007	0,195
HGB, г/дл	14,8 [14,3; 15,7]	14,8 [14,2; 17,2]	14,1 [13,5; 14,5]	14,4 [14,1; 15,5]	0,907	0,020	0,382
HCT, %	37,80 [37,05; 39,75]	38,20 [36,60; 40,40]	36,95 [36,00; 38,00]	37,80 [36,75; 39,85]	0,955	0,101	0,959
MCV, fl	54,25 [53,65; 55,15]	57,30 [54,40; 58,50]	56,85 [56,20; 58,30]	55,35 [54,40; 55,90]	0,054	0,010	0,083
MCH, pg	21,25 [21,00; 21,65]	21,90 [20,80; 22,60]	21,75 [21,60; 22,00]	21,30 [21,00; 21,80]	0,463	0,146	0,721
PLT, 10 ⁹ /л	600 [548; 674]	547 [486; 709]	563 [508; 626]	622 [576; 653]	0,418	0,183	1,000
LY, 10 ⁹ /л	4,60 [3,60; 6,20]	3,90 [3,00; 5,10]	3,70 [2,70; 4,30]	4,25 [3,80; 4,80]	0,297	0,136	0,713
MO, 10 ⁹ /л	0,50 [0,40; 0,50]	0,40 [0,30; 0,90]	0,40 [0,30; 0,40]	0,60 [0,55; 0,70]	0,766	0,317	0,094
GRA, 10 ⁹ /л	0,90 [0,70; 2,00]	1,60 [0,70; 2,90]	1,20 [1,20; 1,20]	1,75 [1,70; 1,50]	0,101	0,114	0,072
RDW, %	10,85 [10,70; 10,90]	11,80 [10,90; 12,90]	10,80 [10,50; 11,20]	10,55 [10,45; 11,05]	0,006	0,829	0,234
PCT, %	0,21 [0,20; 0,23]	0,18 [0,16; 0,24]	0,19 [0,17; 0,21]	0,21 [0,18; 0,22]	0,628	0,147	0,628
MPV, %	3,6 [3,5; 3,6]	3,3 [3,2; 3,8]	3,3 [3,1; 3,5]	3,1 [3,1; 3,5]	0,366	0,118	0,073
PDW, %	16,9 [16,9; 16,9]	16,0 [16,0; 16,9]	16,7 [15,9; 16,9]	16,5 [16,5; 16,6]	0,101	0,220	0,065

Примечания: p_1 , p_2 , p_3 — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Спустя 6 мес. в ОАК по показателю WBC и параметрам лейкоцитарной формулы статистически значимые различия не выявлены. В группе животных, которым проводилось подшивание NiTi с 0,3 % Ag, количество эритроцитов достоверно снижено в сравнении с контролем ($p = 0,001$). Наблюдалась тенденция к повышению по показателю MCV в этой группе ($p = 0,010$). При этом уровень HGB достоверно снижался относительно группы контроля ($p = 0,020$). В тромбоцитарном звене существенных различий не выявлено.

Для оценки хронической токсичности животные выводились через 9 мес. после подшивания изучаемых образцов NiTi (табл. 4).

Таблица 4

**Гематологические показатели крыс через 9 мес.
после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]**

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	p_1	p_2	p_3
WBC, 10 ⁹ /л	5,8 [4,1; 7,4]	5,5 [5,0; 5,9]	6,25 [5,5; 7,2]	6,1 [5,1; 7,1]	0,352	0,660	0,769
RBC, 10 ¹² /л	7,14 [6,97; 7,38]	6,22 [5,29; 6,48]	6,17 [5,83; 6,79]	7,11 [7,08; 7,42]	0,106	0,011	0,777
HGB, г/дл	14,90 [14,55; 15,20]	13,70 [12,60; 14,00]	13,50 [12,90; 13,90]	14,70 [14,30; 15,40]	0,106	0,047	0,474
HCT, %	39,35 [38,45; 40,10]	36,70 [34,80; 38,00]	36,55 [35,00; 38,50]	39,25 [38,20; 40,30]	0,106	0,090	0,832
MCV, fl	54,80 [54,80; 55,10]	60,75 [57,10; 66,00]	58,90 [57,10; 63,70]	54,10 [52,90; 56,40]	0,073	0,028	0,619
MCH, pg	20,50 [20,20; 20,90]	21,90 [20,20; 23,60]	22,10 [21,00; 22,80]	20,35 [19,70; 21,00]	0,193	0,033	0,962
PLT, 10 ⁹ /л	592,0 [541,0; 621,0]	480,5 [387,0; 583,0]	581,0 [398,0; 630,0]	587,0 [539,0; 652,0]	0,099	0,679	0,953
LY, 10 ⁹ /л	3,90 [2,70; 6,20]	3,40 [2,40; 4,00]	4,15 [3,20; 4,80]	4,15 [3,20; 4,80]	0,175	0,870	0,744

Окончание табл. 4

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	p_1	p_2	p_3
МО, $10^9/\text{л}$	0,30 [0,30; 0,50]	0,35 [0,20; 0,50]	0,50 [0,40; 0,60]	0,40 [0,30; 0,60]	0,911	0,247	0,318
GRA, $10^9/\text{л}$	1,10 [0,90; 1,50]	1,65 [1,40; 2,10]	1,75 [1,60; 2,30]	2,10 [1,50; 3,20]	0,109	0,088	0,055
RDW, %	10,80 [10,70; 11,10]	12,65 [10,80; 14,10]	11,95 [10,70; 14,00]	10,70 [10,60; 10,90]	0,088	0,156	0,430
PCT, %	0,21 [0,20; 0,22]	0,18 [0,14; 0,20]	0,21 [0,17; 0,24]	0,20 [0,17; 0,21]	0,076	0,945	0,539
MPV, %	3,5 [3,5; 3,6]	3,5 [3,3; 3,7]	3,65 [3,4; 4,0]	3,3 [3,1; 3,5]	0,859	0,594	0,099
PDW, %	16,40 [16,00; 16,90]	17,15 [15,90; 17,50]	16,60 [15,90; 17,00]	16,50 [15,90; 16,90]	0,475	0,962	0,962

Примечания: p_1 , p_2 , p_3 — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

В группе с подшиванием NiTi с 0,3 % Ag количество RBC существенно ниже, чем контрольной ($p = 0,011$). Количество HGB в группе с 0,3 % Ag меньше, чем у животных контроля ($p = 0,047$), в то же время объем RBC достоверно выше ($p = 0,028$). Средняя концентрация HGB в RBC также существенно выше ($p = 0,033$). По количеству PLT, PCT, объему и вариабельности PLT различий нет.

Обсуждение

При определении острой, подострой и хронической токсичности в ходе проведенного исследования не выявлены гибель животных и неблагоприятные клинические признаки. Аналогичные результаты получены в работах других авторов. Так, в работе Т. Вилелли и др. (исп. T. Vilella et al.) отмечено отсутствие гибели экспериментальных животных или токсическое воздействие имплантатов на основе NiTi [26].

Б.Х. Фой и др. (англ. B. H. Foy et al.) утверждают, что ОАК является простым и доступным способом оценки реакции организма на имплантат, т.к. изменения в ОАК при токсических воздействиях отражают нарушения гемопоэза, иммунного ответа и системного воспаления [20]. П. Шарф и др. (англ. P. Scharf et al.) также отмечают, что такие показатели, как лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения, а также изменения в лейкоцитарной формуле позволяют заподозрить интоксикацию, оценить ее тяжесть, и рекомендуют оценивать гематологические параметры при экспериментальной оценке имплантатов, чтобы гарантировать их безопасность [21].

Аналогично представленным выше авторам нами проведен анализ гематологических показателей крови через 3, 6, 9 мес., в результате которого не обнаружены существенные изменения, типичные для токсического воздействия сплава на систему крови. При оценке показателей крови определено умеренное снижение количества PLT у животных после подшивания TiNi с 0,3 % Ag на 28-е сутки, что может быть обусловлено наличием противовоспалительного эффекта и является положительным фактором. В статье М. Миличич Лазич и др. (англ. M. Miličić Lazić et al.), как и в нашей работе, не отмечается токсическое воздействие NiTi на гемопоэз [5].

Одним из объяснений наличия противовоспалительного эффекта NiTi является его легирование Ag. Целым рядом автором (Р.Г. Бай и др. (англ. R. G. Bai et al.), М. Седки и др. (M. Sedki et al.), Г.А. Байгонакова и др. [15–17]) отмечается, что сочетание NiTi с Ag представляется перспективным в отношении снижения активности воспалительного процесса в области повреждения. Полученные нами результаты подтверждают общемировые данные.

Заключение

В тесте по определению острой, подострой и хронической токсичности за все время наблюдения ни в одной группе не зарегистрированы гибель животных и неблагоприятные клинические признаки. В результате динамической оценки параметров ОАК не выявлены изменения, характерные для токсического воздействия сплава на гемопоэз. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших доклинических и клинических исследований в целях последующего внедрения инновационных сплавов NiTi с добавлением Ag в травматологическую и хирургическую практику [27]. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения механизма действия NiTi с Ag на кроветворную систему, полной оценки профиля безопасности и эффективности использования NiTi с добавлением Ag в медицинских целях.

Список источников | References

1. Shamanaeva L, Diachkova E, Petruk P, Polyakov K, Cherkesov I, Ivanov S. Titanium nickelide in midface fractures treatment. *Journal of Functional Biomaterials*. 2020;11(3):52. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb11030052>.
2. Al-Shalawi FD, Ariff AHM, Jung DW, Ariffin MKAM, Kim CLS, Brabazon D, et al. Biomaterials as implants in the orthopedic field for regenerative medicine: Metal versus synthetic polymers. *Polymers*. 2023;15(12):2601. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym15122601>.
3. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Mishinov SV, Kutikhin AG. A novel technique for preparation, staining, and visualization of tissue with metal implants and extraskelatal calcification areas. *Modern Technologies in Medicine*. 2021;12(4):13–20. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.02>.
4. Naujokat H, Gökkaya AI, Açıl Y, Loger K, Klüter T, Fuchs S, et al. In vivo biocompatibility evaluation of 3D-printed nickel-titanium fabricated by selective laser melting. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2022;33(2):13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-022-06641-y>.
5. Miličić Lazić M, Majerić P, Lazić V, Milašin J, Jakšić M, Trišić D, et al. Experimental investigation of the biofunctional properties of nickel-titanium alloys depending on the type of production. *Molecules*. 2022;27(6):1960. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27061960>.
6. Dadafarin H, Konkov E, Vali H, Ali I, Omanovic S. Modification of 316L stainless steel, nickel titanium, and cobalt chromium surfaces by irreversible immobilization of fibronectin: Towards improving the coronary stent biocompatibility. *Molecules*. 2024;29(20):4927. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29204927>.
7. Witkowska J, Sobiecki J, Wierzchoń T. Advancements in surface modification of NiTi alloys for orthopedic implants: Focus on low-temperature glow discharge plasma oxidation techniques. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1132. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26031132>.
8. Zheravin AA, Gyunter VE, Anisenya II, Garbukov EY, Zhamgaryan GS, Bogoutdinova AV. Reconstruction of the chest wall using titanium nickelid for cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;1(3):31–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TXORLZ>.
9. Aihara H, Zider J, Fanton G, Duerig T. Combustion synthesis porous nitinol for biomedical applications. *International Journal of Biomaterials*. 2019;2019:4307461. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4307461>.
10. Ayers RA, Simske SJ, Bateman T, Petkus A, Sachdeva R, Gyunter V. Effect of nitinol implant porosity on cranial bone ingrowth and apposition after 6 weeks. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1999;45(1):42–47. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199904\)45:1<42::aid-jbm6>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199904)45:1<42::aid-jbm6>3.0.co;2-q).
11. Toker SM, Orhan EO, Beklen A. Nickel ion release and surface analyses on instrument fragments fractured beyond the apex: A laboratory investigation. *BMC Oral Health*. 2023;23:703. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03434-9>.
12. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*. 2008;20(2):86–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>.
13. Pant B, Pokharel P, Tiwari AP, Saud PS, Park M, Ghouri ZK, et al. Characterization and antibacterial properties of aminophenol grafted and Ag NPs decorated graphene nanocomposites. *Ceramics International*. 2015;41(4):5656–5662. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.12.150>.
14. Xu WP, Zhang LC, Li JP, Lu Y, Li HH, Ma YN, et al. Facile synthesis of silver@graphene oxide nanocomposites and their enhanced antibacterial properties. *Journal of Materials Chemistry*. 2011;21(12):4593–4597. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0jm03376f>.
15. Bai RG, Muthoosamy K, Shipton FN, Pandikumar A, Rameshkumar P, Huang NM, et al. The biogenic synthesis of a reduced graphene oxide-silver (RGO-Ag) nanocomposite and its dual applications as an anti-

- bacterial agent and cancer biomarker sensor. *RSC Advances*. 2016;6(43):36576–36587. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ra02928k>.
16. Sedki M, Mohamed MB, Fawzy M, Abdelrehim DA, Abdel-Mottaleb MM. Phytosynthesis of silver-reduced graphene oxide (Ag-RGO) nanocomposite with an enhanced antibacterial effect using *Potamogeton pectinatus* extract. *RSC Advances*. 2015;5(22):17358–17365. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA13117G>.
 17. Baigonakova GA, Marchenko ES, Gordienko II, Larikov VA, Volinsky AA, Prokopchuk AO. Biocompatibility and antibacterial properties of NiTiAg porous alloys for bone implants. *ACS Omega*. 2024;9(24):25638–25645. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08163>.
 18. Abdallah OM, Sedky Y, Shebl HR. Comprehensive evaluation of the antibacterial and antibiofilm activities of NiTi orthodontic wires coated with silver nanoparticles and nanocomposites: An in vitro study. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1345. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05104-w>.
 19. Srivastava AK, Snapper DM, Zheng J, Yildirim BS, Srivastava S, Wood SC. Examining the role of nickel and NiTi nanoparticles promoting inflammation and angiogenesis. *Journal of Immunotoxicology*. 2022;19(1):61–73. DOI: <https://doi.org/10.1080/1547691X.2022.2080307>.
 20. Foy BH, Petherbridge R, Roth MT, Zhang C, De Souza DC, Mow C, et al. Haematological setpoints are a stable and patient-specific deep phenotype. *Nature*. 2025;637(8045):430–438. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08264-5>.
 21. Scharf P, Broering MF, Oliveira da Rocha GH, Farsky SHP. Cellular and molecular mechanisms of environmental pollutants on hematopoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):69–96. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21196996>.
 22. Henderson VC, Kimmelman J, Fergusson D, Grimshaw JM, Hackam DG. Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: A systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Medicine*. 2013;10(7):e1001489. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001489>.
 23. Marchenko ES, Dubovikov KM, Baigonakova GA, Gordienko II, Volinsky AA. Surface structure and properties of hydroxyapatite coatings on NiTi substrates. *Coatings*. 2023;13(4):722. DOI: <https://doi.org/10.3390/coatings13040722>.
 24. Marchenko ES, Baigonakova GA, Dubovikov KM, Kokorev OV, Gordienko II, Chudinova EA. Properties of coatings based on calcium phosphate and their effect on cytocompatibility and bioactivity of titanium nickelide. *Materials*. 2023;16(7):2581. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma16072581>.
 25. Moreno DAN, Saladini MS, Viroel FJM, Dini MMJ, Pickler TB, Amaral Filho J, et al. Are silver nanoparticles useful for treating second-degree burns? An experimental study in rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2021;11(1):130–136. DOI: <https://doi.org/10.34172/apb.2021.014>.
 26. Vilella T, Rodríguez D, Fargas G. Additive manufacturing of Ni-free Ti-based shape memory alloys: A review. *Biomaterials Advances*. 2024;158:213774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213774>.
 27. Gordienko II, Marchenko ES, Borisov SA, Chernyy SP, Tsap NA, Shishelova AA, et al. Experimental study of the corrosive and biocompatible properties of bioresorbable Mg-Ca-Zn alloy implants. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):77–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89>.

Информация об авторах

Иван Иванович Гордиенко [✉] — кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской и инновационной деятельности, доцент кафедры детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Мария Николаевна Добринская — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: maria-nd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-9417>

Екатерина Сергеевна Марченко — доктор физико-математических наук, доцент, заведующий лабораторией медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы, Сибирский физико-технический институт, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

E-mail: 89138641814@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Наталья Александровна Цап — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Степан Петрович Черный — ассистент, аспирант кафедры детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: stechernyy@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0129-1244>

Information about authors

Ivan I. Gordienko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovations, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Central Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Maria N. Dobrinskaya — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maria-nd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-9417>

Ekaterina S. Marchenko — Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Head of the Laboratory of Medical Alloys and Implants with Shape Memory, Siberian Physical-Technical Institute, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

E-mail: 89138641814@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Natalia A. Tsap — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Stepan P. Chernyii — Assistant, Postgraduate Student of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: stechernyy@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0129-1244>

Рукопись получена: 21 июля 2025. Одобрена после рецензирования: 6 августа 2025. Принята к публикации: 11 августа 2025.

Received: 21 July 2025. Revised: 6 August 2025. Accepted: 11 August 2025.

УДК 616-08-031.81

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.128>

<https://elibrary.ru/USHHCB>



Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом

Юлия Олеговна Васенёва^{1,2✉}, Ирина Вениаминовна Вахлова¹, Екатерина Сергеевна Ворошилина¹, Данила Леонидович Зорников¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ yulya.vaseniyova@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Одним из основных критериев тяжести состояния пациентов с муковисцидозом является бактериальный состав бронхиального секрета, в связи с этим необходимы регулярный мониторинг микробного пейзажа и рациональное использование антибактериальной терапии (АБТ) у этой категории пациентов.

Цель — оценить влияние применения CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в АБТ у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в период с ноября 2023 г. по май 2024 г. В исследование включено 46 детей с муковисцидозом 2–17 лет, из которых 26 человек получали элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и 20 детей не принимали CFTR-модулятор. Оценка микробиологического состава дыхательных путей проводилась на старте и через 6 мес. наблюдения. Дополнительно изучались продолжительность и кратность парентеральной АБТ в обеих группах детей за 6 мес. до начала наблюдения и в течение 6 мес. после старта исследования.

Результаты. Применение терапии CFTR-модуляторами способствовало снижению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,000$), а отсутствие терапии, напротив, приводило к ее увеличению ($p = 0,003$). Существенных различий в частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между группами, принимавшими и не принимавшими таргетную терапию, в динамике не выявлено. Обнаружена тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК ($p = 0,099$) у пациентов, не принимавших CFTR-модулятор. Выявлено нарастание концентрации группы *Enterobacteriales* у пациентов без таргетной терапии в течение 6 мес. ($p = 0,005$).

Закключение. На фоне терапии CFTR-модуляторами выявлено статистически значимое снижение потребности в парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом. Несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте выявления большей части микроорганизмов, использование ПЦР-РВ позволило выявить колонизацию дыхательных путей у пациентов клинически значимыми бактериями: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Ключевые слова: кистозный фиброз, дети, CFTR-модулятор, микробиом, ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор

Конфликт интересов. И. В. Вахлова — заместитель главного редактора, Е. С. Ворошилина — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации; одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Для цитирования: Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 128–141. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.128>. EDN: <https://elibrary.ru/USHHCB>.

The Impact of CFTR Modulators on the Airway Microbiome and the Need for Antibacterial Therapy in Children with Cystic Fibrosis

Yuliya O. Vasenyova^{1,2✉}, Irina V. Vakhlova¹, Ekaterina S. Voroshilina¹, Danila L. Zornikov¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ yulya.vasenyova@yandex.ru

Abstract

Background. One of the main criteria for the severity of the condition of patients with cystic fibrosis is the bacterial composition of bronchial secretions; in this regard, regular monitoring of the microbial landscape and rational use of antibacterial therapy in this category of patients are necessary.

The aim of the study is to assess the impact of CFTR modulators on the respiratory microbiome and the need for antibacterial therapy in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. From November 2023 to May 2024, an open prospective study compared 46 children with cystic fibrosis (ages 2–17), including 26 on elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and 20 without CFTR modulators. Microbial composition and antibiotic therapy use were evaluated over 6-month pre- and post-study initiation.

Results. The use of CFTR modulator contributed to a decrease in the duration of ABT courses ($p = 0.000$), while the absence of therapy, on the contrary, led to an increase in the duration of ABT courses ($p = 0.003$). No significant differences in the frequency of detection of individual bacterial groups between the groups were found over time. A tendency toward an increase in the amount of bacterial DNA ($p = 0.099$) was found in patients who didn't take the CFTR modulator. An increase in the concentration of *Enterobacteriales* was found in patients without targeted therapy during 6 months of observation ($p = 0.005$).

Conclusion. CFTR modulator therapy significantly reduced ABT needs in cystic fibrosis children. Although no major differences in microbial detection frequencies were found, PCR identified clinically relevant bacterial colonizations: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Keywords: cystic fibrosis, children, CFTR modulator, microbiome, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elxacaftor

Conflict of interest. Irina V. Vakhlova is the Deputy Editor-in-Chief, Ekaterina S. Voroshilina is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients have signed a standard informed voluntary consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki; approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 9 dated 22 October 2021).

For citation: Vasenyova YO, Vakhlova IV, Voroshilina ES, Zornikov DL. The impact of CFTR modulators on the airway microbiome and the need for antibacterial therapy in children with cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(4):128–141. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.128>. EDN: <https://elibrary.ru/USHHCB>.

Список сокращений

АБТ — антибактериальная терапия

ГЭ — геном-эквивалент

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с.

ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненная за период измерения от 25 % до 75 % форсированной жизненной емкости легких

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

CFTR — трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе (*англ.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

F — точный двусторонний критерий Фишера

M — среднее значение (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Муковисцидоз — это мультисистемное заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (*англ.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), который кодирует хлоридный и бикарбонатный каналы, расположенные на клеточной мембране различных клеток, включая эпителий дыхательных путей и бронхиальные железы [1–3]. Дефект белка CFTR в дыхательных путях приводит к обезвоживанию секрета бронхиальных желез и нарушению врожденного иммунитета, что способствует колонизации дыхательных путей патогенными бактериями, персистированию инфекции, воспалению в дыхательных путях и необратимому разрушению легочной ткани [4, 5]. Несмотря на современные достижения в лечении муковисцидоза, прогрессирующее поражение бронхолегочной системы остается основной причиной смертности этой категории пациентов [6–8].

Одним из основных критериев тяжести состояния пациентов с муковисцидозом является бактериальный состав бронхиального секрета, в связи с этим необходимы регулярный мониторинг микробного пейзажа и рациональное использование антибактериальной терапии (АБТ) у этой категории больных [9, 10]. Известно, что застой слизи в дыхательных путях провоцирует хронический воспалительный процесс и инфицирование при муковисцидозе [11]. В настоящее время предполагается, что лечение CFTR-модуляторами позволит снизить количество колоний бактерий, вызывающих типичные для муковисцидоза инфекции, например такие как *Pseudomonas aeruginosa*, и облегчить течение бронхолегочного процесса [12].

Важным открытием при исследовании микробиома дыхательных путей при муковисцидозе стала взаимосвязь между снижением бактериального разнообразия и возрастом, кратностью проведения курсов АБТ, снижением функции легких и прогрессированием заболевания [10–12].

Исторически сложилось так, что преимущественно несколько микроорганизмов считалось клинически значимыми при респираторных инфекциях у пациентов с муковисцидо-

зом: к ним относятся *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Achromobacter xylosoxidans* [13]. Как только бактерии колонизируют легкие у больных с муковисцидозом, начинается повторяющийся цикл инфекции, воспаления и повреждения легких [14–16]. Последние достижения в области методов, не основанных на культивировании, позволили по-новому взглянуть на микробиом дыхательных путей при муковисцидозе, подняв вопросы о потенциальной роли тех микроорганизмов, которые затруднительно обнаружить с помощью методов, основанных на культивировании, а также роли относительного богатства и разнообразия различных микробных сообществ в воспалении дыхательных путей и прогрессировании заболевания [17, 18]. Таким образом, детальное понимание состава микробной среды в дыхательных путях при муковисцидозе и ее связи с воспалением дыхательных путей имеет исключительно большое значение для понимания патогенеза осложнений и разработки новых терапевтических и профилактических стратегий для лечения и предотвращения инфекционных осложнений.

Важно отметить, что в исследованиях микробиома в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и орофарингеальных мазках у пациентов с муковисцидозом выявлены заметные различия в бактериальном профиле в каждой из этих сред [19]. У детей, особенно младшего возраста, зачастую затруднительно получить образцы мокроты, поэтому микробиологическое исследование слизи, полученной при заборе орофарингеального мазка, позволяет выявить потенциально патогенные микроорганизмы, которые могут присутствовать в нижних дыхательных путях.

При стандартном культуральном методе исследования мокроты выявляется только ограниченное число патогенов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter*, *Burkholderia* и др. [20–22]. Кроме того, культуральное исследование требует нескольких суток для получения результата и применения специальных питательных сред. В качестве альтернативы для диагностики микробиологического состава дыхательных путей может быть использован метод мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применение этого метода не требует питательных сред, а информацию о микроорганизмах, заселяющих дыхательные пути пациента с муковисцидозом, лечащий врач может получить уже через несколько часов. В течение последнего десятилетия микробиом легких пациентов с муковисцидозом изучался с помощью независимых от посева методов, использующих филогенетическую информацию [23, 24]. Результаты этих исследований показывают, что легкие пациентов с муковисцидозом колонизированы большой группой бактерий, более разнообразных, чем считалось ранее [25].

В то же самое время при восстановлении функции хлорного канала с помощью терапии CFTR-модуляторами улучшается мукоцилиарный клиренс и уменьшается вязкость слизи в дыхательных путях, соответственно, появляется основа для снижения колонизации слизистой дыхательных путей патогенными микроорганизмами.

Исходя из перечисленных выше фактов, можно предположить, что метод ПЦР-РВ может быть перспективным для рутинного обнаружения микроорганизмов, составляющих микробиом дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом.

Цель исследования — оценить влияние применения CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы

Представленное наблюдение осуществлено в рамках открытого проспективного сравнительного нерандомизированного исследования, посвященного оценке эффективности терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом. Ранее опубликованы результаты клинической эффективности CFTR-модуляторов, влияния таргетной терапии муковисцидоза на состояние органов дыхания, пищеварения, а также проведена сравнительная оценка эффективности следующих CFTR-модуляторов: ивакафтор/лумакафтор и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор [26, 27]. В рамках продолжающегося наблюдения в исследование включено 46 детей в возрасте 2–17 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз» для оценки микробиома дыхательных путей и потребности в АБТ в условиях таргетной терапии. Диагноз у всех пациентов подтвержден в ходе молекулярно-генетического исследования, а патогенные генетические варианты гена *CFTR* идентифицированы до включения в исследование.

Сформировано 2 группы исследования. Основную группу составили 26 детей в возрасте 6–17 лет, гетерозиготных носителей генетического варианта F508del гена *CFTR*, получавших элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Контрольная группа состояла из 20 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, являвшихся носителями иных патогенных генетических вариантов гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии, не получавших терапию CFTR-модуляторами.

Пациенты обеих групп исследования получали сопоставимый объем базисной терапии муковисцидоза. Статистически значимое различие в лечении заключалось лишь в приеме CFTR-модуляторов ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Терапия муковисцидоза у пациентов, вошедших в исследование, абс. (отн.)

Терапия	Основная группа ($n = 26$)	Контрольная группа ($n = 20$)	p
Дорназа альфа	26 (100)	20 (100)	1,000
Гипертонический раствор натрия хлорида	20 (76,92)	16 (80,00)	0,802
Бронходилататоры	6 (23,08)	4 (20,00)	0,802
Стероиды ингаляционные	3 (11,54)	2 (10,00)	0,869
Урсодезоксихолевая кислота	26 (100)	20 (100)	1,000
Панкреатические ферменты	26 (100)	19 (95,00)	0,250
Жирорастворимые витамины	24 (92,31)	17 (85,00)	0,430
Кинезитерапия	23 (88,46)	19 (95,00)	0,436
CFTR-модуляторы	26 (100)	0 (0)	<0,001

Набор материала осуществлялся в период с ноября 2023 г. по май 2024 г. на базе детского консультативно-диагностического центра Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) — областного детского центра муковисцидоза — во время амбулаторного приема пульмонолога. В представленную работу включены результаты первого этапа исследования. В настоящее время наблюдение за детьми продолжается.

Критерии включения в основную группу:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст пациентов 6–17 лет;

- генотип пациентов — носители патогенного генетического варианта F508del и другого варианта гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- назначение CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 6 мес.

Критерий невключения в основную группу — прием иных CFTR-модуляторов на момент отбора пациентов для исследования.

Критерии включения в контрольную группу:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст пациентов 6–17 лет;
- генотип пациентов — носители двух патогенных генетических вариантов гена *CFTR* кроме F508del в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- отсутствие получения терапии CFTR-модуляторами.

Критерий исключения пациентов из контрольной группы — инициация таргетной терапии у пациента.

Возраст пациентов основной группы на старте исследования составил 11,5 [10,0; 14,0] года¹; наименьший — 6 лет, наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 57,69 % ($n = 15/26$), соответственно, женского — 42,31 % ($n = 11$). Возраст пациентов контрольной группы на старте исследования составил 7,0 [4,5; 12,0] года; наименьший — 2 года, наибольший — 16 лет. Мальчиков в контрольной группе наблюдалось 55,00 % ($n = 11/20$), девочек — 45,00 % ($n = 9/20$). Исходя из этого, можно сделать вывод, что пациенты групп исследования сопоставимы по полу, однако в контрольной пациенты младше детей основной ($p = 0,010$). Различие в возрасте между группами исследования объясняется возрастными ограничениями для применения таргетной терапии.

Материал для исследования получен путем взятия глубокого орофарингеального мазка. Пациенты обследованы на старте наблюдения (основная группа — до инициации таргетной терапии), далее в динамике через 6 мес. наблюдения.

Материал для исследования собирался стерильным урогенитальным зондом, предварительно смоченным в физиологическом растворе, с задней стенки глотки в ходе откашливания пациентом (при условии достижения 3–4 кашлевых толчков). Исследование проводилось в утренние часы, натощак. Полученный материал зондом переносился в стерильную пробирку с физиологическим раствором. Полученные образцы замораживались, затем замороженные образцы транспортировались в лабораторию для проведения исследования методом ПЦР-РВ. Исследование проводилось с помощью набора реагентов «БакСкрин УПМ» (ООО «ДНК-Технология», Россия). В биологическом материале определялись количество бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), оцениваемой в единицах геном-эквивалента в образце (ГЭ/образец), а также частота (абс. (отн.)) выявления отдельных групп бактерий. ПЦР-исследование проводилось в лаборатории медицинского центра «Гармония» (Екатеринбург).

Все образцы получены вне курсов АБТ. Курс АБТ завершен не менее чем за 14 дней до забора биологического материала. Индуцирующие методы сбора мокроты не применялись. Дополнительно в ходе исследования проанализирована информация о продолжительности и кратности парентеральной АБТ в обеих группах детей за 6 мес. до начала наблюдения и в течение 6 мес. после старта исследования.

¹ Данные представлены в виде медианы (англ. median, Me), 1-го и 3-го квартилей (англ. 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft, США), программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность распределения признаков проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Использовались методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение (*англ.* mean, M), стандартное отклонение (*англ.* standard deviation, SD), минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных ($Me [Q_1; Q_3]$). Достоверность различий между частотными показателями оценивалась с использованием точного двустороннего критерия Фишера (F) (если ожидаемое явление принимало значение 5 и менее); χ^2 -критерия Пирсона (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, составляла более 5); между количественными показателями в независимых выборках — U -тестом Манна — Уитни, зависимых — тестом Уилкоксона.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,050$, при расчете критерия Фишера указывался двусторонний критерий значимости p .

Результаты

Состояние 26 (100 %) пациентов основной группы и 20 (100 %) пациентов контрольной на момент старта исследования оценивалось как среднетяжелое или тяжелое, бронхолегочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. Состояние функции внешнего дыхания отражено в опубликованных ранее данных, согласно которым известно, что на старте исследования значения $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ (%)¹ были статистически значимо ниже в основной группе, чем контрольной, а через 12 мес. терапии в основной группе показатели $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ (%) значимо повысились ($p = 0,000$) и достигли нормы [27]. У пациентов, не получавших таргетную терапию, отмечалась тенденция к снижению $ОФВ_1$ (%) ($p < 0,067$) и $ФЖЕЛ$ (%) ($p < 0,057$) [27].

В основной группе за время использования таргетной терапии в течение 6 мес. частота потребности в парентеральной АБТ на фоне бронхолегочных обострений статистически значимо снижалась с 65,38 % до 26,92 % ($p = 0,010$) в сравнении с равным временным промежутком до начала исследования. В контрольной группе, наоборот, зафиксировано достоверное увеличение частоты использования парентеральной АБТ с 15,00 % до 55,00 % ($p = 0,010$). Таким образом, определена более высокая частота проведения курсов парентеральной АБТ в основной группе в течение 6 мес. до начала таргетной терапии, в сравнении с контрольной — 65,38 % и 15,00 % ($p = 0,009$). И, напротив, после старта таргетной терапии (начала наблюдения в контрольной группе) в течение 6 мес. отмечена тенденция к более высокой частоте парентеральной АБТ в контрольной группе ($p = 0,070$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота бронхолегочных обострений, потребовавших использования парентеральной АБТ, у пациентов с муковисцидозом в динамике наблюдения и лечения, абс. (отн.)

Группа	За 6 мес. до начала наблюдения	В течение 6 мес. после начала наблюдения	p (F)
Основная ($n = 26$)	17 (65,38)	7 (26,92)	0,010
Контрольная ($n = 20$)	3 (15,00)	11 (55,00)	0,020
p (F)	0,009	0,070	—

¹ $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1 с. $ФЖЕЛ$ — форсированная жизненная емкость легких. $СОС_{25-75}$ — средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненная за период измерения от 25 % до 75 % $ФЖЕЛ$.

Аналогичные результаты зафиксированы и при сравнении количества дней проведения АБТ. В основной группе количество дней АБТ статистически значительно уменьшилось с 26 [0; 28] до 0 [0; 14] ($p = 0,000$), а в контрольной, напротив, возросло с 0 [0; 0] до 10,5 [0; 14,0] ($p = 0,003$) (табл. 3).

За 6 мес. до начала лечения продолжительность курсов АБТ была статистически значительно более высокой в основной группе исследования, чем контрольной ($p = 0,001$). После начала лечения и наблюдения в течение последующих 6 мес. отмечена четкая тенденция ($p = 0,090$) к повышению продолжительности АБТ в группе контроля.

Таблица 3

Продолжительность АБТ в группах наблюдения, дни (Me [Q₁; Q₃], min–max)

Группа	За 6 мес. до начала лечения и наблюдения	6 мес. после начала лечения и наблюдения	p (F)
Основная ($n = 26$)	26 [0; 28], 0–53	0 [0; 14], 0–28	0,000
Контрольная ($n = 20$)	0 [0; 0], 0–26	10,5 [0; 14,0], 0–28	0,003
p (F)	0,001	0,090	—

Бактериальная ДНК обнаружена у всех пациентов основной (26/26 (100 %)) и контрольной (20/20 (100 %)) групп. Количество бактериальной ДНК в образцах основной и контрольной групп достоверно не отличалось на старте наблюдения ($p = 0,679$). При этом через 6 мес. наблюдения отмечена тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК в образцах пациентов контрольной группы в сравнении с основной ($p = 0,099$). В то же время достоверных изменений количества бактериальной ДНК внутри групп в динамике наблюдения не зафиксировано ни в основной ($p = 0,575$), ни в контрольной группе ($p = 0,170$) (табл. 4).

Таблица 4

Суммарное количество бактериальной ДНК в образцах орофарингеального мазка у пациентов групп исследования (Me [Q₁; Q₃])

Группа	Количество бактериальной ДНК, ГЭ/образец		p (F)
	На старте	Через 6 мес.	
Основная ($n = 26$)	$10^{6,096}$ ($10^{6,200}$ [10 ^{5,500} ; 10 ^{6,800}])	$10^{6,250}$ ($10^{6,400}$ [10 ^{5,700} ; 10 ^{6,700}])	0,575
Контрольная ($n = 20$)	$10^{6,184}$ ($10^{6,200}$ [10 ^{5,600} ; 10 ^{6,800}])	$10^{6,644}$ ($10^{6,850}$ [10 ^{6,400} ; 10 ^{7,300}])	0,170
p (F)	0,679	0,099	—

Существенных различий в частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между основной и контрольной группами спустя 6 мес. наблюдения не выявлено: *Streptococcus pyogenes* ($p = 0,184$), *Streptococcus pneumoniae* ($p = 0,498$), *Streptococcus* spp. ($p = 1,000$), *Staphylococcus* spp. ($p = 0,682$), *Staphylococcus aureus* ($p = 0,246$), *Klebsiella pneumoniae* ($p = 1,000$), *Haemophilus* spp. ($p = 1,000$), *Haemophilus influenzae* ($p = 1,000$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 1,000$). Исключение составляла группа *Enterobacteriales*, которая статистически значительно чаще в динамике определялась у пациентов контрольной группы ($p = 0,005$); у детей основной группы зафиксирована тенденция к повышению частоты выявления указанной группы микроорганизмов ($p = 0,083$) (табл. 5). При этом различий между группами в динамике по частоте определения *Enterobacteriales* не определено ($p = 0,435$). Однако отметим, что, несмотря на отсутствие значимой разницы в частоте выявления боль-

шинства микроорганизмов, использование метода ПЦР-РВ позволило за несколько часов диагностировать колонизацию дыхательных путей, в т. ч. наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Таблица 5

**Частота выявления отдельных групп патогенных и условно-патогенных бактерий
в динамике после начала лечения и наблюдения, абс. (отн.)**

Группа микроорганизмов	Основная группа (n = 26)		Контрольная группа (n = 20)		p			
	1. Старт	2. 6 мес.	3. Старт	4. 6 мес.	1 : 2	1 : 3	2 : 4	3 : 4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (3,85)	0 (0)	0 (0)	2 (10,00)	1,000	1,000	0,184	0,487
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Burkholderia spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (3,85)	2 (7,69)	1 (5,0)	0 (0)	1,000	1,000	0,498	1,000
<i>Streptococcus spp.</i>	26 (100)	26 (100)	20 (100)	20 (100)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,85)	3 (11,54)	1 (5,00)	0 (0)	0,609	1,000	0,246	1,000
<i>Staphylococcus spp.</i>	4 (15,38)	3 (11,54)	1 (5,00)	4 (20,00)	0,709	0,369	0,682	0,342
<i>K. pneumoniae</i> + <i>K. oxytoca</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)	1 (3,85)	0 (0)	1 (5,00)	0,469	1,000	1,000	1,000
<i>Acinetobacter spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Haemophilus spp.</i>	23 (88,46)	23 (88,46)	18 (90,00)	18 (90,00)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (19,23)	4 (15,38)	5 (25,00)	3 (15,00)	1,000	0,726	1,000	0,695
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Enterobacteriales</i>	13 (50,00)	20 (76,92)	9 (45,00)	18 (90,00)	0,083	0,774	0,435	0,005
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,85)	1 (3,85)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Proteus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Achromobacter ruhlandii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000

Обсуждение

Основная цель повышения выживаемости пациентов, страдающих муковисцидозом, — эффективная борьба с хронической полирезистентной инфекционной флорой дыхательных путей [28]. В ходе проведенных ранее зарубежных и российских исследований показано, что пациенты, характеризующиеся стабильным течением заболевания, имеют более разнообразный состав микрофлоры дыхательных путей по сравнению с больными, кото-

рые переносят частые бронхолегочные обострения [29]. Кроме этого, в некоторых работах показано, что основные бактерии в микробиоме дыхательных путей при муковисцидозе устойчивы к антибиотикам [29, 30]. Исследования микробного разнообразия после применения антибиотиков также неоднозначны: в некоторых из них наблюдается снижение разнообразия, в то время как в других работах изменений в разнообразии не наблюдается [29, 30]. Уровень детализации, доступный при использовании метода ПЦР-РВ, может дать новую информацию об индивидуальной численности бактерий и микробном разнообразии в дыхательных путях при муковисцидозе в ответ на применение антибиотиков. Известно, что показателем эффективности терапии CFTR-модуляторами является уменьшение потребности в парентеральной АБТ для лечения бронхолегочных обострений. После старта лечения (начала наблюдения в контрольной группе) в течение 6 мес. нами отмечена тенденция к более высокой частоте парентеральной АБТ в условиях отсутствия приема CFTR-модулятора ($p = 0,070$), чем на фоне таргетной терапии. Прогрессирование заболевания при отсутствии терапии CFTR-модуляторами приводило к появлению необратимых изменений в дыхательных путях, развитию воспалительного процесса в бронхах на фоне мукостаза. В качестве подтверждения этого факта нами зафиксирована увеличенная потребность в проведении АБТ.

В ходе дополнительного анализа количества дней АБТ мы установили, что прием CFTR-модулятора статистически значимо способствовал снижению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,000$), а отсутствие терапии, наоборот, привело к увеличению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,003$).

Количество бактериальной ДНК, выявленное методом ПЦР-РВ, достоверно не отличалось для образцов пациентов, получавших и не получавших CFTR-модуляторы на старте и спустя 6 мес. наблюдения. Исходя из этого, на основании имеющихся данных определено, что прием CFTR-модулятора не оказывал статистически значимого влияния на изменение общей бактериальной массы через 6 мес. В то же время тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК в динамике наблюдения в контрольной группе ($p = 0,099$) может свидетельствовать о положительном влиянии CFTR-модуляторов на клиренс дыхательных путей, благодаря чему снижается уровень бактериальной колонизации у детей с муковисцидозом. Этот факт можно объяснить еще и тем, что дети, не получавшие таргетную терапию, значимо младше больных, которые получали такую терапию ($p = 0,010$), а пациенты младшего возраста, как правило, характеризуются более стабильным течением заболевания. Подтверждают эту гипотезу и результаты проведенных ранее исследований, свидетельствующих о том, что у клинически стабильных пациентов в раннем возрасте микрофлора более разнообразна, чем у больных старшего возраста с тяжелым течением бронхолегочного процесса [31–33]. Кроме этого, частично такой результат можно объяснить еще и тем, что пациенты, которым была показана терапия CFTR-модуляторами, имели большую степень поражения органов дыхания на старте наблюдения, чем больные контрольной группы.

Результаты этого исследования показали, что частота выявления отдельных групп бактерий достоверно не отличалась спустя 6 мес. наблюдения для образцов у пациентов, получавших и не получавших таргетную терапию. Этот факт может быть объяснен тем, что в ходе забора орофарингеального мазка есть возможность забрать ограниченное количество слизи из дыхательных путей, которая может быть представлена для диагностики. Однако такое ограничение встречается и при стандартном культуральном методе исследования отделяемого дыхательных путей. Несмотря на это, удалось определить статистически значимое на-

растание ($p = 0,005$) концентрации группы *Enterobacteriales* у пациентов контрольной группы в течение 6 мес. наблюдения. У детей с муковисцидозом может встречаться хроническая колонизация дыхательных путей микроорганизмами семейства *Enterobacteriales*. Выявление этих микроорганизмов важно для пациентов, т.к. *Enterobacteriales* являются представителями грамотрицательной флоры, инфицирование которыми требует АБТ независимо от количественных показателей; но при этом *Enterobacteriales* не признаны как клинически значимые для пациентов с муковисцидозом.

Важным преимуществом представленного в настоящем исследовании метода мультиплексной ПЦР-РВ необходимо отметить возможность в течение нескольких часов получить информацию о микроорганизмах, заселяющих дыхательные пути пациента с муковисцидозом. Так, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в частоте выявления большей части микроорганизмов, использование этого метода диагностики позволило выявить колонизацию дыхательных путей у пациентов групп наблюдения такими клинически значимыми бактериями, как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Основным ограничением настоящего исследования является малый объем выборки, что не позволяет в полной мере адекватно оценить различия микробиологического состава дыхательных путей у пациентов, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами. Для определения роли метода ПЦР-РВ для исследования микробиома дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом необходимо продолжить наблюдение за представленными пациентами.

Заключение

Проведение терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом способствовало статистически значимому снижению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,000$); в условиях отсутствия таргетной терапии, напротив, отмечено увеличение продолжительности применения АБТ ($p = 0,003$).

Использование метода ПЦР-РВ позволило:

- определить бактериальную ДНК в 100 % тестируемых образцов орофарингеальных мазков у пациентов с муковисцидозом;
- обнаружить тенденцию к увеличению количества бактериальной ДНК ($p = 0,099$) у пациентов с отсутствием терапии CFTR-модуляторами в сравнении с пациентами, получавшими таргетную терапию;
- выявить статистически значимое нарастание ($p = 0,005$) концентрации группы *Enterobacteriales* у пациентов без таргетной терапии в течение 6 мес. наблюдения.

Список источников | References

1. Palla J, Thapa S, Venkatachalam A, Runge JK, Laguna TA, Luna RA. The upper airway microbiome in Hispanic children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2023;58(8):2298–2307. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.26484>.
2. Kirst ME, Baker D, Li E, Abu-Hasan M, Wang GP. Upper versus lower airway microbiome and metagenome in children with cystic fibrosis and their correlation with lung inflammation. *PLoS One*. 2019;14(9): e0222323. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222323>.
3. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Stevens MJ, Szeffler SJ, Accurso FJ, et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(2):221–229. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-310OC>.

4. Hoppe JE, Towler E, Wagner BD, Accurso FJ, Sagel SD, Zemanick ET. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(7):638–646. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23150>.
5. Yi B, Dalpke AH, Boutin S. Changes in the cystic fibrosis airway microbiome in response to CFTR modulator therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:548613. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.548613>.
6. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2010;5(6):e11044. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011044>.
7. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, Carmody LA, Foster BK, Petrosino JF, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *PNAS*. 2012;109(15):5809–5814. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1120577109>.
8. Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, Clark ST, Brahma V, Donaldson S, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Scientific Reports*. 2015;5:10241. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep10241>.
9. Allemann A, Kraemer JG, Korten I, Ramsey K, Casaulta C, Wüthrich D, et al. Nasal resistome development in infants with cystic fibrosis in the first year of life. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:212. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00212>.
10. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(9):1216–1225. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2158OC>.
11. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(12):1617–1628. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1954OC>.
12. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Gansemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(5):515–519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.004>.
13. Miller AC, Harris LM. The rapid reduction of infection-related visits and antibiotic use among people with cystic fibrosis after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(7):1115–1122. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac117>.
14. Migliorisi G, Collura M, Ficili F, Pensabene T, Bongiorno D, Collura A, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor as a final frontier in the treatment of cystic fibrosis: Definition of the clinical and microbiological implications in a case-control study. *Pharmaceuticals*. 2022;15(5):606. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15050606>.
15. Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: A longitudinal analysis. *Thorax*. 2017;72:1104–1112. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209279>.
16. Pittman JE, Wylie KM, Akers K, Storch GA, Hatch J, Quante J, et al. Association of antibiotics, airway microbiome, and inflammation in infants with cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(10):1548–1555. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-121OC>.
17. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Ahrens RC, Chmiel JF, Clancy JP, et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(5):1700832. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00832-2017>.
18. Larionova EE, Andrievskaya IY, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Microbiological diagnosis of coincident mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2018;(8):65–68. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SDSJTA>.
19. Flight WG, Smith A, Paisey C, Marchesi JR, Bull MJ, Norville PJ, et al. Rapid detection of emerging pathogens and loss of microbial diversity associated with severe lung disease in cystic fibrosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(7):2022–2029. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00432-15>.
20. Renwick J, McNally P, John B, DeSantis T, Linnane B, Murphy P. The microbial community of the cystic fibrosis airway is disrupted in early life. *PLoS One*. 2014;9(12):e109798. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109798>.
21. Cribbs SK, Beck JM. Microbiome in the pathogenesis of cystic fibrosis and lung transplant-related disease. *Translational Research*. 2017;179:84–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.022>.
22. Whelan FJ, Surette MG. Clinical insights into pulmonary exacerbations in cystic fibrosis from the microbiome. What are we missing? *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(Suppl 2):207–211. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-353AW>.
23. Rogers GB, Bruce KD, Hoffman LR. How can the cystic fibrosis respiratory microbiome influence our clinical decision-making? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(6):536–543. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000419>.

24. Feigelman R, Kahlert CR, Baty F, Rassouli F, Kleiner RL, Kohler P, et al. Sputum DNA sequencing in cystic fibrosis: Non-invasive access to the lung microbiome and to pathogen details. *Microbiome*. 2017;5(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0234-1>.
25. Granchelli AM, Adler FR, Keogh RH, Kartsonaki C, Cox DR, Liou TG. Microbial interactions in the cystic fibrosis airway. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(8):e00354–18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00354-18>.
26. Vasenyova YO, Vakhlova IV, Averyanov OY. Evaluation of the effectiveness of using the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor in children with cystic fibrosis in the Sverdlovsk Region (prospective cohort study). *Pediatric Pharmacology*. 2024;21(4):309–319. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2772>.
27. Vasenyova YO, Vakhlova IV, Averyanov OY. Results of comparative effectiveness of pathogenetic therapy with CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):95–108. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95>.
28. Whelan FJ, Heirali AA, Rossi L, Rabin HR, Parkins MD, Surette MG. Longitudinal sampling of the lung microbiota in individuals with cystic fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172811. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172811>.
29. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16(1):174. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0339-5>.
30. Cuthbertson L, Rogers GB, Walker AW, Oliver A, Green LE, Daniels TW, et al. Respiratory microbiota resistance and resilience to pulmonary exacerbation and subsequent antimicrobial intervention. *The ISME Journal*. 2016;10(5):1081–1091. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.198>.
31. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013;8(4):e62917. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062917>.
32. Fodor AA, Klem ER, Gilpin DE, Elborn JS, Boucher RC, Tunney MM, et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One*. 2012;7(9):e45001. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045001>.
33. Price KE, Hampton TH, Gifford AH, Doben EL, Hogan DA, Morrison HG, et al. Unique microbial communities persist in individual cystic fibrosis patients throughout clinical exacerbation. *Microbiome*. 2013;1(1):11. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-27>.

Информация об авторах

Юлия Олеговна Васенёва  — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; пульмонолог детского-консультативно-диагностического центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Екатерина Сергеевна Ворошилина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: voroshilina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Данила Леонидович Зорников — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: zornikovdl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>

Information about the authors

Yulia O. Vaseneva [✉] — Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pulmonologist of the Children's Consultative Diagnostic Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Director of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: pediatria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Ekaterina S. Voroshilina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: voroshilina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Danila L. Zornikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: zornikovdl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>

Рукопись получена: 12 июля 2025. Одобрена после рецензирования: 5 августа 2025. Принята к публикации: 8 августа 2025.

Received: 12 July 2025. Revised: 5 August 2025. Accepted: 8 August 2025.

УДК 57.089.26

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.142>

<https://elibrary.ru/PSUKYY>



Применение модифицированной блокады семенного канатика у детей при операциях на паховом канале

Юрий Андреевич Заграничнов^{1✉}, Фёдор Николаевич Брезгин²,
Алексей Арнольдович Астахов³

¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ zagr123@mail.ru

Аннотация

Введение. Применение каудальной анестезии не всегда позволяет добиться удовлетворительной блокады, а также связано с противопоказаниями, что ставит за собой цель исследования новых методов анестезии зоны пахового канала.

Цель исследования — оценка влияния блокады семенного канатика на центральную гемодинамику, сывороточный уровень кортизола; оценка интраоперационной и послеоперационной анальгезии у детей, оперированных в объеме орхидопексии по Петривальскому.

Материалы и методы. Проведено проспективное нерандомизированное исследование; включено 26 детей 1–17 лет, которым проводилась односторонняя орхидопексия по Петривальскому. Выполнялись блокады подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов, модифицированная блокада семенного канатика, инфильтрационная анестезия мошонки. Проведена оценка показателей кислотно-основного состояния, сывороточного кортизола, центральной гемодинамики (методом биоимпедансной реографии), индекса qNOX посредством монитора Сопох. Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде произведена по шкалам FLACC, Вонга — Бейкера и визуально-аналоговой шкале в зависимости от возрастной группы.

Результаты. Выявлено достоверное снижение уровня кортизола на момент тракции яичка ($p < 0,050$); по данным анализов кислотно-щелочного состояния значимых изменений не выявлено. На каждом этапе оперативного вмешательства выявлено статистически значимое снижение среднего артериального давления, ударного объема, общего периферического сосудистого сопротивления и индекса доставки кислорода на фоне применения сочетанной анестезии ($p < 0,050$). Показатель qNOX не повышался в ответ на болевую стимуляцию. Оценка по послеоперационным шкалам анальгезии через 1 ч. не превышала 2 [2; 4] балла у пациентов, 3 ч. — 2 [0; 4], 6 ч. — 2 [0; 3]; 12 и 24 ч. — 0 [0; 4] и 0 [0; 0] баллов соответственно.

Закключение. Использование модифицированной блокады семенного канатика обеспечивает эффективную интраоперационную анальгезию, снижает стрессовый ответ организма на оперативное вмешательство и вызывает умеренное снижение показателей центральной гемодинамики пациентов.

Ключевые слова: дети, анестезиология, крипторхизм, ультразвуковая навигация, периферические блокады нервов, блокада пахового канала, блокада семенного канатика

Конфликт интересов. А. А. Астахов — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала», не принимал участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) (протокол № 85 от 26 марта 2024 г.). До включения в исследование всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании, сбор, обработку персональных данных и проведение исследуемой блокады.

Для цитирования: Заграничнов Ю. А., Брезгин Ф. Н., Астахов А. А. Применение модифицированной блокады семенного канатика у детей при операциях на паховом канале // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 142–157. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.142>. EDN: <https://elibrary.ru/PSUKYY>.

Use of a Modified Spermatic Cord Block in Children During Inguinal Canal Surgery

Yuri A. Zagranichnov^{1✉}, Fedor N. Brezgin², Aleksey A. Astahov³

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ zagr123@mail.ru

Abstract

Introduction. Caudal anesthesia does not always provide satisfactory blockade and has contraindications, which sets goal of searching for new methods of inguinal canal zone blockades.

The aim of the study to assess effect of spermatic cord blockade on central hemodynamics, serum cortisol levels; to evaluate intraoperative and postoperative analgesia in children operated for orchidopexy.

Materials and methods. Prospective non-randomized study was conducted, which included 26 children aged 1 to 17 years, who underwent unilateral orchidopexy. Modified spermatic cord block was performed. Acid-base balance, serum cortisol, central hemodynamic parameters using bioimpedance rheography method, qNOX index using Conox monitor were examined. Postoperative pain syndrome was assessed by FLACC, Wong-Baker, and visual analogue scale depending on age.

Results. Significant decrease in cortisol levels was detected at the time of testicular traction ($p < 0.050$); according to acid-base balance analyses no significant changes were found. At each stage of surgical intervention statistically significant decreases were detected in mean arterial pressure, stroke volume, total peripheral vascular resistance, and oxygen delivery index ($p < 0.050$). qNOX index did not increase in response to pain stimulation. Score on postoperative analgesia scales did not exceed 2 [2; 4] points in patients after 1 hr., after 3 hr. — 2 [0; 4], after 6 hr. — 2 [0; 3]; after 12 and 24 hr. — 0 [0; 4] and 0 [0; 0].

Conclusion. Use of a modified spermatic cord block provides effective intraoperative analgesia, reduces body's stress response to surgery and causes a moderate decrease in central hemodynamic parameters in patients.

Keywords: pediatrics, children, anesthesiology, cryptorchidism, ultrasound navigation, peripheral nerve block, inguinal canal blockade, spermatic cord blockade

Conflict of interest. Aleksey A. Astahov is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and he did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol for the study was approved by the Local Ethics Committee of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg) (Protocol No. 85 dated 26 March 2024). Before being included in the study, all participants signed an informed consent form to participate in the study and allow the collection, processing of their personal data and implementation of the studied anesthetic care.

For citation: Zagranichnov YA, Brezgin FN, Astahov AA. Use of a modified spermatic cord block in children during inguinal canal surgery. *Ural Medical Journal*. 2025;24(4):142–157. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.142>. EDN: <https://elibrary.ru/PSUKYY>.

Список сокращений

ИДК — индекс доставки кислорода

МА — местный анестетик

ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление

САД — среднее артериальное давление

УЗ — ультразвуковой

УО — ударный объем

ФВ — фракция выброса

ЧСС — частота сердечных сокращений

BE — буферные основания (*англ.* base excess)

FLACC — поведенческая шкала для детей до 3 лет (от *англ.* face, legs, activity, cry, consolability — лицо, ноги, активность, плач, способность успокоиться)

Glu — уровень глюкозы в крови (*англ.* blood glucose level)

M — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

pCO₂ — парциальное давление углекислого газа в крови

pH — водородный показатель (*лат.* pondus Hydrogenii)

pO₂ — парциальное давление кислорода в крови

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

qNOX — индекс ноцицепции

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Наиболее частой врожденной аномалией половой системы у мальчиков является крипторхизм¹. По данным выполненных исследований, частота крипторхизма составляет 10–20 % у новорожденных, 2–3 % у годовалых детей, 1 % в пубертатном периоде и 0,2–0,3 % у взрослых мужчин². При обезболивании пациентов, оперируемых в области пахового канала (крипторхизм, паховые грыжи, гидроцеле яичка и семенного канатика), рекомендуется каудальная анестезия как метод выбора обезболивания в анестезиологическом пособии [1].

Одной из проблем каудальной анестезии при орхидопексиях является болевая стимуляция в момент тракции яичка. Это связано со сложной иннервацией влагилицной оболочки яичка, являющейся продолжением брюшины. Ответ на тракцию яичка является реакцией на растяжение брюшины, которая иннервируется на уровнях T4–T6 [2], а основная болевая стимуляция с раздражения оболочек яичка и семенного канатика — до уровня T12 [2, 3]. Исходя из этого, при использовании стандартных дозировок местных анестетиков (МА) при каудальной анестезии не всегда возможно получить удовлетворительную блокаду на момент тракции яичка [2, 4].

Стоит учесть также и возрастную группу больных. Для пациентов старше 8 лет не рекомендуется использовать каудальную анестезию в связи с прогрессирующей оссификацией крестца, затруднением визуализации структур крестцово-копчиковой области и необходимостью в достижении МА более высокого уровня, чем для детей раннего возраста, в эпидуральном канале для достаточного блока [5, 6]. Вариантом выбора обезболивания для детей старшего воз-

¹ Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии / Л. Б. Меновщикова, Ю. Э. Рудин, Т. Н. Гарманова, В. А. Шадркина. М. : Перо, 2015. 240 с. URL: <https://clck.ru/3KVrEE> (дата обращения: 02.04.2025).

² Крипторхизм : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. ассоц. дет. хирургов. М., 2015. URL: <https://clck.ru/3KVrVx> (дата обращения: 02.04.2025).

раста будет использование спинальной анестезии, но этот метод обладает более выраженным депрессивным действием на центральную гемодинамику, чем каудальная анестезия.

Еще одной важной проблемой в применении методик центральной нейроаксиальной анестезии является их отрицательное влияние на гемодинамику пациентов за счет региональной вазодилатации [7]. Также к каудальной анестезии есть определенные противопоказания, ограничивающие группу пациентов, к которым ее можно применять.

В связи с этим имела место задача внедрить в анестезиологическую практику блокаду, аналогичную по свойствам каудальной анестезии, но лишенную ее недостатков.

Метод блокады семенного канатика введен в 1941 г. хирургом М. Ю. Лориным-Эпштейном. Основой манипуляции являются ручная фиксация семенного канатика на уровне наружного пахового кольца либо корня мошонки и последующее введение МА в оболочки семенного канатика.

В дальнейшем эта методика неоднократно заново описывалась и сравнивалась с другими вариантами анестезии. Такой метод анестезии применялся при лечении хронической боли, а также как вариант обезболивания при различных хирургических манипуляциях [8]. Методика хорошо себя зарекомендовала как при плановых оперативных вмешательствах у взрослых пациентов (вазовазостомии [9, 10], орхиэктомии [11], операциях по поводу гидроцеле [12], вазэктомии [13]), так и неотложных (деторсии яичка [14], острых заболеваниях органов мошонки [15]).

Количество статей для детской популяции сравнительно меньше: в основном методика использовалась при орхидопексиях [16], где показала хорошие результаты в послеоперационном периоде.

Во всех приведенных выше исследованиях не описываются какие-либо осложнения у пациентов интраоперационно, в раннем и отдаленных послеоперационных периодах.

После популяризации ультразвуковой (УЗ) навигации для обеспечения безопасности пациента (предотвращения внутрисосудистой инъекции, травмы сосудов), контроля распространения анестетика, а также снижения его объема блокада была дополнена ультразвуковой визуализацией. С навигацией выполнялись следующие плановые оперативные вмешательства у взрослых: орхиэктомии, вазовазостомии [17], вазэктомии [18], герниопластики [19, 20].

Классический способ по Лорину-Эпштейну подразумевает введение МА на уровне поверхностного пахового кольца либо корня мошонки¹. Отличием от методики, представленной в нашей работе, является место введения анестетика. Наш вариант предполагает введение анестетика на уровне внутреннего пахового кольца, что будет расширять возможности блокады при различных оперативных вмешательствах.

Цель исследования — оценка влияния блокады семенного канатика на центральную гемодинамику, сывороточный уровень кортизола; оценка интраоперационной и послеоперационной анальгезии у детей, оперированных в объеме орхидопексии по Петривальскому².

Материалы и методы

На базе Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) проведено проспективное исследование; включено 26 детей с паховой формой крипторхизма, которым

¹ Способ фуникулярной анестезии : пат. 2422164С1 РФ № 2010103425/14 ; заявл. 02.02.2010 ; опубл. 27.06.2011 / Ураков А. Л., Лобкарев О. А., Лобкарев А. О. [и др.]. EDN: <https://elibrary.ru/ZGAGTZ>.

² Орхидопексия по Петривальскому — метод хирургической коррекции паховой ретенции крипторхизма, при котором открытым доступом в паховом канале яичко освобождается от сопутствующих тканей, а затем мобилизуется по созданному каналу до мошонки, где фиксируется к близлежащим тканям.

в период за 2024 г. выполнена односторонняя орхидопексия по Петривальскому. Критерии включения: возраст ребенка от 1 года до 17 лет, паховая форма крипторхизма, орхидопексия, выполняемая по методу Петривальского, информированное согласие на участие в исследовании. Критерий исключения — отказ пациентов от выполнения регионарных методик. Исходные данные пациентов¹: возраст — $(5,46 \pm 4,52)$ года; вес — $(20,92 \pm 12,72)$ кг; рост — $(107,88 \pm 26,31)$ см; МА на блокады подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного нервов — $(0,29 \pm 0,11)$ мл/кг; МА на блокаду семенного канатика — $(0,17 \pm 0,07)$ мл/кг; МА на инфильтрацию кожи мошонки — $(0,13 \pm 0,08)$ мл/кг; время операции — $(34,80 \pm 12,03)$ мин.; время наркоза — $(60,19 \pm 16,70)$ мин.

Индукция наркоза проводилась севофлураном до 8 об. % в течение 2–5 мин. в зависимости от возраста. Затем выполнялась установка ларингеальной маски, поддержание анестезии севофлураном 3–4 об. % (минимальная альвеолярная концентрация 1,0–1,2). После выполнялись поочередно блокады подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного нервов, семенного канатика, инфильтрационная анестезия передней поверхности мошонки. В качестве МА выбран 0,2 %-й ропивакаин. Использовались иглы для проводниковой анестезии.

Для блокады подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов использовалась стандартная методика с использованием УЗ-навигации [21, 22]. В среднем на блокаду использовано $(0,29 \pm 0,11)$ мл/кг МА (рис. 1–3).



Рис. 1. Позиционирование датчика и иглы при блокаде подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов (желтым отмечена подвздошная ось)

Блокада семенного канатика выполнялась модифицированным способом, который предполагает установку УЗ-датчика на уровне середины паховой связки, прямо у выхода семенного канатика через внутреннее паховое кольцо (рис. 4).

После верификации структур семенного канатика игла вводилась в плоскости датчика (рис. 5). После прохождения наружной семенной фасции и установки конца иглы непосредственно у семенного канатика проводилось введение МА в среднем объеме $(0,17 \pm 0,07)$ мл/кг (рис. 6).

¹ Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее (англ. mean), SD — стандартное отклонение (англ. standard deviation).

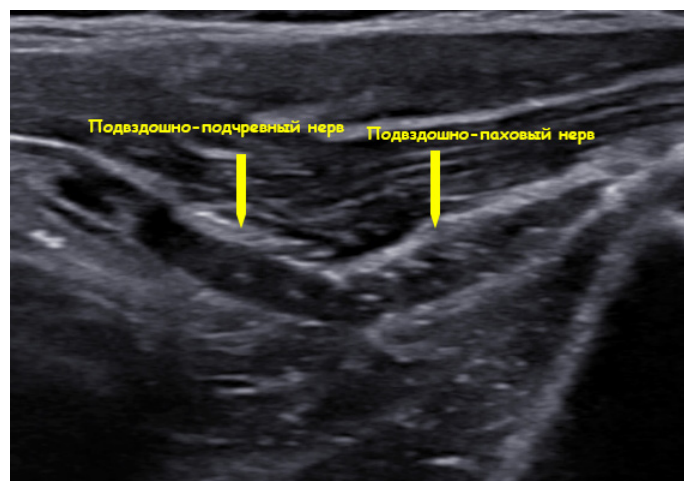


Рис. 2. УЗ-картина подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов

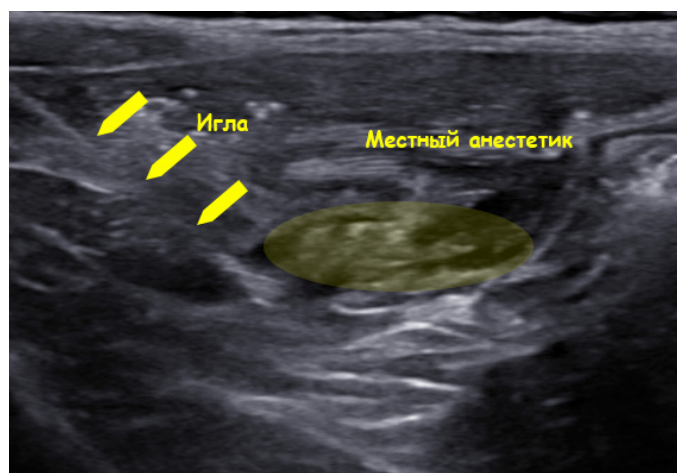


Рис. 3. Распространение МА при блокаде подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов



Рис. 4. Позиция датчика при модифицированной блокаде семенного канатика

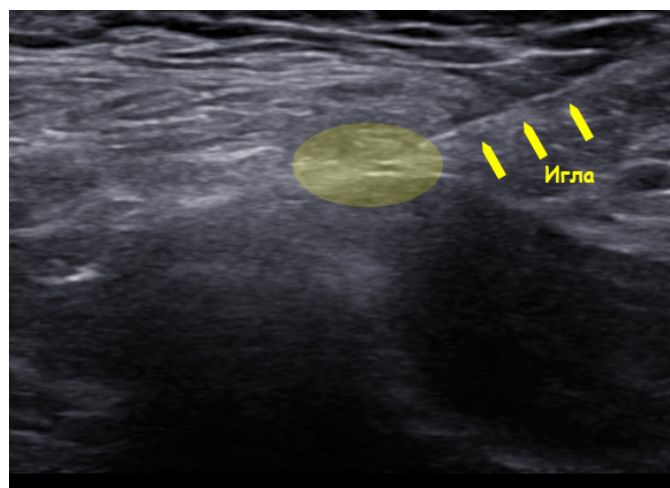


Рис. 5. Проведение иглы к семенному канатику. Желтым обозначено расположение семенного канатика

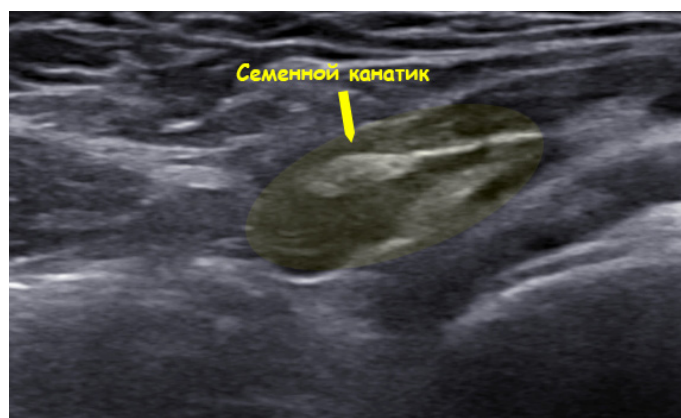


Рис. 6. МА, окружающий семенной канатик. Желтым отмечено распространение МА

Затем проводилась инфильтрационная анестезия передней поверхности мошонки с оперируемой стороны. МА использован в объеме $(0,13 \pm 0,08)$ мл/кг (рис. 7).



Рис. 7. Введение МА в ткани передней поверхности мошонки

Оценка показателей центральной гемодинамики проводилась методом биоимпедансной реографии компьютеризированным монитором МАРГ 10-01 (ООО «Микролюкс», Россия). Исследовались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), среднее артериальное давление (САД ($\frac{1}{3}$ систолическое АД + $\frac{2}{3}$ диастолическое АД), мм рт. ст.), ударный объем (УО, мл), фракция выброса (ФВ, %), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$), сердечный индекс (СИ, $\text{л}/(\text{мин.} \cdot \text{м}^2)$) и индекс доставки кислорода (ИДК, $\text{мл}/\text{мин.}/\text{м}^2$). Значения фиксировались на 5 этапах: исходно после установки ларингеальной маски, после выполнения проводниковой анестезии, после этапа разреза, на момент тракции яичка и в конце операции. Также на этих этапах зафиксирован индекс ноцицепции (qNOX) посредством монитора глубины анестезии Fresenius Kabi Conox (Fresenius Kabi Ltd, Германия).

Оценка лабораторных показателей сывороточного уровня кортизола и кислотно-основного состояния проводилась на трех этапах: исходно после установки ларингеальной маски, на момент тракции яичка и в конце операции.

Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде произведена через 1, 3, 6, 12 и 24 ч. по шкалам FLACC¹ (для возрастной группы от 1 года до 3 лет), Вонга — Бейкера (от 3 лет до 7 лет) и визуально-аналоговой шкале (от 7 до 17 лет).

Статистический анализ проводился в программе Minitab 17.1.0 (Minitab, LLC, США). Для оценки выборок с количественными данными на нормальность распределения использовался критерий Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$; при несоответствии закону нормального распределения — $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана (*англ.* median), Q_1 & Q_3 — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles). Для сравнения параметрических зависимых переменных использовался парный t -критерий Стьюдента; непараметрических независимых — критерий Манна — Уитни. При проведении статистических тестов пороговая величина уровня значимости принималась $p = 0,050$.

Результаты

Показатели центральной гемодинамики пациентов оценивались на 5 этапах, которые указаны в цифровом порядке в диаграммах (рис. 8–16):

- 1) исходные данные; после установки ларингеальной маски;
- 2) после введения МА;
- 3) после этапа разреза, начала оперативного вмешательства;
- 4) на момент тракции яичка;
- 5) на момент окончания оперативного вмешательства.

Сравнивались показатели на каждом из этапов с исходными данными после установки ларингеальной маски.

При оценке характеристик центральной гемодинамики пациентов выявлено, что на момент введения анестетика фиксировалось недостоверное повышение ЧСС ($p = 0,879$). На всех остальных этапах оперативного вмешательства (разрез, тракция яичка и окончание операции) ЧСС снижался недостоверно ($p > 0,050$) (рис. 8).

В то же время показатель САД значимо уменьшался на каждом из этапов операции с исходных ($59,42 \pm 7,28$) мм рт. ст.: до ($56,62 \pm 6,28$) мм рт. ст. после введения анестетика ($p < 0,050$),

¹ FLACC — поведенческая шкала для детей до 3 лет (от *англ.* face, legs, activity, cry, consolability — лицо, ноги, активность, плач, способность успокоиться).

($56,92 \pm 6,12$) мм рт. ст. после этапа разреза ($p < 0,050$), ($56,58 \pm 6,56$) мм рт. ст. на момент тракции яичка ($p < 0,050$). Наиболее выраженного достоверного снижения САД достигало к концу операции — до ($54,85 \pm 5,36$) мм рт. ст. ($p < 0,010$) (рис. 9).

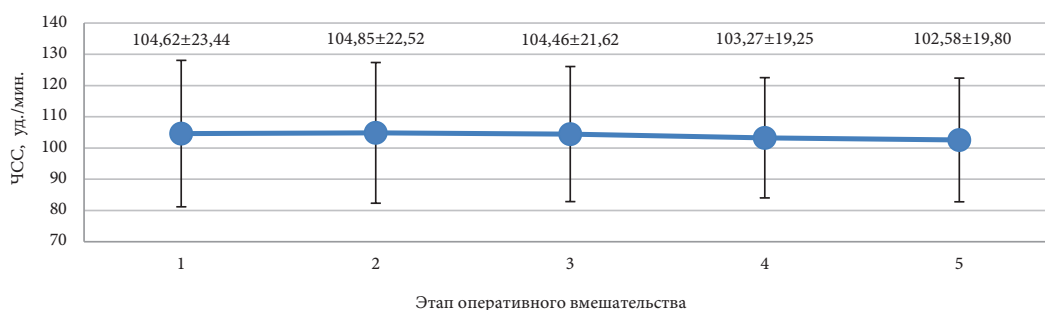


Рис. 8. Изменение показателя ЧСС (М±SD) в зависимости от этапа операции. Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

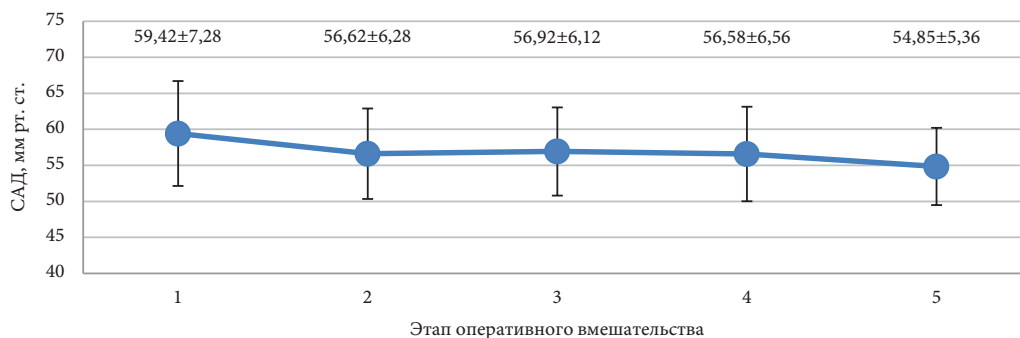


Рис. 9. Изменение показателя САД (М±SD) в зависимости от этапа операции. Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

В условиях анестезии показатель УО исходно был равен ($31,04 \pm 23,79$) мл. Он также значимо снижался на всех этапах оперативного вмешательства: до ($29,81 \pm 22,87$) мл после введения МА ($p < 0,050$), ($29,42 \pm 23,69$) мл после этапа разреза ($p < 0,050$), ($29,19 \pm 22,85$) мл на момент тракции яичка ($p < 0,050$), ($29,09 \pm 22,62$) мл к окончанию оперативного вмешательства ($p < 0,050$) (рис. 10).

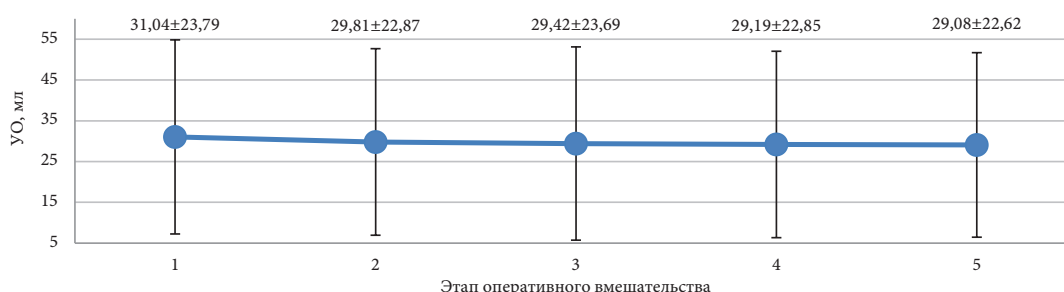


Рис. 10. Изменение показателя УО (М±SD) в зависимости от этапа операции. Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

Показатель ФВ практически не менялся на всех этапах исследования и оставался в пределах возрастной нормы (рис. 11).

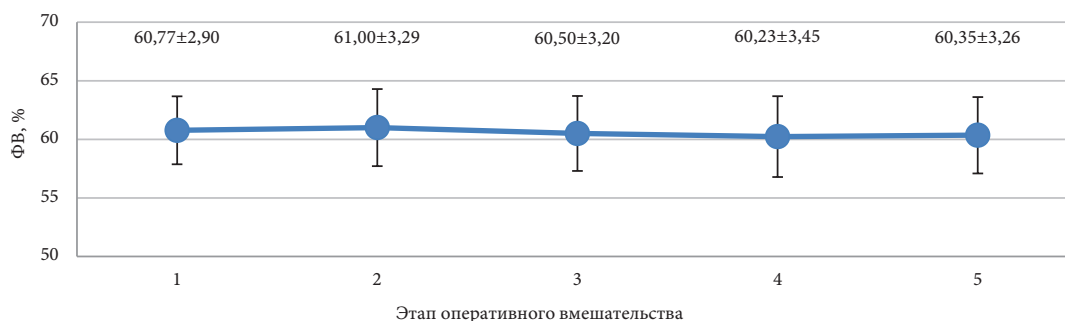


Рис. 11. Изменение показателя ФВ (M±SD) в зависимости от этапа операции.
Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

СИ снижался недостоверно на всех этапах по сравнению с исходным значением. Однако на момент окончания операции зафиксировано достоверное снижение с (3,22±0,40) л/(мин. · м²) на 1 этапе до (3,07±0,41) л/(мин. · м²) ($p < 0,050$) (рис. 12).

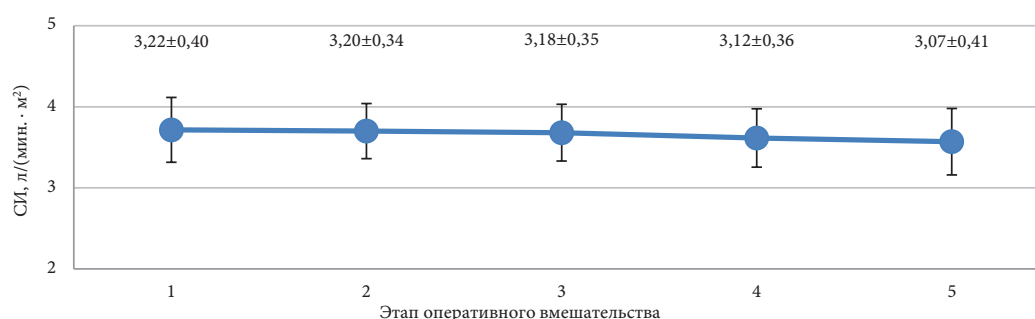


Рис. 12. Изменение показателя СИ (M±SD) в зависимости от этапа операции.
Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

Показатели ОПСС были ниже исходных значений на каждом этапе операции, при этом достоверное снижение, по сравнению с 1 этапом, зафиксировано только на этапе разреза — с (2 280,88±917,40) до (2 127,96±861,46) дин · с · см⁻⁵ ($p < 0,050$) (рис. 13).

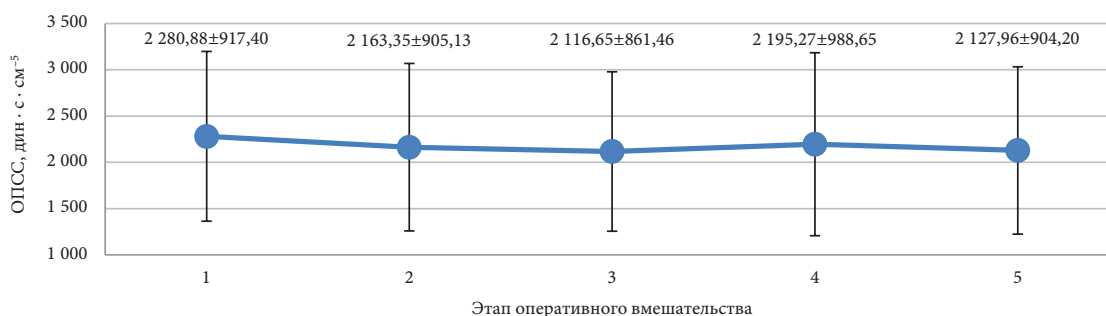


Рис. 13. Изменение показателя ОПСС (M±SD) в зависимости от этапа операции.
Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

Показатель ИДК также достоверно снижался на каждом этапе оперативного вмешательства, по сравнению с исходным значением, после установки ларингеальной маски с $(572,54 \pm 80,72)$ мл/мин./м² до $(554,69 \pm 79,39)$ мл/мин./м² на момент введения анестетика ($p < 0,010$), $(555,85 \pm 78,67)$ мл/мин./м² после этапа разреза ($p < 0,050$), $(541,19 \pm 82,80)$ мл/мин./м² на момент тракции яичка ($p < 0,010$), $(538,73 \pm 80,36)$ мл/мин./м² к моменту окончания оперативного вмешательства ($p < 0,010$) (рис. 14).

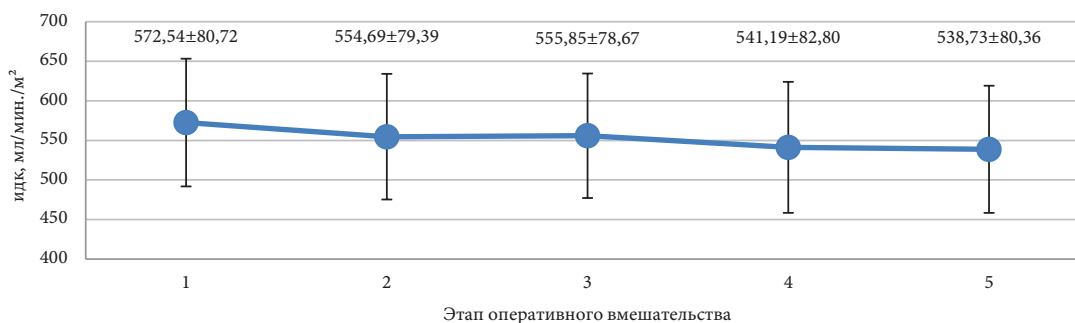


Рис. 14. Изменение показателя ИДК (M±SD) в зависимости от этапа операции. Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

Показатель qNOX во время операции находился в диапазоне от 40 до 60 и не повышался в ответ на болевую стимуляцию. Индекс достоверно снижался по сравнению с исходными $(48,85 \pm 12,94)$ до $(43,04 \pm 11,09)$ на момент введения анестетика ($p < 0,010$), $(42,73 \pm 10,99)$ — разреза ($p < 0,010$), $(43,23 \pm 10,87)$ — тракции яичка ($p < 0,010$), $(40,04 \pm 8,75)$ к концу оперативного вмешательства (рис. 15).

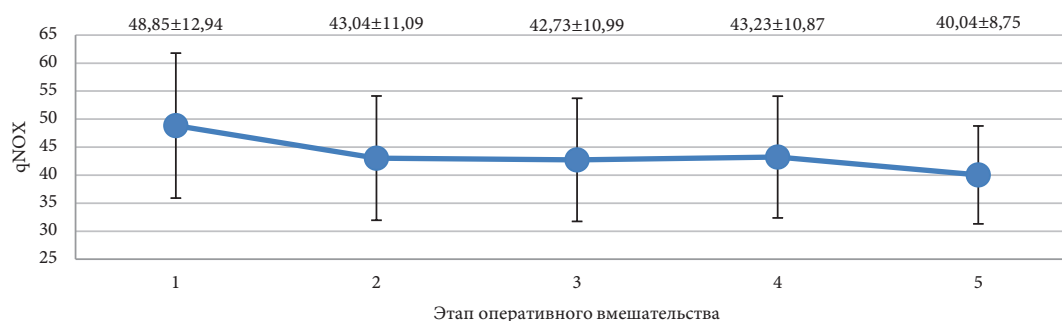


Рис. 15. Изменение среднего значения индекса qNOX (M±SD) в зависимости от этапа операции. Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

Для лабораторных данных сравнение проводилось на этапах между установкой ларингеальной маски (этап 1), на момент тракции яичка (этап 2) и к концу оперативного вмешательства (этап 3).

При сравнении показателей кислотно-основного состояния не выявлена достоверная разница (таблица).

Значимо менялся кортизол. Показатель достоверно уменьшался с исходных $(332,21 \pm 133,19)$ нмоль/л до $(276,00 \pm 136,57)$ нмоль/л в момент тракции яичка ($p < 0,050$) (рис. 16).

Таблица

Показатели кислотно-основного состояния во время оперативного вмешательства, $M \pm SD$

Показатель	1. Исходно	2. Тракция яичка	3. Окончание операции	p		
				1 : 2	2 : 3	1 : 3
pH	7,324 $\pm$ 0,040	7,314 $\pm$ 0,051	7,318 $\pm$ 0,054	0,159	0,536	0,576
pCO ₂ , мм рт. ст.	41,17 $\pm$ 3,99	42,18 $\pm$ 6,04	42,88 $\pm$ 6,45	0,138	0,217	0,101
pO ₂ , мм рт. ст.	187,73 $\pm$ 47,18	181,27 $\pm$ 35,74	173,54 $\pm$ 31,12	0,503	0,162	0,132
BE, ммоль/л	-4,4 $\pm$ 2,8	-4,5 $\pm$ 2,1	-4,2 $\pm$ 2,0	0,806	0,162	0,097
Glu, ммоль/л	4,98 $\pm$ 0,99	4,88 $\pm$ 1,08	4,61 $\pm$ 0,99	0,501	0,196	0,063

Примечания: pH — водородный показатель (*лат. pondus Hydrogenii*); pCO₂ — парциальное давление углекислого газа в крови; pO₂ — парциальное давление кислорода в крови; BE — буферные основания (*англ. base excess*); Glu — уровень глюкозы в крови (*англ. blood glucose level*).

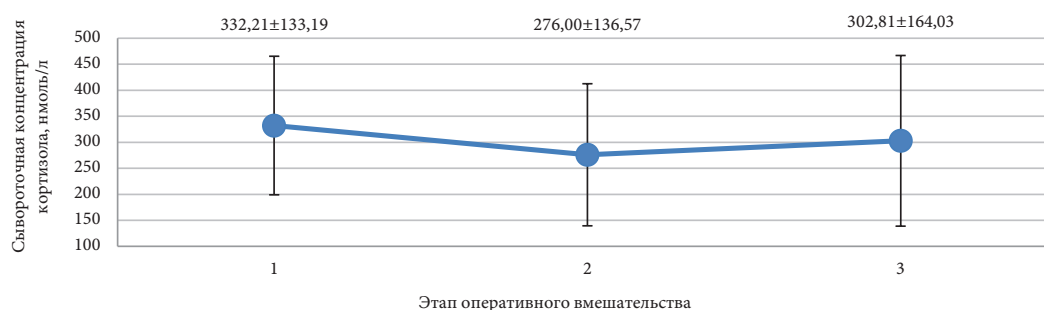


Рис. 16. Изменение концентрации сывороточного кортизола ($M \pm SD$) в зависимости от этапа оперативного вмешательства. Пределами погрешностей указано стандартное отклонение (SD)

Для детей младшей возрастной группы оценка по баллам составила через 1 ч. — 2 [2; 2]; 3 ч. — 2 [0; 4]; 6 ч. — 2 [0; 3]; 12 ч. — 0 [0; 2]; 24 ч. — 0 [0; 0].

При применении модифицированной блокады семенного канатика у пациентов не зафиксированы какие-либо осложнения во время наркоза, а также в ближайшем или отдаленном послеоперационных периодах.

Обсуждение

Измерение оценки ответа на болевое раздражение остается до сих пор большой проблемой в анестезиологии. В настоящее время не выявлен «золотой стандарт» в оценке ноцицептивной чувствительности [23]. Стимуляция ноцицептивной системы провоцирует симпатoadренальный стрессовый ответ, что, в свою очередь, будет проявляться в виде клинических признаков, а также гормонального ответа. Клиническими признаками растущей симпатической активности обычно являются увеличенная ЧСС, увеличенное периферическое сосудистое сопротивление и расширение зрачков.

Одним из метаболитов, повышающихся при стрессовой реакции пациентов, является кортизол. Хирургическая травма стимулирует гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную систему за счет афферентных ноцицептивных путей, что, в свою очередь, будет приводить к ответному росту кортизола. Более детальное исследование изменения концентрации кортизола в крови у детей при ингаляционной анестезии с применением каудальной блокады не показало статистически значимого отличия концентрации на разных этапах, что

свидетельствует об отсутствии системной реакции организма на ноцицептивную стимуляцию при эффективном уровне блокады [24]. Показатель кортизола статистически значимо снижался в момент тракции яичка по сравнению с исходными данными. В свою очередь, это наблюдение в нашем исследовании говорит не только об отсутствии стрессовой реакции организма на оперативное вмешательство при использовании такой блокады, но и ее протективном эффекте.

Показатели кислотного-основного состояния отражают адекватность гомеостаза организма. В нашем исследовании параметры кислотно-основного состояния (рН и ВЕ) и газообмена (pCO_2 и pO_2) оставались стабильными, что показывает отсутствие влияния блокады на процессы метаболизма и дыхания пациентов. Также не происходило статистически значимого изменения уровня глюкозы интраоперационно, что говорит об отсутствии стрессового ответа организма.

Стоит отметить, что существуют определенные коммерческие аппараты, позволяющие осуществлять мониторинг анальгезии у пациентов. Одна из таких перспективных технологий представлена монитором Fresenius Kabi Conox (Fresenius Kabi Ltd, Германия), а показателем меры чувствительности пациента к боли выступает qNOX. В исследованиях получены результаты, в которых выявлена взаимосвязь qNOX с предсказанием ноцицептивного ответа у пациентов и чувствительностью к изменению концентрации опиоидов в крови [25–27]. Также имеется положительный опыт применения технологии в оценке анальгезии при регионарной анестезии [28].

Монитор Conox и qNOX, демонстрируемый этим аппаратом, не рекомендованы производителем к использованию в педиатрической практике. Хотя стоит учитывать, что есть исследования, при которых qNOX применялся у детей в оценке анальгезии и показал удовлетворительные результаты, в т. ч. при использовании регионарных методик [29].

В проведенном нами исследовании на всех фиксированных этапах qNOX находился в диапазоне 40–60, что соответствует заявленному производителем состоянию: «маловероятно, что пациент ответит на болевой раздражитель». В ответ на хирургическую травму пациентов роста индекса не происходило, что, в свою очередь, говорит об удовлетворительном уровне интраоперационной анальгезии.

Одним из доступных неинвазивных методов оценки центральной гемодинамики является биоимпедансная реография. Такой способ оценки показывает умеренную корреляцию при его использовании в исследовательских целях у здоровых (нереанимационных) пациентов [30, 31], что по своей сути будет являться валидным для анестезиологических пациентов I–II классов здоровья по классификации Американского общества анестезиологов (*англ.* American Society of Anesthesiologists). Компьютеризированный гемодинамический монитор MAPG 10–01 (ООО «Микролюкс», Россия) позволяет исследовать состояние гемодинамики, в т. ч. в детской популяции с применением методик регионарной анестезии [32, 33].

При оценке показателей центральной гемодинамики методом биоимпедансной реографии стоит учитывать соматический фон пациентов, ведь при имеющейся сердечно-сосудистой патологии или других заболеваниях, влияющих на гемодинамику, результаты могут сильно искажаться.

При исследовании показателей центральной гемодинамики у выбранной группы пациентов в представленной работе можно предположить, что снижение САД, УО и ЧСС объясняется влиянием на гемодинамику севофлурана, который подавляет сократительную функцию миокарда и дозозависимо вызывает вазоплегию. В связи со снижением указан-

ных показателей будут пропорционально снижаться показатели СИ, ОПСС и ИДК. Стоит также учитывать незначительный симпатолитический эффект общего воздействия МА, который абсорбируется в системный кровоток.

Интраоперационно не зафиксированы рост qNOX, увеличение сывороточного уровня кортизола, гемодинамических параметров, что говорит об удовлетворительном уровне интраоперационной анальгезии.

Одной из важнейших оценочных характеристик регионарной методики является не только ее интраоперационное обезболивание, но и качество и длительность послеоперационной анальгезии. Стоит учитывать, что орхидопексия является операцией, при которой послеоперационный период считается умеренно болезненным, т. к. из медикаментозной поддержки можно ограничиться применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Также рутинно на клинической базе проводимого исследования применяется каудальная анестезия как метод обезболивания, что, в свою очередь, вместе с применением указанных препаратов обеспечивает удовлетворительный послеоперационный период. При анализе данных количество баллов по какой-либо из шкал не превышало 4, что, в свою очередь, говорит об удовлетворительном послеоперационном обезболивании. В дальнейшем для оценки эффективности послеоперационной анальгезии блокады требуется сравнение с другими методиками.

Заключение

Использование модифицированной блокады семенного канатика является безопасным методом проводниковой анестезии. Она обеспечивает эффективную интраоперационную анальгезию, снижает стрессовый ответ организма на оперативное вмешательство и вызывает умеренное снижение показателей центральной гемодинамики пациентов.

Список источников | References

1. Zabolotskii DV, Koryachkin VA, Ulrikh GE, Ivanov MD, Stepanenko SM, Pogorelchuk VV. Draft of clinical recommendations on the use of neuroaxial anesthesia in children for perioperative analgesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(4):279–290. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-4-279-290>.
2. Verghese ST, Hannallah RS, Rice LJ, Belman AB, Patel KM. Caudal anesthesia in children: Effect of volume versus concentration of bupivacaine on blocking spermatic cord traction response during orchidopexy. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(5):1219–1223. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000539-200211000-00019>.
3. Struller F, Weinreich FJ, Horvath P, Kokkalis MK, Beckert S, Königsrainer A, et al. Peritoneal innervation: Embryology and functional anatomy. *Pleura Peritoneum*. 2017;2(4):153–161. DOI: <https://doi.org/10.1515/pp-2017-0024>.
4. Wang T, Xiang Q, Liu F, Wang G, Liu Y, Zhong L. Effects of caudal sufentanil supplemented with levobupivacaine on blocking spermatic cord traction response in pediatric orchidopexy. *Journal of Anesthesia*. 2013; 27(5):650–656. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-013-1613-9>.
5. Matinyan NV, Zabolotski DV, Martynov LA, Letyagin IA. Caudal epidural anesthesia in pediatric patients. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2018;12(1):55–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-55-63>.
6. Raux O, Dadue C, Carr J, Rochette A, Capdevila X. Paediatric caudal anaesthesia. *Update in Anaesthesia*. 2015;30(1):88–92. URL: <https://clck.ru/3Nncjh> [accessed 3 April 2025].
7. Larousse E, Asehnoune K, Dartayet B, Albaladejo P, Dubousset AM, Gauthier F, et al. The hemodynamic effects of pediatric caudal anesthesia assessed by esophageal doppler. *Anesthesia & Analgesia*. 2002; 94(5):1165–1168. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000539-200205000-00020>.
8. Simon DP, Bajic P, Lynch KM, Levine LA. Spermatic cord block series as a minimally invasive therapy for chronic scrotal content pain. *The Journal of Urology*. 2021;206(3):725–732. DOI: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001777>.

9. Kaye KW, Lange PH, Fraley EE. Spermatic cord block in urologic surgery. *The Journal of Urology*. 1982; 128(4):720–721. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)53154-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)53154-7).
10. Fuchs EF. Cord block anesthesia for scrotal surgery. *The Journal of Urology*. 1982;128(4):718–719. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)53153-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)53153-5).
11. Issa MM, Hsiao K, Bassel YS, Bouet R, Young MR, Petros JA. Spermatic cord anesthesia block for scrotal procedures in outpatient clinic setting. *The Journal of Urology*. 2004;172(6 Pt 1):2358–2361. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000144544.43148.10>.
12. Reale C, Corinti R, Galullo B, Borgonuovo P, Borgonuovo P. Infiltrazione anestetica del funicolo spermatico nella chirurgia dell'idrocele voluminoso [Anesthetic infiltration of the spermatic cord in surgery for voluminous hydrocele]. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*. 1998;70(3 Suppl):43–46. (In Ital.). PMID: <https://pubmed.gov/9707771>.
13. Aggarwal H, Chiou RK, Siref LE, Sloan SE. Comparative analysis of pain during anesthesia and no-scalpel vasectomy procedure among three different local anesthetic techniques. *Urology*. 2009;74(1):77–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.11.023>.
14. Kiesling VJ, Schroeder DE, Pauljev P, Hull J. Spermatic cord block and manual reduction: Primary treatment for spermatic cord torsion. *The Journal of Urology*. 1984;132(5):921–922. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)49947-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)49947-2).
15. Wakefield SE, Elewa AA. Spermatic cord block: A safe technique for intrascrotal surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1994;76(6):401–402. PMID: <https://pubmed.gov/7702323>.
16. Blatt AH, Cassey JG. Elective orchidopexy in the paediatric population: A trial of intra-operative spermatic cord block. *Pediatric Surgery International*. 2007;23(1):49–55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1815-4>.
17. Wipfli M, Birkhäuser F, Luyet C, Greif R, Thalmann G, Eichenberger U. Ultrasound-guided spermatic cord block for scrotal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(2):255–259. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq301>.
18. Birkhäuser FD, Wipfli M, Eichenberger U, Luyet C, Greif R, Thalmann GN. Vasectomy reversal with ultrasonography-guided spermatic cord block. *BJU International*. 2012;110(11):1796–1800. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11099.x>.
19. Huang Z, Xia W, Peng XH, Ke JY, Wang W. Evaluation of ultrasound-guided genitofemoral nerve block combined with ilioinguinal/iliohypogastric nerve block during inguinal hernia repair in the elderly. *Current Medical Science*. 2019;39(5):794–799. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2107-2>.
20. Frassanito L, Zanfini BA, Pitoni S, Germini P, Del Vicario M, Draisci G. Ultrasound-guided genitofemoral nerve block for inguinal hernia repair in the male adult: A randomized controlled pilot study. *Minerva Anestesiologica*. 2018;84(2):189–195. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11948-6>.
21. Chen J, Song D, Zheng G, Luo Y. Systematic review and meta-analysis of the effect of nerve block under ultrasound in ilioinguinal/iliohypogastric in children. *Translational Pediatrics*. 2022;11(10):1604–1614. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp-22-308>.
22. Willschke H, Marhofer P, Bösenberg A, Johnston S, Wanzel O, Cox SG, et al. Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;95(2):226–230. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei157>.
23. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: A review of current commercial solutions. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):e312–e321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.024>.
24. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(9):3687–3693. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2148>.
25. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(8):933–941. DOI: <https://doi.org/10.1111/aas.12359>.
26. Christenson C, Martinez-Vazquez P, Breidenstein M, Farhang B, Mathews J, Melia U, et al. Comparison of the Conox (qCON) and Sedline (PSI) depth of anaesthesia indices to predict the hypnotic effect during desflurane general anaesthesia with ketamine. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2021; 35(6):1421–1428. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00619-3>.
27. Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017;31(6):1273–1281. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9948-z>.
28. Rayamajhi AJ, Dhungel BK, Paudel S, Paudel P. USG Guided quadratus lumborum block and low dose spinal anesthesia in abdominal surgeries. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2021;19(2):402–407. DOI: <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v19i2.3686>.

29. Praveen M, Kumar A, Parikh B, Sikdar I. Evaluation of qCON and qNOX indices in pediatric surgery under general anesthesia. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2024;40(2):264–270. DOI: https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_453_22.
30. Fuller HD. The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: A meta-analysis. *Clinical and Investigative Medicine*. 1992;15(2):103–112. PMID: <https://pubmed.gov/1534291>.
31. Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Critical Care Medicine*. 1999;27(6):1203–1213. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-199906000-00053>.
32. Devaykin EV, Svalov AI. Central hemodynamics and autonomic nervous system functions during spinal anesthesia in younger children. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2010;4(2):25–31. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RRRXOB>.
33. Aleksandrova OV, Devaikin EV. Comparative evaluation of brachial plexus block efficiency depending on the variant of nerve verification in infants. *Orthopaedic Genius*. 2014;(2):60–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SGMPET>.

Информация об авторах

Юрий Андреевич Заграничнов — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: zagr123@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1436-6484>

Фёдор Николаевич Брезгин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: fedor-96@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-4595>

Алексей Арнольдович Астахов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: alekhan@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6502-1513>

Information about the authors

Yurii A. Zagranichnov — Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 1, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: zagr123@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1436-6484>

Fedor N. Brezgin — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: fedor-96@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-4595>

Aleksey A. Astahov — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: alekhan@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6502-1513>

Рукопись получена: 16 февраля 2025. Одобрена после рецензирования: 23 июня 2025. Принята к публикации: 6 августа 2025.

Received: 16 February 2025. Revised: 23 June 2025. Accepted: 6 August 2025.

