

ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

№ 4 (68)

2023

СОДЕРЖАНИЕ

СТОМАТОЛОГИЯ

- Акимова С. А., Осипова Ю. Л., Зюлькина Л. А.* Особенности течения быстро прогрессирующего пародонтита у пациентов с никотиновой зависимостью 6
- Теплова А. В.* Оценка уровня гигиены полости рта у спортсменов-чирлидеров 14
- Скворцова Е. Н., Зюлькина Л. А., Кузнецова А. В., Полубояринов П. А., Ефремова А. В.* Оценка эффективности применения суспензии хлореллы в лечении пародонтита у пациентов пожилого возраста 20

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

- Сиваконь С. В., Сретенский С. В., Сретенская Е. А., Васина А. М.* Применение ксеноперикарда для пластики ахиллова сухожилия 30

ХИРУРГИЯ

- Верченко Е. В., Феоктистова Е. Г., Погожев Л. И., Глухова Т. Н., Янгуразов З. Л.* Клинические наблюдения турникетного синдрома 42
- Киселев В. Е., Никольский В. И., Сергацкий К. И., Федорова М. Г., Титова Е. В.* Особенности морфологических изменений тканей толстой кишки и передней брюшной стенки после имплантации ксеноперикарда 53
- Никольский В. И., Захаров А. Д., Шабров А. В., Венедиктов А. А., Глумскова Ю. А.* Изучение динамики оксидативного стресса в условиях раневого процесса при имплантации внеклеточного коллагенового матрикса 65
- Стяжкина С. Н., Шаймухаметов Р. Р., Гайнетдинова И. И., Бажина Ю. С.* Особенности диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной гематомой почки 76
- Климашевич А. В., Калинин А. А., Сергацкий К. И., Феоктистов Я. Е., Митрошин А. Н.* Оценка качества жизни пациентов с морбидным ожирением после мини-гастрошунтирования 83

<i>Герасимов А. В., Никольский В. И., Митрошин А. Н., Сергацкий К. И., Титова Е. В.</i> Результаты применения минимально инвазивных вмешательств у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы.....	92
---	----

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

<i>Левина Т. М., Хохлова Л. Н., Куркина Н. В.</i> Оценка терапии препаратом нирматрелвир + ритонавир в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести	101
<i>Мусатова Л. А., Краснова Л. И., Понятова О. А., Палькова И. В., Хаярова Д. С.</i> Патогенетическая терапия спинальной мышечной атрофии в клинической практике педиатра Пензенской области	112

КАРДИОЛОГИЯ

<i>Бабкина И. А., Саямова Л. И., Олейников В. Э.</i> Возможности применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы)	123
<i>Бурмистрова Л. Ф., Петров М. В., Моисеева И. Я., Комиссаренко И. А., Сисина О. Н.</i> Комплексный анализ качества жизни пациентов с синдромом старческой астении в сочетании с фибрилляцией предсердий и железодефицитной анемией.....	137
<i>Олейников В. Э., Авдеева И. В., Павленко К. И.</i> Оценка эффективности полипилл-терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, перенесших новую коронавирусную инфекцию	145

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

<i>Калмина О. А., Иконников Д. С., Калмин О. В., Головин Р. Е., Калмин О. О.</i> Антропологические материалы из погребения № 4 Куликовского кургана	155
<i>Штейнер М. Л.</i> Варианты морфологии и расположения карины бифуркации трахеи: данные бронхоскопии	169

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

<i>Калмин О. В., Никольский В. И., Федорова М. Г., Никольский А. В.</i> Реакция тканей паранефральной области на внедрение ксеноперикардальной пластины.....	178
--	-----

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

<i>Баранова Н. И., Ащина Л. А., Козина А. И.</i> Показатели гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями после перенесенной инфекции COVID-19	188
--	-----

Власов А. П., Трофимов В. А., Аль-Кубайси Ш. С., Власова Т. И., Мышкина Н. А., Сардаева Д. Г., Долгов А. В. Особенности нарушений в системе гемостаза при остром перитоните на фоне сахарного диабета.....	198
Горелов Д. В., Потапов В. В., Милтых И. С., Зенин О. К. Изменения показателей агрегатограммы у пациентов с COVID-19 под воздействием клопидогреля и аспирина	210
Тризно Е. В. Просенесцентное действие сероводорода в почках крыс.....	221
Болотская А. А., Николенко В. Н., Ризаева Н. А. VDAC2 – новая мишень для лечения патологий сердца? (обзор литературы).....	231

UNIVERSITY PROCEEDINGS
VOLGA REGION
MEDICAL SCIENCES

№ 4 (68)

2023

CONTENT

DENTISTRY

- Akimova S.A., Osipova Yu.L., Zyulkina L.A.* Features of the rapidly progressive periodontitis in patients with nicotine addiction 6
- Teplova A.V.* Assessment of the oral hygiene level in cheerleader athletes..... 14
- Skvortsova E.N., Zyulkina L.A., Kuznetsova A.V., Poluboyarinov P.A., Efremova A.V.* Evaluation of the effectiveness of chlorella suspension in the treatment of periodontitis in elderly patients 20

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

- Sivakon S.V., Sretenskiy S.V., Sretenskaya E.A., Vasina A.M.* Using the xenopericardium for the Achilles tendon reconstruction 30

SURGERY

- Verchenko E.V., Feoktistova E.G., Pogozhev L.I., Glukhova T.N., Yangurazov Z.L.* Clinical observations of turnstile syndrome 42
- Kiselev V.E., Nikol'skiy V.I., Sergatskiy K.I., Fedorova M.G., Titova E.V.* Features of morphological changes in the colon and anterior abdominal wall tissues after xenopericardium implantation..... 53
- Nikol'skiy V.I., Zakharov A.D., Shabrov A.V., Venediktov A.A., Glumskova Yu.A.* Studying the oxidative stress dynamics in conditions of wound healing during implantation of an extracellular collagen matrix 65
- Styazhkina S.N., Shaymukhametov R.R., Gaynetdinova I.I., Bazhina Yu.S.* Features of diagnosis and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by renal hematoma..... 76
- Klimashevich A.V., Kalinichenko A.A., Sergatskiy K.I., Feoktistov Ya.E., Mitroshin A.N.* Assessing the quality of patients with morbid obesity after mini-gastrobypass surgery 83
- Gerasimov A.V., Nikol'skiy V.I., Mitroshin A.N., Sergatskiy K.I., Titova E.V.* Results of minimally invasive interventions in patients with postnecrotic pancreatic cysts..... 92

INTERNAL DISEASES

- Levina T.M., Khokhlova L.N., Kurkina N.V.* Evaluation of nirmatrelvir + ritonavir therapy in patients with mild to moderate COVID-19 101
- Musatova L.A., Krasnova L.I., Ponyatova O.A., Pal'kova I.V., Khayarova D.S.* Pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in the clinical practice of a pediatrician in Penza region..... 112

CARDIOLOGY

- Babkina I.A., Salyamova L.I., Oleynikov V.E.* The possibilities of using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of patients with cardiovascular diseases (literature review) 123
- Burmistrova L.F., Petrov M.V., Moiseeva I.Ya., Komissarenko I.A., Sisina O.N.* Comprehensive analysis of the life quality in patients with senile asthma syndrome in combination with atrial fibrillation and iron deficiency anemia..... 137
- Oleynikov V.E., Avdeeva I.V., Pavlenko K.I.* Evaluation of the polypill therapy effectiveness in patients with arterial hypertension and dyslipidemia who underwent COVID-19 145

HUMAN ANATOMY

- Kalmina O.A., Ikonnikov D.S., Kalmin O.V., Golovin R.E., Kalmin O.O.* Anthropological materials from burial № 4 of the Kulikovo mound 155
- Shteyner M.L.* Carina of trachea morphology and location variants: bronchoscopy data 169

MORBID ANATOMY

- Kalmin O.V., Nikol'skiy V.I., Fedorova M.G., Nikol'skiy A.V.* Response of the paranephral region tissues to the implementation of the xenopericardial plate 178

PHYSIOPATHOLOGY

- Baranova N.I., Ashchina L.A., Kozina A.I.* Humoral and cellular immunity parameters in children with allergic diseases after COVID-19..... 188
- Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaysi Sh.S., Vlasova T.I., Myshkina N.A., Sardaeva D.G., Dolgov A.V.* Features of disorders in the hemostasis system in acute peritonitis on the background of diabetes mellitus..... 198
- Gorelov D.V., Potapov V.V., Milykh I.S., Zenin O.K.* Aggregogram changes in COVID-19 patients treated by clopidogrel and aspirin 210
- Trizno E.V.* Prosensit effect of hydrogen sulfide in rat kidneys 221
- Bolotskaya A.A., Nikolenko V.N., Rizaeva N.A.* Is VDAC2 a new target for the treatment of cardiac pathologies? (literature review)..... 231

УДК 616.314-089.28
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-1

Особенности течения быстро прогрессирующего пародонтита у пациентов с никотиновой зависимостью

С. А. Акимова¹, Ю. Л. Осипова², Л. А. Зюлькина³

^{1,3} Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

² Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

¹svetlana.akimova1987@mail.ru, ²osipova-sgmu@mail.ru, ³larisastom@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Микробный фактор при воспалительных заболеваниях пародонта является определяющим. В то же время патогенез быстро прогрессирующего пародонтита, также включающий микробную составляющую, представляется более сложным. Многие исследования демонстрируют неоднозначность взаимосвязи между количеством пародонтопатогенов и активностью процесса деструкции тканей пародонта, клиническими проявлениями. В данном случае иммунный ответ организма является основным повреждающим фактором, запускающим неконтролируемую деструкцию тканей пародонтального комплекса. Кроме того, у пациентов, страдающих быстро прогрессирующим пародонтитом, не выявляются какие-либо соматические заболевания, способные оказать влияние на течение воспалительного процесса. Однако, несмотря на активную пропаганду здорового образа жизни, курение по-прежнему остается важнейшим фактором риска развития заболеваний пародонта. Ранее было выявлено, что у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом наблюдается высокая активность апоптоза на фоне ослабления регенераторного потенциала тканей. Цель исследования – выявить различия в степени активности деструктивных процессов в тканях пародонта у пациентов, страдающих быстро прогрессирующим пародонтитом в условиях никотиновой зависимости, и у некурящих пациентов; охарактеризовать степень различий гигиенического статуса и выраженности клинических проявлений в вышеуказанных группах. *Материалы и методы.* Для оценки гигиенического статуса был использован индекс ОНI-s, для клинической оценки состояния тканей пародонта был использован индекс кровоточивости Muhlemann в модификации, а также индексы РМА и РI. Иммуногистохимические методы были применены с целью определения динамики процессов деструкции и регенерации в тканях путем индикации протеинов p53 и ki-67 соответственно. *Результаты.* Процессы пролиферации клеток в тканях пародонта подавляются при значительной активации апоптоза, что и обуславливает высокие темпы деструкции тканей в обеих группах. Однако в группе курящих пациентов был выявлен достоверно более высокий уровень деструкции тканей пародонта при более выраженном подавлении регенераторных процессов, чем у некурящих. *Выводы.* Полученные данные свидетельствуют о том, что курение оказывает значительное влияние на течение быстро прогрессирующего пародонтита, утяжеляя его.

Ключевые слова: быстро прогрессирующий пародонтит, апоптоз, пролиферация

Для цитирования: Акимова С. А., Осипова Ю. Л., Зюлькина Л. А. Особенности течения быстро прогрессирующего пародонтита у пациентов с никотиновой зависимостью // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 5–13. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-1

Features of the rapidly progressive periodontitis in patients with nicotine addiction

S.A. Akimova¹, Yu.L. Osipova², L.A. Zyulkinina³

^{1,3}Penza State University, Penza, Russia

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

¹svetlana.akimova1987@mail.ru, ²osipova-sgmu@mail.ru, ³larisastom@yandex.ru

Abstract. *Background.* The microbial factor in inflammatory periodontal diseases is decisive. In turn, the pathogenesis of rapidly progressive periodontitis, which also includes a microbial component, appears to be more complex. Many studies demonstrate the ambiguity of the relationship between the amount of periodontal pathogens and the activity of the process of destruction of periodontal tissues and clinical manifestations. In this case, the body's immune response is the main damaging factor that triggers uncontrolled destruction of periodontal tissues. In addition, in patients suffering from rapidly progressive periodontitis, no somatic diseases are detected that can influence the course of the inflammatory process. However, despite the active promotion of a healthy lifestyle, smoking still remains the most important risk factor for the development of periodontal diseases. It was previously revealed that patients with rapidly progressing periodontitis exhibit high activity of apoptosis against the background of weakened regenerative potential of tissues. The purpose of the study is to identify differences in the degree of activity of destructive processes in periodontal tissues in patients suffering from rapidly progressive periodontitis in conditions of nicotine addiction and non-smoking patients. To characterize the degree of differences in hygienic status and severity of clinical manifestations in the above groups. *Materials and methods* To assess the hygienic status, the OHI-s index was used (Green J. C., Vermillion J. R., 1964), for clinical assessment of the condition of periodontal tissues, the Muhlemann bleeding index modified (Cowell R. et al., 1975), and the PMA index were used (Parma, 1960) and PI (Russel A. L., 1956). Immunohistochemical methods were used to determine the dynamics of the processes of destruction and regeneration in tissues by indicating the p53 and ki-67 proteins, respectively. *Results.* The results of immunohistochemical studies indicate suppression of cell proliferation processes in periodontal tissues with significant activation of apoptosis, which causes high rates of tissue destruction in both groups. However, in the group of smoking patients, a significantly higher level of destruction of periodontal tissue was revealed with a more pronounced suppression of regenerative processes than in non-smokers. *Conclusions.* The data obtained indicate that smoking has a significant impact on the course of rapidly progressive periodontitis, making it more severe.

Keywords: rapidly progressive periodontitis, apoptosis, proliferation

For citation: Akimova S.A., Osipova Yu.L., Zyulkinina L.A. Features of the rapidly progressive periodontitis in patients with nicotine addiction. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):5–13. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-1

Введение

Быстро прогрессирующий пародонтит (БПП) – тяжелая патология, характеризующаяся волнообразным течением, короткими периодами ремиссии и частыми обострениями. Исход заболевания неблагоприятный: полная утра-

та зубов наблюдается уже на 6–7-й год течения заболевания. Следует отметить, что данной патологией преимущественно страдают молодые люди в возрасте от 18 до 35 лет, качество жизни этой категории пациентов резко ухудшается в связи с утратой функции жевания, речеобразования, эстетики лица. Тактику ведения данных больных нельзя считать сформированной, поскольку этиопатогенез БПП чрезвычайно сложен и на сегодня изучен не полностью [1]. Основным фактором развития БПП является микробный агент. Данные микробиологических исследований свидетельствуют о внедрении в ткани комплекса микроорганизмов, среди которых ключевым является *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A. A.), обладающий факторами вирулентности в отношении тканей пародонта и способностью как к внеклеточному, так и к внутриклеточному распространению [2]. В ответ на микробную инвазию при быстро прогрессирующем пародонтите в организме формируется каскад иммунологических реакций, способствующих возникновению аутоиммунного воспаления, что клинически выражается высокими темпами деструкции тканей пародонтального комплекса [1, 3]. Так, годовая утрата высоты костной ткани альвеолы варьируется от 1,08 до 1,8 мм. Следует отметить также, что у данной группы пациентов, как правило, не обнаруживается какая-либо соматическая патология, которая могла бы оказать влияние на течение воспалительного процесса. При хроническом генерализованном пародонтите скорость деструкции костной ткани составляет от 0,05 до 0,5 мм в год в зависимости от наличия или отсутствия общесоматических заболеваний, их тяжести и местных предрасполагающих факторов [4]. Таким образом, при хроническом генерализованном пародонтите имеет место неспецифическая воспалительная реакция, формирующаяся в ответ на внедрение патогенных микроорганизмов, в то время как при БПП наблюдается развитие аутоагрессивных неконтролируемых иммунных реакций, связанных с нарушением в том числе цитокинового баланса в тканях. Регуляция процессов деструкции костной ткани непосредственно связана с синтезом тех или иных групп цитокинов [5, 6]. Более ранние исследования показывают, что активность процессов деструкции тканей пародонтального комплекса коррелирует с концентрацией провоспалительных цитокинов в десневой жидкости. Иммуногистохимические исследования выявили резкое увеличение индекса апоптоза при низких значениях индекса пролиферации клеток, что и обуславливает настолько быструю дезорганизацию тканей [7]. Курение является одним из наиболее значимых факторов риска развития заболеваний пародонта. Так, у курильщиков отмечаются выраженные изменения микроциркуляции: стеноз кровеносных сосудов, уменьшение их количества [8].

Цель исследования: выявить различия в степени активности деструктивных процессов у курящих и некурящих пациентов, страдающих быстро прогрессирующим пародонтитом, с использованием иммуногистохимических исследований; охарактеризовать степень различий гигиенического статуса и клинических проявлений заболевания в вышеуказанных группах.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе стоматологической клиники кафедры стоматологии Медицинского института Пензенского государственного университета. В исследовании участвовали 29 мужчин и 31 женщина с уста-

новленным быстро прогрессирующим пародонтитом, находящихся на диспансерном учете. Возраст обследуемых – от 25 до 35 лет. Беременность, тяжелая соматическая патология (инфекционные, онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, аллергические реакции), наркотическая зависимость явились критериями исключения пациентов из исследования. Участники исследования были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них никотиновой зависимости. В группе курящих пациентов количество потребляемых сигарет в день – не более 15, стаж курения – не более 10 лет. Основанием для постановки диагноза быстро прогрессирующего пародонтита послужили следующие критерии: результаты объективного обследования, возраст от 18 до 35 лет, продолжительность заболевания 1–5 лет, обострения более 1 раза в 3 месяца, прогрессирующая неконтролируемая деструкция костной ткани на фоне безуспешности проводимой стандартной терапии.

Клиническое обследование проводилось с определением индекса гигиены ОНI-s (Green J. C., Vermillion J. R., 1964) и индексов тяжести течения заболеваний пародонта: РМА (Parma, 1960), Muhlemann в модификации (Cowell R. et al., 1975) и PI (Russel A. L., 1956). Также всем пациентам было проведено рентгенологическое исследование с целью оценки состояния костной ткани челюстей.

При помощи иммуногистохимических исследований были определены маркеры пролиферации и апоптоза – ki 67 и p53 соответственно. Индикация вышеуказанных протеинов проводилась при помощи моноклональных мышиных антител к белку ki-67 (MB-1, Ventana) и протеину p53 (Spring Bio Science, USA) в разведении 1 : 200. Забор биоптатов производился в процессе кюретажа десневых карманов. Индексы ki-67 (Iki-67) и p53 (Ip53) определяли по формуле отношения иммунопозитивных клеток к общему количеству подсчитанных клеток $\times 100$ %.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS version 21, Microsoft Excel 2010. С целью подтверждения нормальности распределения всех параметров наблюдения были применены критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка при уровне значимости $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий между группами был использован тест Крускала – Уоллиса. Корреляционные связи между величинами были определены непараметрическими тестами Спирмена.

Результаты исследований и обсуждения

В ходе клинического обследования при определении гигиенического статуса пациентов был использован индекс ОНI-s. Значения индекса ОНI-s в группе курящих составили $1,29 \pm 0,84$, в группе некурящих – $1,27 \pm 0,72$. В обеих группах уровень гигиены полости рта оценивался как удовлетворительный. Статистически значимые различия результатов индексной оценки уровня гигиены полости рта в группах не выявлены ($p > 0,05$).

Значение индекса РМА в группе курящих составило $37,88 \pm 1,35$ %, значение данного индекса в группе некурящих – $45,78 \pm 1,73$ %. Результаты индексной оценки кровоточивости десны показали, что в группе пациентов с никотиновой зависимостью индекс Muhlemann был равен $1,22 \pm 0,32$, в группе некурящих данный показатель составил $1,81 \pm 0,14$. Полученные ре-

зультаты соответствуют средней степени тяжести воспалительного процесса. Статистическая обработка результатов индексной оценки как тяжести воспаления десны, так и кровоточивости выявила достоверно значимые различия между группами ($p < 0,05$). Таким образом, воспалительные явления в пародонте у курящих пациентов менее выражены по сравнению с группой некурящих. Данный факт объясняется расстройством микроциркуляции в тканях десны у курящих пациентов, стенозом кровеносных сосудов и снижением их количества. Кроме того, у курильщиков отмечается гиперкератоз слизистой оболочки полости рта, что может способствовать маскировке гиперемированных участков.

Значения данных индексов, клинически характеризующих выраженность воспалительного процесса, демонстрируют несоответствие темпам и объему деструкции костной ткани. Так, у 75 % обследуемых из группы некурящих не выявлены признаки активного воспаления, такие как отек и гиперемия. В свою очередь, у курящих пациентов данная симптоматика выражена еще слабее, что подтверждается значениями индексов кровоточивости и тяжести воспаления десны. Данный факт объясняет позднюю обращаемость пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом. Чаще всего пациенты обращаются в клинику при появлении выраженных симптомов заболевания, таких как подвижность и смещение зубов, характеризующих убыль костной ткани более чем на половину длины корня.

По результатам анализа ортопантомограмм пациентов была выявлена массивная генерализованная резорбция костной ткани альвеол как горизонтального, так и вертикального типов. Также отмечается лизис кортикальных пластинок, очаги остеопороза, что соответствует высоким темпам деструкции костной ткани. Более чем у 50 % обследуемых клиническая картина не соответствует рентгенологической.

Так, значения индекса PI в группе курильщиков составили $5,1 \pm 0,34$, в группе некурящих – $4,11 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о достоверно более выраженной деструкции тканей в группе курящих пациентов. Следует отметить также, что в обеих группах значения индекса соответствовали тяжелой степени пародонтита.

Согласно ранее проведенным исследованиям течение воспалительных заболеваний пародонта ассоциируется с нарушением процессов пролиферации и апоптоза. Выявленный дисбаланс свидетельствует о превалировании активности апоптоза над интенсивностью процессов регенерации тканей. В случае быстро прогрессирующего пародонтита данное нарушение носит значительно более выраженный характер [7]. Предполагается, что курение является дополнительным фактором, усугубляющим течение процесса.

В группе курящих индекс апоптоза составил $1,9 \pm 0,32$ %, в группе некурящих данный индекс был равен $1,34 \pm 0,11$ %. При этом выявлены статистически достоверные различия между результатами ($p < 0,05$), полученными в группах 1 и 2. Активность апоптотического процесса в группе курящих оказалась выше, чем в группе некурящих.

При оценке индекса пролиферации также были выявлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$). Так, в группе курильщиков Ki-67 значение данного индекса составило $3,91 \pm 0,8$ %, в то время как в группе некуря-

щих $4,94 \pm 0,12$ %. Таким образом, можно заключить, что активность пролиферации в группе курящих пациентов ниже, чем в группе некурящих.

Для того чтобы сравнить степень активности резорбции костной ткани в вышеуказанных группах, следует сопоставить значения индексов пролиферации и апоптоза. Так, в группе курящих индекс апоптоза соотносится с индексом пролиферации как 1 : 2,2, в группе некурящих как 1 : 3,7. Данный факт свидетельствует в пользу более высоких темпов резорбции костной ткани на фоне низких темпов пролиферации у курильщиков по сравнению с некурящими (рис. 1).

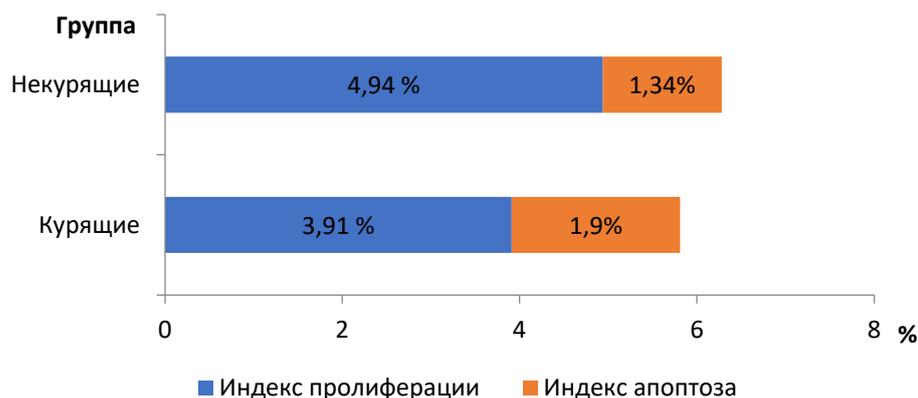


Рис. 1. Индексы пролиферации и апоптоза в группе курящих и некурящих

По результатам проведенных исследований было выявлено, что активность апоптотического процесса в группе курящих выше, чем в группе некурящих при более низких значениях индекса ki-67, характеризующего регенераторный потенциал тканей. Таким образом, можно заключить, что течение быстропрогрессирующего пародонтита усугубляется в условиях никотиновой интоксикации, обуславливающей нарушения микроциркуляции в тканях десны.

Заключение

При сравнении результатов клинического и иммуногистохимического обследования курящих и некурящих пациентов с быстропрогрессирующим пародонтитом были выявлены статистически значимые различия. Так, результаты клинической оценки состояния тканей пародонта в группе курящих пациентов показали менее выраженную кровоточивость и гиперемия тканей десны, чем в группе некурящих пациентов. Данный факт обусловлен выраженными расстройствами микроциркуляции тканей, однако при оценке степени деструкции костной ткани в группе курящих отмечалась более выраженная резорбция по сравнению с некурящими. В группе курильщиков иммуногистохимические исследования демонстрируют более выраженное смещение равновесия между процессами возобновления и самоуничтожения клеток в пользу последнего. Данный факт свидетельствует о более высоких темпах деструкции тканей пародонтального комплекса в группе курящих по сравнению с группой некурящих. Таким образом, курение представляется се-

рзным фактором, отягчающим течение быстро прогрессирующего пародонтита и приближающим полную потерю зубов. Отказ от курения является серьезным фактором, отдаляющим неизбежный неблагоприятный исход данного заболевания.

Список литературы

1. Булкина Н. В., Ведяева А. П. Быстро прогрессирующий пародонтит: новые аспекты патогенеза и комплексной терапии // *Пародонтология*. 2012. Т. 17, № 4 (65). С. 13–18.
2. Цимбалистов А. В., Нацвлишвили Т. Т., Кадурина Т. И., Шторина Г. Б., Суворова М. А., Тарасова Е. А. Особенности микрофлоры пародонтальных карманов при агрессивных формах пародонтита // *Институт стоматологии*. 2010. № 4 (49). С. 73–75.
3. Пронина Н. С., Шабунина К. В., Григоренко О. И., Осипова Ю. Л., Моргунова В. М. Содержание цитокинов в десневой жидкости у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом // *Молодежь и наука: результаты и перспективы* : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. Саратов, 2022. С. 22–23.
4. Гожая И. Н. Риск развития заболеваний пародонта при наличии хронических социальных стрессов у клинически здоровых лиц // *Пародонтология*. 2012. № 1. С. 21–25.
5. Акимова С. А., Осипова Ю. Л., Баранова Н. И. Роль нарушений цитокинового профиля десневой жидкости в патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. Серия: Естественные и технические науки. 2019. № 10. С. 194–196.
6. Закиров Т. В., Ожгихина Н. В., Иощенко Е. С. Иммунологическая характеристика пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом // *Уральский медицинский журнал*. 2014. № 7 (121). С. 28–32.
7. Осипова Ю. Л., Акимова С. А., Булкина Н. В., Николаев А. И. Взаимосвязь показателей клеточной пролиферации, апоптоза тканей пародонта и цитокинового дисбаланса десневой жидкости у больных быстро прогрессирующим пародонтитом // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 10 (193). С. 69–72.
8. Грудянов А. И., Кемуллария И. В. Влияние курения на микроциркуляцию в тканях пародонта при пародонтите различной степени тяжести по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Стоматология*. 2010. Т. 89, № 6. С. 10–14.

References

1. Bulkina N.V., Vedyayeva A.P. Rapidly progressive periodontitis: new aspects of pathogenesis and complex therapy. *Parodontologiya = Parodontics*. 2012;17(4):13–18. (In Russ.)
2. Tsimbalistov A.V., Natsvlishvili T.T., Kadurina T.I., Shtorina G.B., Suvorova M.A., Tarasova E.A. Features of the microflora of periodontal pockets in aggressive forms of periodontitis. *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*. 2010;(4):73–75. (In Russ.)
3. Pronina N.S., Shabunina K.V., Grigorenko O.I., Osipova Yu.L., Morgunova V.M. Cytokine content in gingival fluid in patients with rapidly progressing periodontitis. *Molodezh' i nauka: rezul'taty i perspektivy: sb. materialov Vseros. nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh s mezhdunar. uchastiem = Youth and science: results and prospects: proceedings of the All-Russian scientific and practical conference of students and young scientists with international participation*. Saratov, 2022:22–23. (In Russ.)
4. Gozhaya I.N. Risk of developing periodontal diseases in the presence of chronic social stress in clinically healthy individuals. *Parodontologiya = Parodontics*. 2012;(1):21–25. (In Russ.)

5. Akimova S.A., Osipova Yu.L., Baranova N.I. The role of disturbances in the cytokine profile of gingival fluid in the pathogenesis of rapidly progressive periodontitis. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki = Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and engineering sciences*. 2019;(10):194–196. (In Russ.)
6. Zakirov T.V., Ozhgikhina N.V., Ioshchenko E.S. Immunological characteristics of patients with aggressive generalized periodontitis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural medical journal*. 2014;(7):28–32. (In Russ.)
7. Osipova Yu.L., Akimova S.A., Bulkina N.V., Nikolaev A.I. The relationship between indicators of cell proliferation, apoptosis of periodontal tissue and cytokine imbalance of gingival fluid in patients with rapidly progressive periodontitis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural medical journal*. 2020;(10):69–72. (In Russ.)
8. Grudyanov A.I., Kemulariya I.V. The effect of smoking on microcirculation in periodontal tissues in periodontitis of varying degrees of severity according to laser Doppler flowmetry. *Stomatologiya = Dentistry*. 2010;89(6):10–14. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Светлана Анатольевна Акимова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры стоматологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: svetlana.akimova1987@mail.ru

Svetlana A. Akimova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of dentistry, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Юлия Львовна Осипова

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры стоматологии
терапевтической, Саратовский
государственный медицинский
университет имени В. И. Разумовского
(Россия, г. Саратов, ул. Большая
Казачья, 112)

E-mail: osipova-sgmu@mail.ru

Yuliya L. Osipova

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of therapeutic dentistry, Saratov State
Medical University named after
V.I. Razumovsky (112 Bolshaya Kazachya
street, Saratov, Russia)

Лариса Алексеевна Зюлькина

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: larisastom@yandex.ru

Larisa A. Zylkina

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of dentistry, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 26.09.2023

Принята к публикации / Accepted 10.10.2023

УДК 616.314-089.28
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-2

Оценка уровня гигиены полости рта у спортсменов-чирлидеров

А. В. Теплова

Пензенский государственный университет, Пенза, Россия
stomannavaleryevna@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* На сегодня гигиена полости рта позиционируется как важная часть общего состояния здоровья всего организма человека. Плохое состояние полости рта оказывает влияние на самочувствие, функционирование и качество жизни в целом. Высокий риск плохого здоровья полости рта среди спортсменов может быть вызван разными причинами. Цель исследования – провести оценку уровня гигиены полости рта у спортсменов-чирлидеров с помощью валидированного русскоязычного опросника ОНПР-14. *Материалы и методы.* В исследовании принимали участие 50 человек, которые были разделены на две группы по 25 человек в соответствии с профессиональным спортивным стажем. Для проведения оценки качества жизни стоматологического пациента был применен валидированный русскоязычный опросник ОНПР-14, который состоит из 14 вопросов о наличии или отсутствии каких-либо последствий при проблемах с зубами. *Результаты.* В ходе исследования в группе 1 «хорошее» качество жизни установлено у 17 (68 %) спортсменов-чирлидеров; «удовлетворительное» – у 5 (20 %) человек; «неудовлетворительное» – у 3 (12 %) человек. «Плохое» качество жизни не определилось. В группе 2 «хорошее» качество жизни установлено у 18 (72 %) человек; «удовлетворительное» – у 4 (16 %) человек; «неудовлетворительное» – у 2 (8 %) человек; «плохое качество жизни» установлено у 1 (4 %) человека. *Выводы.* При проведении сравнения полученных данных каждой группы с различным профессиональным стажем было выявлено стабильное увеличение ответов «часто», «очень часто», «постоянно» параллельно с увеличением профессионального стажа спортсменов-чирлидеров.

Ключевые слова: гигиена, полость рта, спортсмены-чирлидеры, ОНПР-14

Для цитирования: Теплова А. В. Оценка уровня гигиены полости рта у спортсменов-чирлидеров // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 14–19. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-2

Assessment of the oral hygiene level in cheerleader athletes

A.V. Teplova

Penza State University, Penza, Russia
stomannavaleryevna@mail.ru

Abstract. *Background.* Nowadays, oral hygiene is positioned as an important part of the overall health of the entire human body. If the oral cavity is in poor condition, it affects the well-being, functioning and quality of life in general. There are various reasons for the high risk of poor oral health among athletes. The purpose of the study is to assess the level of oral hygiene in cheerleaders using a validated Russian-language questionnaire ONIR-14. *Materials and methods.* To assess the quality of life of a dental patient, a validated Russian-language questionnaire ONIR-14 was used, which consists of 14 questions about the presence or absence of any consequences for dental problems. *Results.* Taking into account the

© Теплова А. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

results obtained, in the first group, “good” quality of life was established in 17 (68 %) cheerleaders out of 25; “satisfactory” - in 5 (20 %) people out of 25; “unsatisfactory” - in 3 (12 %) people out of 25. The “poor” quality of life has not been determined. In group 2, “good quality of life” was established in 18 (72 %) people out of 25; “satisfactory quality of life” was established in 4 (16 %) people out of 25; “unsatisfactory quality of life” was established in 2 (8 %) people out of 25; “poor quality of life” was established in 1 (4 %) a person out of 25. *Conclusions.* Comparing the obtained data of each group with different professional experience, a stable increase in the answers “often”, “very often”, “constantly” was revealed in parallel with the increase in the professional experience of cheerleaders.

Keywords: hygiene, oral cavity, athletes-cheerleaders, ONIR-14

For citation: Teplova A.V. Assessment of the oral hygiene level in cheerleader athletes. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):14–19. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-2

Введение

На сегодня гигиена полости рта оказывает значительное воздействие на общее состояние организма человека [1–3]. Неудовлетворительный уровень состояния полости рта влияет в целом на самочувствие и качество жизни человека. Распространенность заболеваний полости рта среди всего населения остается достаточно высокой [4–6].

Всем без исключения спортсменам необходимо знать о рисках, связанных с профессиональной спортивной деятельностью, и уделять больше времени состоянию здоровья, в том числе и гигиене полости рта, так как изменения в нем негативным образом влияют на самочувствие в целом и на работоспособность спортсмена [1, 7, 8].

Высокий риск плохого здоровья полости рта среди спортсменов возникает ввиду разных причин. Во-первых, на здоровье полости рта может негативно влиять частое употребление спортивного питания из-за высокого содержания в нем сахара. Во-вторых, занятия спортом на выносливость могут поставить под угрозу здоровье зубов из-за изменений в составе слюны. В-третьих, предполагается, что спортсмены ведут нерегулярный образ жизни с ограниченным приоритетом здоровья полости рта. Наконец, в большинстве стран гигиена полости рта не включена в стандартную профилактическую помощь спортсменам [5, 9].

Цель исследования: провести оценку уровня гигиены полости рта у спортсменов-чирлидеров с помощью валидированного русскоязычного опросника ОНПР-14.

Материалы и методы

Для проведения оценки качества жизни стоматологического пациента как профессионального спортсмена был использован валидированный русскоязычный опросник ОНПР-14, состоящий из 14 вопросов о наличии или отсутствии каких-либо последствий при проблемах с зубами: имеются ли затруднения при произношении слов, болевые ощущения, неудобства, дискомфорт при отдыхе и расслаблении, утрата интереса к жизни, полное «выпадение» из жизни, потеря вкуса к пище, затруднение приема пищи, неудовлетворительное питание, прерывание приема пищи, стеснение в общении, неловкое положение, повышенная раздражительность, затруднения в обычной работе.

На каждый вопрос дается пять вариантов ответа со следующим количеством баллов: «никогда» – 1; «крайне редко» – 2; «часто» – 3; «очень часто» – 4; «постоянно» – 5. Затем баллы за все вопросы суммируются и делается заключение.

Если сумма всех баллов находится в диапазоне от 14 до 28 – качество жизни «хорошее»; от 29 до 42 – «удовлетворительное»; от 43 до 56 – «неудовлетворительное»; от 57 до 70 – «плохое» [7, 8].

В исследовании принимали участие 50 человек, которые были разделены на две группы по 25 человек в соответствии с профессиональным спортивным стажем. В группу 1 вошли 25 спортсменов-чирлидеров с профессиональным спортивным стажем менее 1 года; группу 2 составили 25 человек с профессиональным спортивным стажем более 1 года.

Расчеты и графические построения выполнены в пакетах PAST (v. 4.03; Hammer et al., 2001), GraphPad Prism9 (GraphPad Software, Inc.), в программе Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и их обсуждение

По результатам исследования в группе 1 «хорошее» качество жизни установлено у 17 (68 %) спортсменов-чирлидеров из 25; «удовлетворительное» – у 5 (20 %) человек; «неудовлетворительное» – у 3 (12 %) человек. «Плохое» качество жизни не определилось.

В группе 2 «хорошее» качество жизни установлено у 14 (56 %) человек из 25; «удовлетворительное» – у 6 (24 %) человек; «неудовлетворительное» – у 3 (12 %) человек; «плохое» – у 2 (8 %) человека.

После оценки полученных результатов исследования становится очевидным, что с увеличением спортивного стажа увеличивается и количество спортсменов-чирлидеров с низкими показателями оценки качества жизни.

Доля респондентов, ответивших «часто», «очень часто» или «постоянно», увеличилась в группе 1 по сравнению с группой 2: с 8 до 27 % в вопросе 1; с 37 до 46 % в вопросе 2; с 40 до 46 % в вопросе 3; с 10 до 18 % в вопросе 4; с 7 до 13 % в вопросе 5; с 0 до 4 % в вопросе 6; и с 0 до 2 % в вопросе 7. В вопросе 8 доля тех, кто заявил, что испытывает трудности с приемом пищи «часто», «очень часто» или «постоянно» при наличии стоматологических проблем, увеличилась с 18 до 22 %; в вопросе 9 – с 0 до 2 %; в вопросе 10 – с 0 до 2 %; в вопросе 11 – с 45 до 57 %; в вопросе 12 – с 31 до 39 %; в вопросе 13 – с 17 до 33 %; в вопросе 14 – с 15 до 32 % (рис. 1).

Анализ результатов демонстрирует, что показатель «хороший» уровень жизни изменился с 75,6 (группа 1) до 58 % (группа 2). Показатель «удовлетворительный» уровень жизни повысился с 13,3 до 22 %, «неудовлетворительный» – с 11,1 до 14 %, «плохой» – с 0 до 6 %. Согласно полученным данным увеличение итоговых показателей, полученных с помощью опросника ОНП-14, обусловлено ростом профессионального опыта спортсменов-чирлидеров (рис. 2).

Заключение

Сравнивая полученные данные и обобщая результаты обеих групп, можно сделать вывод, что с увеличением профессионального опыта спортсменов-чирлидеров наблюдается устойчивый рост количества ответов «часто», «очень часто» и «постоянно», это показывает, что увеличение спортивного

стажа оказывает негативное влияние на состояние полости рта и указывает на необходимость профилактики патологических изменений полости рта.

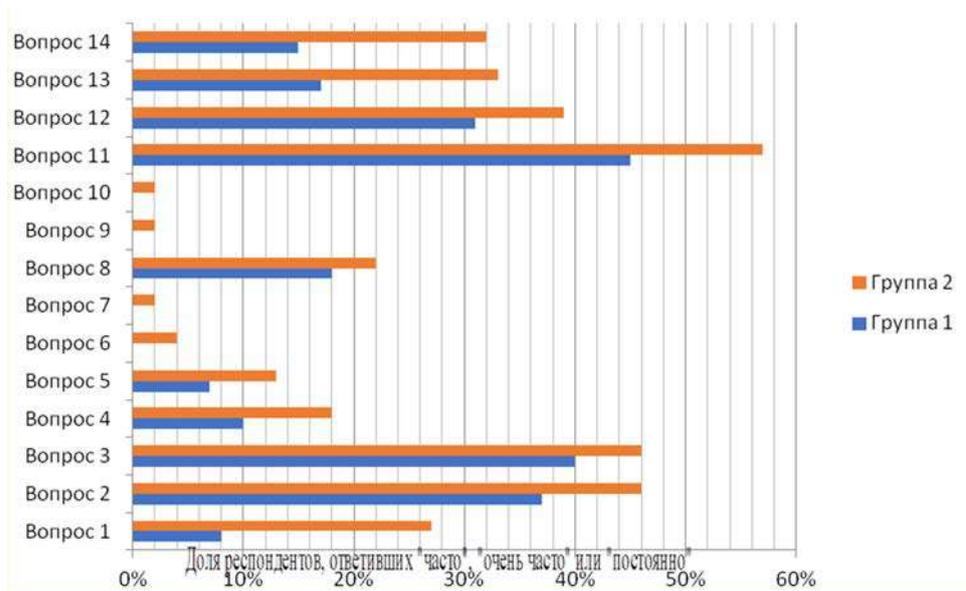


Рис. 1. Результаты оценки ОНП-14

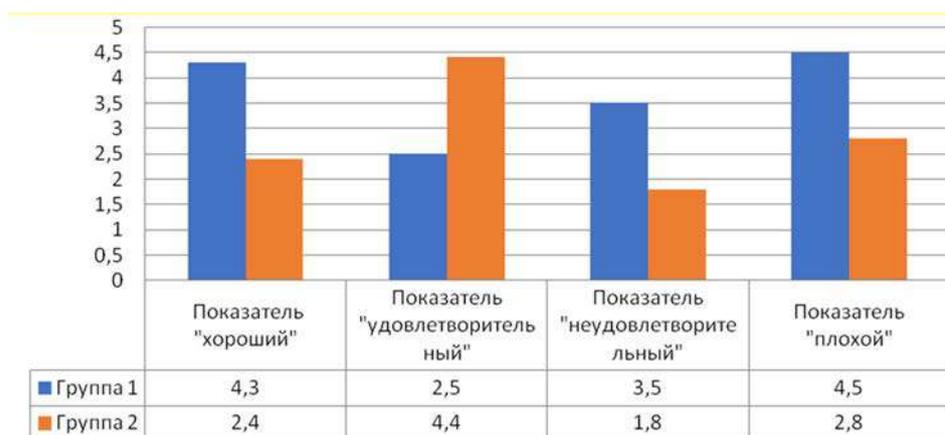


Рис. 2. Сравнение показателей уровня жизни исследуемых групп

Список литературы

1. Антонова И. Н. Роль нарушений адаптации в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта у спортсменов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21. СПб., 2008. 20 с.
2. Лобанова В. А. Осведомленность спортсменов по вопросам профилактики основных стоматологических заболеваний // Аспирантский вестник Поволжья. 2006. № 1. С. 36–37.
3. Теплова А. В. Особенности оказания стоматологической помощи спортсменам-чирлидерам : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 23 с.
4. Бабаев Е. Е., Сафаралиев Ф. Р. Коррекция нарушений стоматологического статуса у профессиональных спортсменов // Проблемы стоматологии. 2014. № 1. С. 19–25.

5. Суворова М. Н., Теплова А. В., Севбитов А. В., Дорофеев А. Е., Емелина Г. В., Геращенко С. М., Севбитов А. А., Зангиева О. Т. Тесты для исследования осведомленности о профилактике патологических изменений в зубочелюстной системе у спортсменов-чирлидеров. База данных № 2021622250. Заявка № 2021622085 от 14.10.2021.
6. Федоткина О. В. Качество жизни и поведенческие факторы риска пациентов с кариесом и его осложнениями : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
7. Исаева Е. Р., Антонова И. Н. Механизмы психологической адаптации спортсменов и их взаимосвязь с воспалительными заболеваниями пародонта // Ученые записки. 2009. № 4 (50). С. 45–51.
8. Лобанова В. А. Оптимизация оказания стоматологической помощи спортсменам : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21. Самара, 2007. 28 с.
9. Розанов Н. Н., Антонова И. Н. Влияние психофизического стресса на снижение местной иммунной защиты и формирование воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) у спортсменов // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 2-3. С. 236.

References

1. Antonova I.N. *The role of adaptation disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases in athletes*. PhD abstract: 14.00.21. Saint Petersburg, 2008:20. (In Russ.)
2. Lobanova V.A. Awareness of athletes regarding the prevention of major dental diseases. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Bulletin of postgraduate students on Volga region*. 2006;(1):36–37. (In Russ.)
3. Teplova A.V. *Features of providing dental care to cheerleader athletes*. PhD abstract. Moscow, 2022:23. (In Russ.)
4. Babaev E.E., Safaraliev F.R. Correction of dental disorders in professional athletes. *Problemy stomatologii = Issues of dentistry*. 2014;(1):19–25. (In Russ.)
5. Suvorova M.N., Teplova A.V., Sevbitov A.V., Dorofeev A.E., Emelina G.V., Gerashchenko S.M., Sevbitov A.A., Zangieva O.T. *Testy dlya issledovaniya osvedomlennosti o profilaktike patologicheskikh izmeneniy v zubochehlyustnoy sisteme u sportsmenov-chirliderov = Tests to study awareness of the prevention of pathological changes in the dental system in cheerleader athletes*. Database № 2021622250. Application № 2021622085 from 14.10.2021. (In Russ.)
6. Fedotkina O.V. *Quality of life and behavioral risk factors of patients with caries and its complications*. PhD abstract. Moscow, 2014:24. (In Russ.)
7. Isaeva E.R., Antonova I.N. Mechanisms of psychological adaptation of athletes and their relationship with inflammatory periodontal diseases. *Uchenye zapiski = Proceedings*. 2009;(4):45–51. (In Russ.)
8. Lobanova V.A. *Optimizing dental care for athletes*. PhD abstract: 14.00.21. Samara, 2007:28. (In Russ.)
9. Rozanov N.N., Antonova I.N. The influence of psychophysical stress on the reduction of local immune defense and the formation of inflammatory periodontal diseases (IPD) in athletes. *Meditinskaya immunologiya = Medical immunology*. 2005;7(2-3):236. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Анна Валерьевна Теплова

кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: stomannavaleryevna@mail.ru

Anna V. Teplova

Candidate of medical sciences, senior lecturer of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / The author declares no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 20.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 29.09.2023

Принята к публикации / Accepted 30.10.2023

УДК 616.31

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-3

Оценка эффективности применения суспензии хлореллы в лечении пародонтита у пациентов пожилого возраста

Е. Н. Скворцова¹, Л. А. Зюлькина²,
А. В. Кузнецова³, П. А. Полубояринов⁴, А. В. Ефремова⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹lenskvtzova2014@yandex.ru, ²larisastom@yandex.ru, ³kuznetanna1@hotmail.com,

⁴89502304876@yandex.ru, ⁵nastasya.efremova.87@list.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Особенности этиологии, недостатки классических методов терапии, а также возникающие осложнения, особенно у лиц пожилого возраста, создают необходимость использования при лечении воспалительных заболеваний пародонта новых препаратов и методов. Они должны губительно воздействовать на микрофлору зубного налета, способствовать улучшению гигиенического состояния ротовой полости, вызывать минимальное количество побочных эффектов при длительном приеме и способствовать нормализации микроциркуляторных процессов. В последнее время в терапию все чаще внедряют биологически активные соединения водорослей. Их химическая структура отлична от современных антибиотиков, поэтому лекарственные препараты на основе микроводорослей, обладая вышеперечисленными качествами, могут оказаться эффективной альтернативой в терапии бактериальных инфекций. Цель исследования – выявить эффективность лечения пародонтита у пациентов пожилого возраста при использовании суспензии хлореллы. *Материалы и методы.* Проведено исследование динамики эффективности воздействия суспензии хлореллы на состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта и контроль образования зубного налета у пожилых пациентов. Всем пациентам для оценки клинических данных определяли индекс гигиены – упрощенный индекс Green, Vermillion (ОНИ-S) (1964). Была применена технология лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики состояния микроциркуляторно-тканевой системы пародонта. *Результаты.* Установлено, что изучаемые показатели, которые определялись перед лечением, на 14-й день и через 6 месяцев после окончания терапии демонстрировали улучшение гигиенического состояния полости рта и уменьшение воспалительного процесса в тканях за счет применения суспензии хлореллы при лечении пародонтита у пожилых пациентов. *Выводы.* Использование хлореллы в лечении пародонтита у пожилых пациентов может значительно улучшить состояние микроциркуляторного русла пародонта и показатель уровня гигиены полости рта. Данные методы не являются инвазивными и не имеют противопоказаний для пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: пародонтит, пациенты пожилого возраста, хлорелла, индекс гигиены, микроциркуляторно-тканевая система

Для цитирования: Скворцова Е. Н., Зюлькина Л. А., Кузнецова А. В., Полубояринов П. А., Ефремова А. В. Оценка эффективности применения суспензии хлореллы в лечении пародонтита у пациентов пожилого возраста // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 20–29. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-3

Evaluation of the effectiveness of chlorella suspension in the treatment of periodontitis in elderly patients

E.N. Skvortsova¹, L.A. Zyulkina²,
A.V. Kuznetsova³, P.A. Poluboyarinov⁴, A.V. Efremova⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

¹lenskvoztzova2014@yandex.ru, ²larisastom@yandex.ru, ³kuznetanna1@hotmail.com,
⁴89502304876@yandex.ru, ⁵nastasya.efremova.87@list.ru

Abstract. *Background.* Features of etiology, disadvantages of classical methods of therapy, as well as complications that arise, especially in the elderly, create the need to use new drugs and methods in the treatment of inflammatory periodontal diseases. They should have a detrimental effect on the microflora of dental plaque, help improve the hygienic condition of the oral cavity, cause a minimum number of side effects when taken for a long time, and help normalize microcirculatory processes. Recently, biologically active algae compounds have been increasingly introduced into therapy. Their chemical structure is different from modern antibiotics, so drugs based on microalgae, having the above qualities, can be an effective alternative in the treatment of bacterial infections. The purpose of the study is to identify the effectiveness of treating periodontitis in elderly patients using a chlorella suspension. *Materials and methods.* A study was conducted of the dynamics of the effectiveness of the effect of a chlorella suspension on the state of the microvasculature of periodontal tissues and the control of plaque formation in elderly patients. To evaluate clinical data, a hygiene index was determined for all patients - Green, Vermillion simplified index (OHI-S) (1964). Laser Doppler flowmetry technology was used to diagnose the condition of the microcirculatory tissue system of the periodontium. *Results.* It was found that the studied indicators, which were determined before treatment, on the 14th day and 6 months after the end of therapy, demonstrated an improvement in the hygienic state of the oral cavity and a decrease in the inflammatory process in tissues due to the use of a chlorella suspension in the treatment of periodontitis in elderly patients. *Conclusions.* The use of chlorella in the treatment of periodontitis in elderly patients can significantly improve the condition of the periodontal microvasculature and the level of oral hygiene. These methods are non-invasive and have no contraindications for elderly patients.

Keywords: periodontitis, elderly patients, chlorella, hygiene indices, microcirculatory-tissue system

For citation: Skvortsova E.N., Zyulkina L.A., Kuznetsova A.V., Poluboyarinov P.A., Efremova A.V. Evaluation of the effectiveness of chlorella suspension in the treatment of periodontitis in elderly patients. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):20–29. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-3

Введение

Пародонтит – это воспалительная патология, поражающая опорную десну и костную ткань зуба [1, 2]. Для него характерна цикличность – чередование фаз стабилизации процесса с фазами обострения, что определяет необратимую утрату клинического эпителиально-соединительного прикрепления вокруг зуба и, как следствие, прогрессирующую резорбцию кости [3]. Пародонтит в пожилом возрасте приводит к потере зубов и значительно ухудшает качество жизни [4, 5].

Общепризнано, что возникновение и развитие воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) связано с жизнедеятельностью патогенных бактерий

в зубном налете. При воспалительных заболеваниях пародонта у пациентов выявляются нарушения микроциркуляции в тканях, вызывающие резкое снижение перфузии тканей кровью, что способствует ухудшению трофики пародонта и накоплению продуктов метаболизма.

Сегодня хронический пародонтит в основном требует традиционных методов лечения: терапевтических, таких как снятие зубных отложений, проведение противовоспалительной терапии; хирургических – для устранения патологических зубодесневых карманов; ортопедических, ортодонтических и физиотерапевтических подходов [6].

В комплексном лечении заболеваний пародонта у лиц пожилого возраста используют лечебно-профилактические ополаскиватели, которые губительно воздействуют на условно-патогенную микрофлору зубного налета и способствуют улучшению гигиенического состояния ротовой полости. В их состав входят антибиотики и антибактериальные средства, содержащие хлоргексидин, салицилаты, триклозан и др., которые обладают широчайшим спектром действия и уничтожают почти все патогены, но приводят к появлению резистентных форм микроорганизмов. В качестве побочных эффектов такой терапии отмечаются сухость слизистой оболочки, повышенная раздражительность тканей, токсическое воздействие. Они негативно сказываются на состоянии полости рта, работе органов желудочно-кишечного тракта и на общем состоянии организма [7].

Одним из подходов к решению проблемы антибиотикорезистентности является поиск новых антимикробных природных соединений, источником которых могут служить микроводоросли [8]. Микроводоросли имеют свои естественные системы для борьбы с бактериями в водной среде. Они интересны в качестве источника для производства антибактериальных препаратов. Бактерицидные и бактериостатические соединения впервые были выделены из *Chlorella vulgaris* в 1944 г. [9]. Субстанция, названная хлореллином, была активна в отношении грамположительных (*B. subtilis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*) и грамотрицательных (*E. coli*, *P. aeruginosa*) бактерий. Исследования показали, что экстракты и внеклеточные продукты микроводорослей имеют доказанное антибактериальное, противогрибковое, противовирусное, антипротозойное и антиплазматическое действие [10–12].

Несомненно, химическая структура биологически активных соединений водорослей отлична от современных антибиотиков, поэтому лекарственные препараты на их основе могут оказаться эффективной альтернативой в терапии бактериальных инфекций [13].

В настоящее время использование микроводорослей для лечения и профилактики заболеваний полости рта только начинает распространяться. Показано, что некоторые виды *Cyanobacteria*, *Spirulina* и *Chlorella* обладают высокими пероральными антибактериальными и противогрибковыми действиями [14]. Кроме того, предполагается, что антиоксидантные свойства микроводорослей, способность нейтрализовать свободные радикалы супероксида и гидроксила будут обеспечивать улучшение микроциркуляции и снижение интенсивности воспаления в тканях пародонта.

Целью исследования стала оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов пожилого возраста при использовании хлореллы.

Материалы и методы

В исследовании, проводимом на базе кафедры стоматологии Медицинского института Пензенского государственного университета, участвовали 120 пациентов обоего пола. Выделялись следующие критерии включения: наличие подписанного информированного согласия, возраст мужчин и женщин от 60 до 74 лет включительно, физическая и умственная способность пациентов к участию в исследовании, наличие воспалительных заболеваний пародонта. Критериями исключения служили возраст мужчин и женщин моложе 60 лет и старше 75 лет, отказ от подписания информированного согласия, физическая и умственная неспособность пациентов к участию в исследовании, алкогольная и наркотическая зависимость, отсутствие воспалительных заболеваний пародонта.

Всем пациентам был поставлен диагноз «хронический генерализованный пародонтит K05.3» (ХГП) по результатам осмотра, опроса, определения глубины патологических зубодесневых карманов с помощью пародонтально-го пуговчатого зонда и рентгенологического исследования челюстей. Пациентам всех групп был проведен стандартный курс лечения пародонтита, включающий проведение санации, профессиональной гигиены полости рта и назначение полосканий 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в день в течение 10 дней. После окончания лечения с пациентами провели занятие, обучающее правильному проведению гигиены полости рта в домашних условиях. Затем они были разделены случайным образом на две группы: исследуемую и контрольную. Контрольная группа выполняла обычную чистку зубов 2 раза в день после приема пищи и пальцевой массаж. Пациенты исследуемой группы после обычной чистки зубов утром и вечером делали массаж с помощью устройства для массажа для пожилых людей и полоскания суспензией биомассы в течение 1 мин 3 недели. Перерыв составлял 1 неделю, курс – 3 месяца. Повтор курса проводился через 1 месяц.

В качестве ополаскивателя (лекарственной формы) использовали суспензию хлореллы плотностью $1-1,3 \cdot 10^7$ клеток/мл зеленого цвета. Для получения суспензии микроводоросли планктонный штамм микроводоросли *Chlorella vulgaris* ИФР № С-111 культивировали в биореакторе в течение 4–5 сут. Растворы для питательной среды готовились согласно ТУ 9291-003-12001826-05.

Стоматологическое обследование пациентов проводили трижды: до начала лечения, через 14 дней после терапии и через 6 месяцев после лечения.

Комплекс стоматологического обследования включал опрос и осмотр. Для оценки клинических данных использовали индекс гигиены (ГИ) – упрощенный индекс Green, Vermillion (ОНИ-S) (1964). Исследование микроциркуляции тканей пародонта проводили аппаратом лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» с использованием анализатора периферического кровотока и лимфотока. У пациентов измерялись величины среднего потока в микроциркуляторном русле за определенный временной интервал ЛДГ-граммы (ЛДГ – лактатдегидрогеназа), отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции и коэффициент вариации колебаний кровотока. Исследования, проводимые на данном оборудовании, позволяют осуществлять мониторинг эффективности воздействия хлореллы на состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта у лиц пожилого возраста при воспа-

лительных заболеваниях пародонта как в период проводимой терапии, так и в отдаленные сроки (при стабилизации результата через 6 месяцев).

Результаты обрабатывали с помощью пакета программ Statistica for Windows v 10.0. Все изученные параметры проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Распределение всех изученных параметров было нормальным. Вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели индекса гигиены до лечения, через 14 дней и 6 месяцев после лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1
Показатели индекса гигиены Грина – Вермиллиона GI (ОHI-S)

До лечения	Контрольная группа		Группа сравнения	
	Через 14 дней	Через 6 месяцев	Через 14 дней	Через 6 месяцев
4,42 ± 1,11 (min 3,31 max 5,53)	3,24 ± 1,23 (min 2,02; max 4,47)	3,45 ± 1,15 (min 2,30; max 4,60)	2,93 ± 1,01 (min 1,92; max 3,94)	3,02 ± 0,90 (min 1,95; max 4,09)

До начала лечения показатели индекса гигиены Грина – Вермиллиона у пациентов как в исследуемой, так и в контрольной группе соответствовали «плохому» уровню гигиены полости рта и составляли $4,42 \pm 1,11$. После проведенной терапии у пациентов контрольной группы через 14 дней показатель снизился на 26 % и составил $3,24 \pm 1,23$. В исследуемой группе в аналогичные сроки наблюдения определялось статистически значимое снижение показателя GI на 34 %, и результаты составили $2,93 \pm 1,01$ ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после лечения показатели GI в контрольной группе, несмотря на проведенную терапию, снизились по сравнению с теми, которые были получены через 14 дней, но были достоверно выше, чем до лечения ($3,45 \pm 1,15$). Улучшение GI (ОHI-S) составило 22 %. Через 6 месяцев в исследуемой группе наблюдалось статистически значимое снижение показателя GI на 32 % ($p < 0,05$). Данный показатель достиг значения $3,02 \pm 0,9$. Это подтверждает, что проведение санации, лечения пародонтита и регулярной гигиены полости рта способствует снижению количества зубных отложений и улучшению показателей GI. Значения GI в исследуемой группе и через 14 дней, и через 6 месяцев после лечения стабильно сохраняют лучшие показатели по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Это свидетельствует о том, что проведение регулярной гигиены в комплексе с использованием массажа и суспензии биомассы хлореллы для полоскания способствует значительному снижению количества зубных отложений и улучшению гигиенического состояния полости рта.

Результаты исследования параметров микроциркуляции представлены в табл. 2. До начала лечения показатель величины среднего кровотока в микроциркуляторном русле соответствовал $13,24 \pm 0,06$ пф.ед., отклонение коле-

баний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции соответствовало $2,01 \pm 0,02$ у.е., коэффициент вариации колебаний кровотока составил $10,02 \pm 0,08$ %.

Таблица 2

Показатели параметров микроциркуляции
тканей десны у пожилых пациентов

Группа пациентов	Параметры микроциркуляции тканей десны		
	Величина среднего кровотока в микроциркуляторном русле за определенный временной интервал, пф.ед.	Отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции, у.е.	Коэффициент вариации колебаний кровотока, %
Пациенты, не страдающие ХГП, $n = 20$	$18,80 \pm 0,19$ (min 18,61; max 18,99)	$2,93 \pm 0,02$ (min 2,91; max 2,95)	$15,51 \pm 0,11$ (min 15,40; max 15,62)
Пациенты с ХГП до лечения, $n = 120$	$13,24 \pm 0,06$ (min 13,18; max 13,30)	$2,01 \pm 0,02$ (min 1,99; max 2,03)	$10,02 \pm 0,08$ (min 9,94; max 10,01)
Через 14 дней после лечения без применения ополаскивателя, $n = 60$ (контрольная группа)	$14,21 \pm 0,04$ (min 14,17; max 14,25)	$2,11 \pm 0,03$ (min 2,08; max 2,14)	$10,25 \pm 0,04$ (min 10,21; max 10,29)
Через 6 месяцев после лечения без применения ополаскивателя, $n = 60$ (контрольная группа)	$14,15 \pm 0,04$ (min 14,11; max 14,19)	$2,08 \pm 0,01$ (min 2,07; max 2,09)	$10,21 \pm 0,03$ (min 10,18; max 10,24)
Через 14 дней после лечения с дополнительным полосканием суспензией хлореллы, $n = 60$ (исследуемая группа)	$15,80 \pm 0,09$ (min 15,71; max 15,89)	$2,37 \pm 0,03$ (min 2,34; max 2,40)	$10,40 \pm 0,06$ (min 10,34; max 10,46)
Через 6 месяцев после лечения с дополнительным полосканием суспензией хлореллы, $n = 60$ (исследуемая группа)	$15,57 \pm 0,13$ (min 15,44; max 15,70)	$2,33 \pm 0,01$ (min 2,32; max 2,34)	$10,36 \pm 0,04$ (min 10,32; max 10,40)

Все это свидетельствовало о снижении микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов пожилого возраста в обеих группах. Через 14 дней после лечения наблюдалось улучшение всех трех показателей. В контрольной группе показатель среднего кровотока в микроциркуляторном русле увеличился на 7,3 % и стал иметь значение $14,21 \pm 0,04$ пф.ед., значение отклоне-

ния колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции увеличилось на 4,98 % и стало соответствовать $2,11 \pm 0,03$ у.е., коэффициент вариации колебаний кровотока повысился на 2,3 % и составил $10,25 \pm 0,04$ %.

В исследуемой группе в аналогичные сроки наблюдения определялось статистически значимое улучшение всех показателей: величина среднего кровотока в микроциркуляторном русле увеличилась на 19,34 % и стала соответствовать $15,80 \pm 0,09$ пф.ед., отклонение колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции увеличилось на 17,91 % до значений $2,37 \pm 0,03$ у.е., коэффициент вариации повысился на 3,8 % до $10,40 \pm 0,06$ % ($p < 0,05$). Через 6 месяцев результаты показателей микроциркуляции в обеих группах стали проявлять динамику снижения, несмотря на проведенную терапию, но значения были достоверно выше, чем до лечения. В контрольной группе показатель величины среднего кровотока в микроциркуляторном русле увеличился на 6,9 % и составил $14,15 \pm 0,04$ пф.ед., отклонение колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции возросло на 3,48 % до $2,08 \pm 0,01$ у.е., коэффициент вариации повысился на 1,9 % до $10,21 \pm 0,03$ % ($p < 0,05$). В исследуемой группе в аналогичные сроки наблюдения определялось увеличение показателя среднего кровотока в микроциркуляторном русле на 17,6 % до $15,57 \pm 0,13$ пф.ед., значение отклонения колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции возросло на 15,92 % и составило $2,33 \pm 0,01$ у.е., коэффициент вариации повысился на 3,4 % и он стал соответствовать $10,36 \pm 0,04$ % ($p < 0,05$).

Согласно полученным результатам показатели микроциркуляции в тканях пародонта в исследуемой группе были значительно выше, чем в контрольной. Показатель среднего кровотока в микроциркуляторном русле через 6 месяцев в исследуемой группе увеличился на 10,7 % по сравнению с контрольной группой. Отклонение колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции в аналогичные сроки наблюдения возросло в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой на 12,44 %. Коэффициент вариации в исследуемой группе по сравнению с данными, полученными в контрольной группе, через 6 месяцев повысился на 1,8 %. Таким образом, показатели микроциркуляции, определенные через 6 месяцев после лечения в исследуемой группе, значительно выше по сравнению с контрольной. Это свидетельствует о том, что проведение регулярной гигиены в комплексе с использованием массажа и суспензии биомассы хлореллы для полоскания способствует значительному улучшению состояния микроциркуляторно-тканевой системы пародонта у пациентов пожилого возраста [15].

Заключение

Установлено, что лучшие значения показателей кровотока получены в группе, лечение которой включало использование суспензии биомассы хлореллы в качестве ополаскивателя. Показатель среднего кровотока в микроциркуляторном русле увеличился через 6 месяцев на 17,6 % и достиг $15,57 \pm 0,13$ пф.ед., отклонение колебаний кровотока от среднего значения показателя микроциркуляции возросло на 15,92 % и составило $2,33 \pm 0,01$ у.е., коэффициент вариации повысился на 3,4 % и стал соответствовать $10,36 \pm 0,04$ %. Показатель индекса гигиены Грина – Вермиллиона в исследуемой группе

снизились на 32 % и составил $3,02 \pm 0,90$ %, что подтверждает уменьшение количества зубных отложений и улучшение гигиенического состояния полости рта.

Таким образом, проводя регулярную гигиену полости рта в комплексе с полосканием суспензией биомассы *Chlorella vulgaris* 2 раза в день после чистки зубов, пожилые пациенты могут значительно улучшить состояние микроциркуляторного русла пародонта и показатель уровня гигиены полости рта, снизить и предупредить развитие пародонтита, что будет способствовать уменьшению риска потери зубов и повышению качества жизни.

Список литературы

1. Дмитриева Л. А. Пародонтит : учеб. пособие / под ред. Л. А. Дмитриевой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 703 с.
2. Вольф Г. Ф., Ратейцхак Э. М., Ратейцхак К. Пародонтология : пер. с нем. / под ред. Г. М. Барера. М. : МЕДпресс-информ, 2008. 548 с.
3. Bosshardt D. D. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences // *Periodontology 2000*. 2018. № 76. P. 43–50.
4. Калуцкая Н. С. Индивидуальная гигиена полости рта как метод профилактики заболеваний пародонта // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2015. № 3. С. 13–18.
5. Кильмухаметова Ю. Х., Батиг В. М., Абрамчук И. И. Заболевания пародонта на фоне соматических патологий // *Молодой ученый*. 2017. Т. 160. № 26. С. 57–62.
6. Deas D. E., Moritz A. J., Sagun R. S. Jr., Gruwell S. F., Powell C. A. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis // *Periodontology 2000*. 2016. № 71. P. 128–139.
7. Янушевич О. О. Пародонтология / под ред. О. О. Янушевича, Л. А. Дмитриевой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 752 с.
8. Ibanez E., Cifuentes A. Benefits of using algae as natural sources of functional ingredients // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013. Vol. 93, № 4. P. 703–709.
9. Pratt R., Daniels T. C., Eiler J. J., Gunnison J. B., Kumler W. D., Oneto J. F., Strait L. A., Spoehr H. A., Hardin G. J., Milner H. W., Smith J. H., Strain H. H. Chlorellin, an antibacterial substance from chlorella // *Science*. 1944. № 99. P. 351–352.
10. Markou G., Nerantzis E. Microalgae for high-value compounds and biofuels production: a review with focus on cultivation under stress conditions // *Biotechnology Advances*. 2013. Vol. 31, № 8. P. 1532–1542.
11. Bhagavathy S., Sumathi P., Jancy I., Sherene B. Green algae *Chlorococcum humicola* - a new source of bioactive compounds with antimicrobial activity // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2011. Vol. 1, № 1. P. 1–7.
12. Barkia I., Saari N., Manning S. R. Microalgae for High-Value Products Towards Human Health and Nutrition // *Mar Drugs*. 2019. Vol. 17, № 5. P. 304. doi: 10.3390/md17050304.
13. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E. F. Microalgae metabolites: a rich source for food and medicine // *Saudi J Biol Sci*. 2019. Vol. 26, № 4. P. 709–722. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
14. Marrez D. A., Sultan Y. Y., Embaby M. A. Biological activity of the cyanobacterium *Oscillatoria brevis* extracts as a source of nutraceutical and biopreservative agents // *Int. J. Pharmacol*. 2017. № 13. P. 1010–1019.
15. Иощенко Е. С., Брусницына Е. В., Закиров Т. В., Стати Т. Н. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб.-метод. пособие. Екатеринбург : ГБОУ ВПО УГМУ, 2022. 118 с.

References

1. Dmitrieva L.A. *Parodontit: ucheb. posobie = Parodontitis: a textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014:703. (In Russ.)
2. Volf G.F., Rateytskhak E.M., Rateytskhak K. *Parodontologiya: per. s nem. = Periodontology: translated from German*. Moscow: MEDpress-inform, 2008:548. (In Russ.)
3. Bosshardt D.D. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontology 2000*. 2018;(76):43–50.
4. Kalutskaya N.S. Individual oral hygiene as a method of preventing periodontal diseases. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii = Healthcare of Ugra: experience and innovations*. 2015;(3):13–18. (In Russ.)
5. Kil'mukhametova Yu.Kh., Batig V.M., Abramchuk I.I. Periodontal diseases against the background of somatic pathologies. *Molodoy uchenyy = Young scientist*. 2017;160(26):57–62. (In Russ.)
6. Deas D.E., Moritz A.J., Sagun R.S.Jr., Gruwell S.F., Powell C.A. Scaling and root planing vs. conservative, surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontology 2000*. 2016;(71):128–139.
7. Yanushevich O.O. *Parodontologiya = Periodontology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018:752. (In Russ.)
8. Ibanez E., Cifuentes A. Benefits of using algae as natural sources of functional ingredients. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013;93(4):703–709.
9. Pratt R., Daniels T.C., Eiler J.J., Gunnison J.B., Kumler W.D., Oneto J.F., Strait L.A., Spoehr H.A., Hardin G.J., Milner H.W., Smith J.H., Strain H.H. Chlorellin, an antibacterial substance from chlorella. *Science*. 1944;(99):351–352.
10. Markou G., Nerantzis E. Microalgae for high-value compounds and biofuels production: a review with focus on cultivation under stress conditions. *Biotechnology Advances*. 2013;31(8):1532–1542.
11. Bhagavathy S., Sumathi P., Jancy I., Sherene B. Green algae *Chlorococcum humicola* a new source of bioactive compounds with antimicrobial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2011;1(1):1–7.
12. Barkia I., Saari N., Manning S.R. Microalgae for High-Value Products Towards Human Health and Nutrition. *Mar Drugs*. 2019;17(5):304. doi: 10.3390/md17050304.
13. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.F. Microalgae metabolites: a rich source for food and medicine. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(4):709–722. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
14. Marrez D.A., Sultan Y.Y., Embaby M.A. Biological activity of the cyanobacterium *Oscillatoria brevis* extracts as a source of nutraceutical and biopreservative agents. *Int. J. Pharmacol.* 2017;(13):1010–1019.
15. Ioshchenko E.S., Brusnitsyna E.V., Zakirov T.V., Stati T.N. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy: ucheb.-metod. posobie = Prevention of dental diseases: a textbook*. Ekaterinburg: GBOU VPO UGMU, 2022:118. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Елена Николаевна Скворцова

старший преподаватель кафедры
стоматологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: len.skvortzova2014@yandex.ru

Elena N. Skvortsova

Senior lecturer of the sub-department
of dentistry, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лариса Алексеевна Зюлькина

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: larisastom@yandex.ru

Larisa A. Zyulkina

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of dentistry, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Анна Викторовна Кузнецова

кандидат химических наук, доцент,
доцент кафедры общей и клинической
фармакологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: kuznetanna1@hotmail.com

Anna V. Kuznetsova

Candidate of chemical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of general and clinical
pharmacology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Павел Аркадьевич Полубояринов

кандидат сельскохозяйственных наук,
доцент, доцент кафедры общей
и клинической фармакологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: 89502304876@yandex.ru

Pavel A. Poluboyarinov

Candidate of agricultural sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of general and
clinical pharmacology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Анастасия Владимировна Ефремова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры стоматологии, Медицинский
институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nastasya.efremova.87@list.ru

Anastasiya V. Efremova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of dentistry, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 17.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 28.09.2023

Принята к публикации / Accepted 13.10.2023

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

УДК 617.3
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-4

Применение ксеноперикарда для пластики ахиллова сухожилия

С. В. Сиваконь¹, С. В. Сретенский², Е. А. Сретенская³, А. М. Васина⁴

^{1,2,3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹sivakon@mail.ru, ²sretenskiy141084@mail.ru, ⁴nastya2011013@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Разрыв дистальной сухожильной части икроножной мышцы составляет 48 % от всех разрывов сухожильных структур тела человека. Проблема восстановления целостности сухожилия на сегодня далека от решения. Основным недостатком существующих видов пластики и швов ахиллова сухожилия является отсутствие решения вопроса, касающегося восстановления его гладкой поверхности. Целью исследования было улучшить результаты хирургического лечения закрытых подкожных дегенеративных разрывов ахиллова сухожилия. *Материалы и методы.* С целью определения возможности использования трансплантатов из ксеноперикарда для пластики дистальной части икроножной мышцы проведены две серии экспериментов. В первой серии экспериментов изучали биоинтеграцию трансплантатов из ксеноперикарда в ткани на животных. Во второй серии экспериментов проведено сравнительное исследование механической прочности кадаверного материала сухожильной части икроножной мышцы и трансплантатов из ксеноперикарда на разрыв и особенности прорезывания их шовным материалом. Разработали два новых способа пластики дистальной сухожильной части икроножной мышцы трансплантатами из ксеноперикарда для свежих и застарелых разрывов ахиллова сухожилия, на которые получены два патента РФ. *Результаты.* В ходе исследования доказано, что пластический материал биосовместим с живыми тканями. Ксеноперикард обладает вдвое большей прочностью на разрыв и прорезывание по сравнению с кадаверным материалом. Новыми способами прооперирован 21 пациент. Результаты лечения оценивали по методике, предложенной Leppilahti J. (1998). *Выводы.* Получены отличные (в 85,7 % случаев) и хорошие (в 14,3 % случаев) результаты у пациентов, в хирургическом лечении которых использовали пластический материал ксеноперикард. Это связано с полноценным восстановлением гладкой поверхности дистальной сухожильной части икроножной мышцы.

Ключевые слова: ахиллово сухожилие, пластика сухожилий, ксеноперикард

Для цитирования: Сиваконь С. В., Сретенский С. В., Сретенская Е. А., Васина А. М. Применение ксеноперикарда для пластики ахиллова сухожилия // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 30–41. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-4

© Сиваконь С. В., Сретенский С. В., Сретенская Е. А., Васина А. М., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Using the xenopericardium for the Achilles tendon reconstruction

S.V. Sivakon¹, S.V. Sretenskiy², E.A. Sretenskaya³, A.M. Vasina⁴

^{1,2,3,4}Penza State University, Penza, Russia

¹sivakon@mail.ru, ²sretenskiy141084@mail.ru, ⁴nastya2011013@gmail.com

Abstract. *Background.* The rupture of the distal tendon part of the calf muscle accounts for 48% of all tendon structures of the human body. The problem of restoring the integrity of the tendon is far from being solved today. The main disadvantage of the existing types of plastic and sutures of the Achilles tendon is the lack of a solution to the problem of restoring the smooth surface of the tendon. The purpose of the study is to improve the results of surgical treatment of closed subcutaneous degenerative ruptures of the Achilles tendon. *Materials and methods.* In order to determine the possibility of using xenopericardium transplants for plastic surgery of the distal part of the calf muscle, 2 series of experiments were conducted. In the first series of experiments, its biointegration in animal tissues was investigated. In the second series of experiments, a comparative study of the mechanical strength of the cadaveric material of the tendon part of the calf muscle and xenopericardium grafts for rupture and the features of their eruption with suture material was carried out. We have developed two new methods of plasticizing the distal tendon part of the calf muscle with xenopericardium grafts for fresh and long-standing Achilles tendon ruptures for which two patents of the Russian Federation have been obtained. *Results.* As a result of the conducted research, it is proved that the plastic material is biocompatible with living tissues. The mechanical properties of the xenopericardium have twice the tear and eruption strength compared to the cadaveric material. 21 patients were operated with new methods. The results of treatment were evaluated according to the method proposed by Leppilahti J. (1998). *Conclusions.* Excellent (in 85.7% of cases) and good (in 14.3% of cases) results were obtained in patients whose surgical treatment used plastic material xenopericardium. This is due, in our opinion, to the full restoration of the smooth surface of the distal tendon part of the calf muscle.

Keywords: Achilles tendon, plastic, xenopericard

For citation: Sivakon S.V., Sretenskiy S.V., Sretenskaya E.A., Vasina A.M. Using the xenopericardium for the Achilles tendon reconstruction. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):30–41. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-4

Введение

Сухожилие дистальной части икроножной мышцы – одна из массивных анатомических структур сухожильного аппарата. Встречаемость нарушения его целостности составляет 48 % от разрывов всех сухожильно-связочных структур [1]. К проблематике восстановления сухожилия дистальной части икроножной мышцы можно отнести ненадежность шва, образование рубцов и спаек в области вмешательства, частые осложнения, отсутствие наиболее подходящего материала для пластики замещения дефекта в случаях с давностью травмы более 4 недель.

Замещение имеющегося прерывания целостности сухожильных структур на протяжении может выполняться как из собственных тканей сухожильного аппарата, так и чужеродными материалами [2].

Замещение дефектов собственными сухожильными тканями имеет недочеты. Способы, применяемые сегодня, приводят к нарушению хода продольно ориентированных волокон и в результате к образованию соедини-

тельнотканного конгломерата между сухожильными структурами и синовиальным ложем, а также к частым воспалительным осложнениям и длительному пребыванию сегмента в вынужденном положении из-за гипсовых повязок. Все это вызывает снижение силы и объема мышечного аппарата сегмента, ограничение и затруднение двигательной функции [3, 4].

Трансплантационные методы делят на два вида: одни применяют материалы, произведенные из синтетических веществ, другие – биологические материалы.

Биологические и механические свойства материалов из синтетических веществ существенно отличаются от свойств сухожилия дистальной части икроножной мышцы. При биологическом вживлении в ткани эти материалы не подвергаются процессу лизиса с последующим замещением соединительнотканых структур и в результате покрываются грубым рубцовым регенератом, который по своим механическим свойствам уступает связочным структурам сегмента. При дальнейших нагрузках во время реабилитации это приводит к неудовлетворительным результатам лечения [5, 6].

Гладкая поверхность сухожилия дистальной части икроножной мышцы обеспечивает легкое скольжение. В современной литературе проблематике ее восстановления не уделено должного внимания.

Использование нового материала, ранее применяемого в сосудистой хирургии из перикарда молодых телят, который подвержен ферментативной обработке, позволяет добиться восстановления гладкости дистальной сухожильной части икроножной мышцы или заместить наличие прерванной целостности сухожилия на протяжении [7].

Целью исследования являлось определение возможности использовать в качестве пластического материала трансплантат из перикарда для пластики дистальной сухожильной части икроножной мышцы.

Материалы и методы

Коллаген и эластин являются основными структурными единицами сухожильно-связочного аппарата. Сетчатая структура ферментативно обработанного перикарда молодых телят лучшим образом подходит для пластики сухожильно-связочных структур, так как в нем остаются только эти вещества, что позволяет трансплантату эффективно прижиться. Также с таким трансплантатом можно провести пластику при наличии нарушения целостности сухожильно-связочных структур на протяжении.

Трансплантат в виде пластины (производство ЗАО НПО «МЕДИНЖ» (торговое название – «пластина ксеноперикардальная»), Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07629; ГОСТ ISO 9001 и ГОСТ ISO 13485; Сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ 0001.13ФК 73; Международный сертификат качества DINENISO 13485) обладает упругостью, эластичностью и имеет две поверхности – интактную и ворсинчатую.

Для проведения эксперимента было решено использовать кроликов породы фландр. Половозрелых самцов массой до 4 кг забирали из питомника. Общая группа состояла из 20 животных, которые в дальнейшем были разделены на 4 группы по 5 особей в каждой.

Под общей анестезией у каждого животного выделяли скакательное сухожилие. Затем выполняли нарушение его целостности на протяжении. Из трансплантата формировали трубку, соответствующую размеру поперечного

сечения скакательного сухожилия, и имплантировали ее в область диастаза. Интактная поверхность трансплантата была обращена к синовиальному ложу, а ворсинчатая – в сторону скакательного сухожилия. Производили послойное ушивание раны. Гипсовая иммобилизация осуществлялась в течение трех недель.

Каждую группу животных выводили из эксперимента через каждые последующие 3 месяца. Регенерат, содержащий в себе зону пластики, извлекали для дальнейшего гистологического исследования. На разных сроках изучали, что происходит с толщиной трансплантата.

В течение первого месяца трансплантат подвергается пролиферативным процессам. В зоне, окружающей трансплантат, визуализируются вновь образованные кровеносные сосуды. Сам трансплантат представляет собой однородную биоструктуру. Снаружи наблюдается зона инфильтрации лимфоцитами и гистиоцитами. В области контакта трансплантата с собственными тканями скакательного сухожилия видны очаги вновь образованных коллагеновых волокон.

Через 3 месяца в области пластики визуализируется грубоволокнистая соединительная ткань. В связи с тем, что гипсовая иммобилизация у животных выполнялась в течение трех недель, а затем нагрузка на конечность постепенно наращивалась, происходила переориентация вновь образованных коллагеновых волокон параллельно ходу скакательного сухожилия. С наружной стороны трансплантат стимулирует появление гигантских клеток инородных тел, в результате чего процесс фагоцитоза блокируется. Толщина трансплантата составила $892,8 \pm 25,4$ мкм (рис. 1).

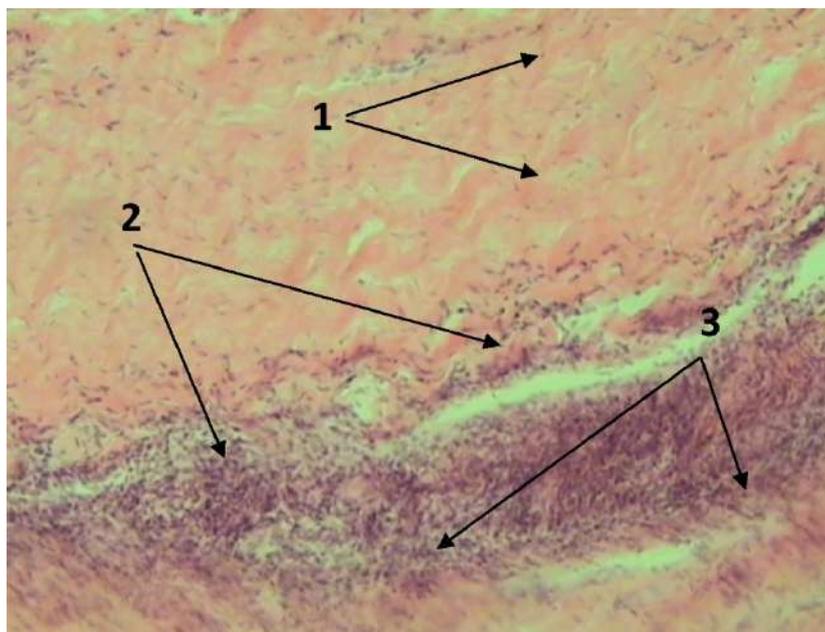


Рис. 1. Гистологическая картина трансплантата через 3 месяца после имплантации (наружная поверхность, продольный срез, окраска гематоксилин-эозином), увеличение $\times 100$: 1 – частично фрагментированные пучки ксеноперикарда; 2 – пучки ксеноперикарда, инфильтрированные небольшим количеством лимфоцитов и макрофагов; 3 – бурная пролиферация фибробластов

Через 6 месяцев происходит полная трансформация трансплантата с интеграцией соединительнотканых структур со стороны ворсинчатой поверхности. Интактная сторона остается неподверженной интеграции соединительной тканью. Толщина трансплантата составила $621,3 \pm 8,6$ мкм (рис. 2).

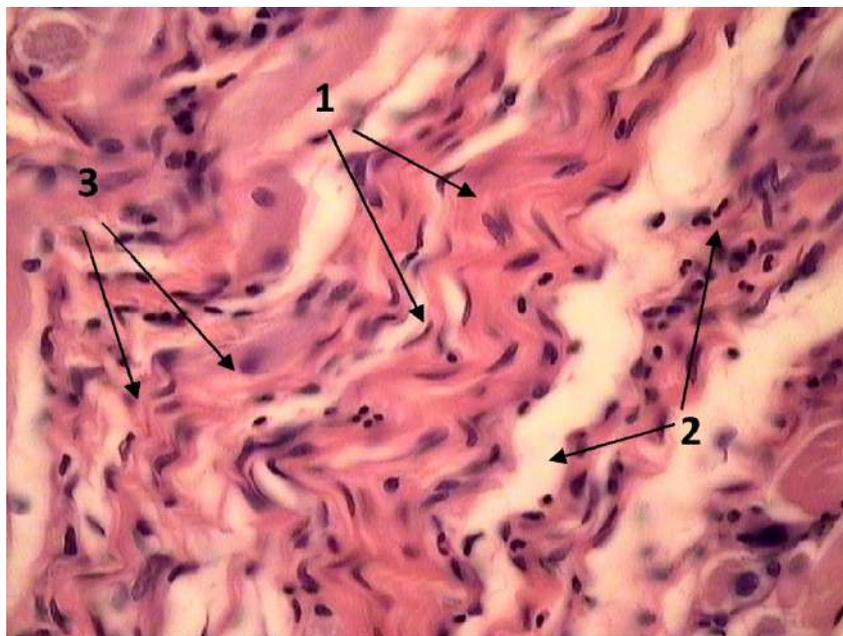


Рис. 2. Гистологическая картина трансплантата через 6 месяцев после имплантации (продольный срез, окраска гематоксилин-эозином), увеличение $\times 400$: 1 – частично фрагментированные пучки ксеноперикарда; 2 – остатки фрагментированных пучков ксеноперикарда, инфильтрированные небольшим количеством лимфоцитов и макрофагов; 3 – новообразованные пучки коллагеновых волокон между фрагментированными ксеноперикардальными волокнами

Через 12 месяцев происходит полное замещение трансплантата соединительной тканью. При этом интактная сторона остается не подверженной интеграции соединительнотканых структур. Макропрепарат мало чем отличается от сухожилия. Толщина трансплантата составила $300,6 \pm 7,4$ мкм (рис. 3).

После имплантации вокруг трансплантата наблюдается картина асептического воспаления. Преобладают лимфоциты и гистиоциты, происходит новообразование сосудов, бурно пролиферируют фибробласты. В течение последующих 3 месяцев количество клеток лимфоидного ряда прогрессивно уменьшается, сосуды заустевают, фибробласты, продуцируя новообразованный коллаген, замещаются фиброцитами. Материал трансплантата через 6 месяцев после имплантации начинает разрушаться и замещаться коллагеном.

Опираясь на данные морфометрии, можно отметить, что процесс истончения трансплантата свидетельствует о постепенном замещении его на соединительную ткань.

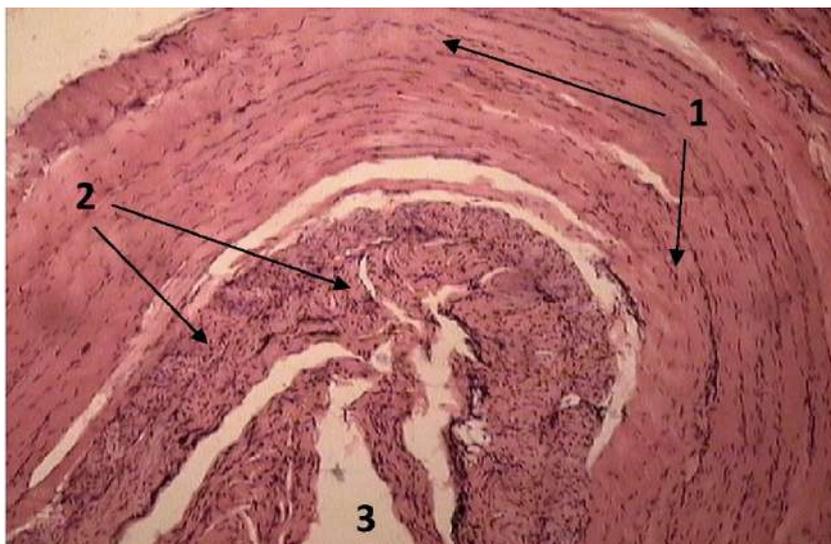


Рис. 3. Гистологическая картина трансплантата через 1 год после имплантации (продольный срез, окраска гематоксилин-эозином), увеличение $\times 100$:
 1 – новообразованные коллагеновые волокна, грубоволокнистая соединительная ткань по типу сухожильной ткани; 2 – соединительная ткань, распространяющаяся по внутренней поверхности трансплантата; 3 – просвет трубки трансплантата

Данные эксперимента позволяют сделать вывод, что трансплантат обладает биосовместимостью и, соответственно, может применяться для пластики дистальной сухожильной части икроножной мышцы.

Для того чтобы доказать возможность применения трансплантатов из нового материала при дегенеративном повреждении дистальной сухожильной части икроножной мышцы, было проведено исследование по определению прочности. Трансплантаты и кадаверный материал исследовали на разрыв и на прорезывание лигатурой.

Эксперимент проводили на базе Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского на разрывных машинах INSTRON-3342 и INSTRON-5944 BIO PULS со встроенным пакетом прикладных программ BLUEHILL-3 INSTRON, выполняющих автоматическую статистическую обработку.

Забор кадаверного материала производился не позднее 24 ч с момента смерти от 10 трупов разного пола и возраста (всего 20 образцов). Дистальная сухожильная часть икроножной мышцы материала стандартизировалась по длине и составила 60–65 мм. Диаметр поперечного сечения образцов был равен 10–11 мм.

Объем трансплантата из нового материала определяли следующим образом. Вначале вычисляли площадь поперечного сечения дистальной сухожильной части икроножной мышцы. Площадь поперечного сечения образцов составила 78,5–113 мм², в среднем $95,7 \pm 0,8$ мм² ($p < 0,05$). Расчет проводили по формуле $S = \pi r^2$ (где S – площадь поперечного сечения; $\pi = 3,14$; r – радиус поперечного сечения).

Трансплантат из нового материала представляет собой пластину размером 100 \times 100 мм, а его толщина может варьироваться в зависимости от по-

требности от 0,3 до 1 мм. Для вычисления ширины трансплантата применяли формулу $U = S / a$ (где S – средняя площадь поперечного сечения сухожилия ($95,7 \pm 0,8 \text{ мм}^2$); a – толщина образца трансплантата). Пластины сворачивали в рулоны. Длину рулона стандартизировали в соответствии с образцами дистальной сухожильной части икроножной мышцы. Исследовали 20 образцов.

Исследование было разделено на два этапа. На каждом этапе было по 10 образцов кадаверного материала и по 10 образцов трансплантатов из нового материала. На первом этапе исследовали прочностные свойства образцов. На втором изучали способность образцов выдерживать нагрузки при прошивании лигатурой. Причем лигатурный материал подбирался с заведомо большей прочностью, чем исследуемые образцы.

Целью эксперимента было определение следующих параметров:

1. **Прочность** – способность материала сопротивляться разрушающему воздействию внешних сил. Прочность определяется разрывной нагрузкой (выражаемой в ньютонах (Н)) и пределом прочности (выражается в мегапаскалях (МПа)).

2. **Растяжимость** – способность материала удлиняться при действии растягивающей силы. Выражается в процентах (мм/мм).

3. **Упругость** – свойство изменять форму и размеры при воздействии нагрузок и самопроизвольно восстанавливать исходную конфигурацию при прекращении внешних воздействий. Характеризуется эластичностью и жесткостью. Выражается модулем Юнга в мегапаскалях (МПа).

В ходе эксперимента скорость перемещения зажимов разрывной машины составляла 50 мм/с. На первом этапе концы исследуемых образцов зажимались зажимами, а на втором растяжение проводилось с одной стороны за концы лигатуры, а с другой – за исследуемый образец. По завершении эксперимента разрывная машина выдавала график средних значений автоматически.

Результаты первого этапа эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительные данные разрывных нагрузок первого этапа экспериментов

Материал	Разрывная нагрузка, Н	Предел прочности, МПа	Растяжимость, мм/мм	Модуль Юнга, МПа
Кадаверный материал	65,18	0,46	1,11	1,64
Трансплантат	97,40	2,86	0,47	9,14

Как видно из данных табл. 1, образцы трансплантата показали большую прочность и жесткость, чем кадаверный материал. Такие параметры, как разрывная нагрузка, предел прочности, растяжимость и упругость у образцов из трансплантата в разы больше, чем у кадаверного материала. Исключение составляет растяжимость.

Результаты проведения второго этапа эксперимента (прорезывание лигатурой) представлены в табл. 2.

При прорезывании лигатурой также наблюдается превосходство трансплантата над кадаверным материалом. Исключением также является параметр растяжимости.

Можно сделать вывод, что для прорезывания трансплантата лигатурой требуется гораздо большая сила. Это обусловлено его решетчатой структу-

рой, в то время как дистальная сухожильная часть икроножной мышцы представляет собой продольно ориентированные коллагеновые волокна.

Таблица 2

Сравнительные данные механических свойств
экспериментальных образцов на прорезывание лигатурой

Материал	Разрывная нагрузка, Н	Предел прочности, МПа	Растяжимость, мм/мм	Модуль Юнга, МПа
Кадаверный материал	30,56	0,16	0,51	0,44
Трансплантат	62,24	1,81	0,48	5,21

На основе результатов наших предыдущих исследований о биосовместимости и механической прочности трансплантатов из новых материалов нами были предложены два способа применения этого материала.

Первый способ позволяет добиться восстановления гладкости поверхности дистальной сухожильной части икроножной мышцы за счет наличия интактной поверхности у трансплантата. Его применяли в случаях, когда наблюдался свежий разрыв дистальной сухожильной части икроножной мышцы под кожей. Массивный участок разволокнения концов, ведущий в дальнейшем к нарушению целостности гладкой поверхности сухожилия после выполнения шва, устраняется путем оборачивания трансплантата вокруг сухожилия. Трансплантат располагается таким образом, чтобы его интактная сторона была снаружи, а ворсинчатая – внутри (рис. 4). Преимуществом данного способа является отсутствие спаечного процесса в зоне пластики. На способ получен патент РФ № 2766400.

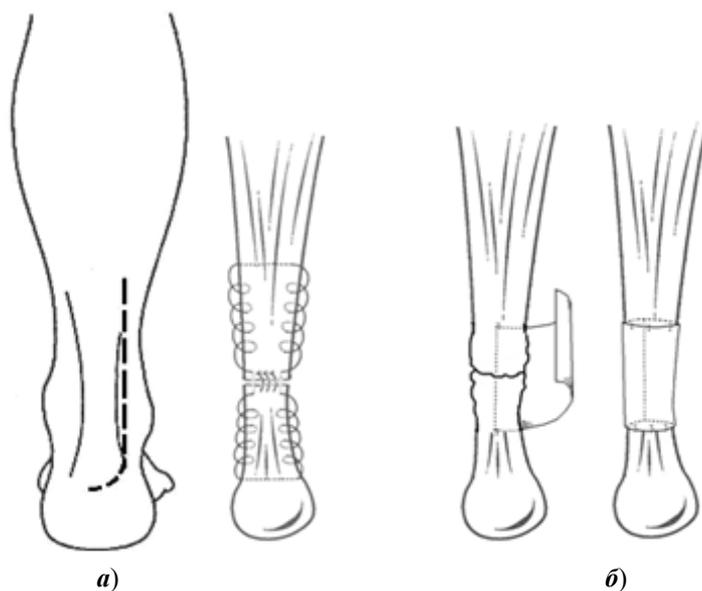


Рис. 4. Схема операции изолирующей пластики ахиллова сухожилия: а) – хирургический доступ и шов сухожилия; б) – подшивание пластины кеноперикарда к передней поверхности сухожилия и оборачивание сухожилия пластиной кеноперикарда с фиксацией ее к сухожилию

Вдвое большая по сравнению с кадаверными образцами прочность трансплантата из нового материала позволяет замещать неустранимый диастаз. При использовании второго способа надежно замещается участок дефекта на протяжении дистальной сухожильной части икроножной мышцы с давностью травмы более 4 недель.

Свернутый в рулон трансплантат вшивается в расщепы проксимального и дистального концов дистальной сухожильной части икроножной мышцы. Специально выкроенная из рулона трансплантата манжета также оборачивает зону пластики, располагаясь интактной стороной кнаружи, а ворсинчатой – внутрь (рис. 5). Это позволяет добиться отсутствия спаечного процесса в области пластики. На способ получен патент РФ № 2768495.

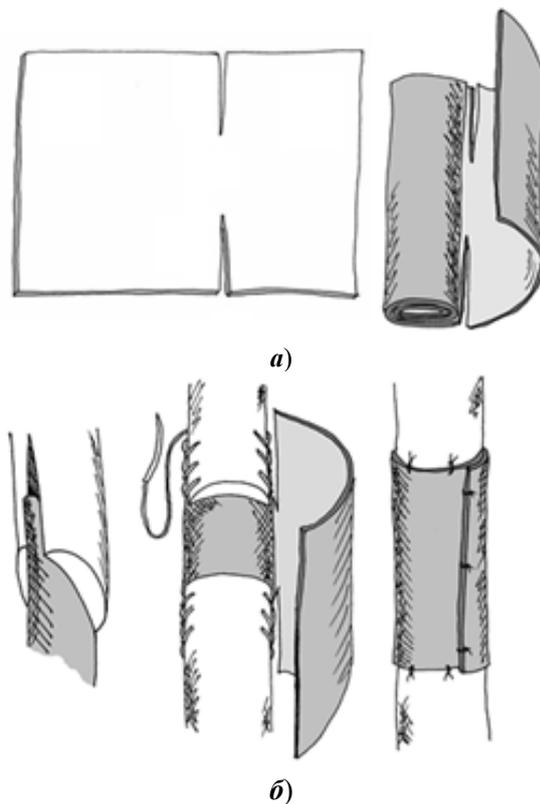


Рис. 5. Схема замещающей пластики ахиллова сухожилия: *а* – раскройка пластины из ксеноперикарда и формирование протеза; *б* – помещение рабочей части протеза в расщеп сухожилия, фиксация рабочей части протеза к сухожилию обвивным или узловыми швами. Область пластики укрывается манжеткой для восстановления скользящей поверхности.

Послеоперационный период при обоих способах пластики не отличается. На конечность по передней поверхности накладывается гипсовая иммобилизация на срок до 4 недель в положении сгибания в коленном суставе под углом 120° и при максимальном сгибании в голеностопном суставе. Далее постепенно выводят из иммобилизации коленный и голеностопный суставы. Через 6 недель с момента операции иммобилизация прекращается, и пациен-

ты приступают к разработке движений в суставах. Через 2,5 месяца они возвращаются к привычному образу жизни.

Результаты

Разработанными способами прооперирован 21 пациент. Оценку результатов лечения проводили через год с момента операции, используя методику J. Leppilahti, K. Forsman (1998). По этой методике оцениваемые параметры могут быть отличными, хорошими, удовлетворительными и неудовлетворительными в зависимости от количества набранных баллов. Результаты, полученные при исследовании пациентов, прооперированных с использованием трансплантата из ксеноперикарда, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Качество отдаленных результатов по методике J. Leppilahti, K. Forsman в группе пациентов, прооперированных с применением протезов из ксеноперикарда

Оценка	$n = 21, p < 0,05$
Средние баллы	94,1; 12
Отлично	85,7 % ($n = 18$)
Хорошо	14,3 % ($n = 3$)
Удовлетворительно	0
Неудовлетворительно	0

Пациенты, которым выполняли пластику дистальной сухожильной части икроножной мышцы новыми трансплантатами, имели только отличные и хорошие результаты.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей биосовместимости трансплантатов из нового материала с тканями. Высокая механическая прочность позволяет применять трансплантаты для пластики дистальной сухожильной части икроножной мышцы.

Образцы трансплантатов из нового материала при растяжении и прорезывании шовным материалом ведут себя аналогично образцам кадаверного материала, однако обладают гораздо большей прочностью.

Разработаны способы пластики для лечения разрывов дистальной сухожильной части икроножной мышцы, которые технически просты и позволяют восстановить гладкую поверхность сухожилия, а следовательно, улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Список литературы

1. Bullock M. J., Mourelatos J., Mar A. Achilles impingement tendinopathy on magnetic resonance imaging // J Foot Ankle Surg. 2017. Vol. 56 (3). P. 555–563.
2. Dederer K. M., Tennant J. N. Anatomical and functional considerations in Achilles tendon lesions // Foot Ankle Clin. 2019. Vol. 24 (3). P. 371–385.
3. Gendera H. A., Lambers-Heerspink F. O., Bruls V. E. [et. al.]. Extensive Achilles tendon ossification: repair using a fascia lata graft // Foot (Edinb). 2020. Vol. 43. P. 101–663.

4. Никольский В. И., Федорова М. Г., Титова Е. В. [и др.]. Что происходит с ксеноперикардом в отдаленные сроки после имплантации? // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогов. 2013. № 7. С. 69–70.
5. Maffulli G., Buono A. D., Richards P. [et al.]. Conservative, minimally invasive and open surgical repair for management of acute ruptures of the Achilles tendon: a clinical and functional retrospective study // *Muscles Ligaments Tendons J.* 2017. Vol. 7 (1). P. 46–52.
6. Innocenti M., Tani M., Carulli C. [et al.]. Radial forearm flap plus Flexor Carpi Radialis tendon in Achilles tendon reconstruction: Surgical technique, functional results, and gait analysis // *Microsurgery.* 2015. Vol. 35 (8). P. 608–614. doi: 10.1002/micr.22481
7. Okoroha K. R., Ussef N., Jildeh T. R. [et al.]. Comparison of tendon lengthening with traditional versus accelerated rehabilitation after Achilles tendon repair: a prospective randomized controlled trial // *Am J Sports Med.* 2020. Vol. 48 (7). P. 1720–1726.

References

1. Bullock M.J., Mourelatos J., Mar A. Achilles impingement tendinopathy on magnetic resonance imaging. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(3):555–563.
2. Dederer K.M., Tennant J.N. Anatomical and functional considerations in Achilles tendon lesions. *Foot Ankle Clin.* 2019;24(3):371–385.
3. Gendera H.A., Lambers-Heerspink F.O., Bruls V.E. et al. Extensive Achilles tendon ossification: repair using a fascia lata graft. *Foot (Edinb).* 2020;43:101–663.
4. Nikol'skiy V.I., Fedorova M.G., Titova E.V. et al. What happens to the xenopericardium in the long term after implantation? *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogov = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2013;(7):69–70. (In Russ.)
5. Maffulli G., Buono A.D., Richards P. et al. Conservative, minimally invasive and open surgical repair for management of acute ruptures of the Achilles tendon: a clinical and functional retrospective study. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2017;7(1):46–52.
6. Innocenti M., Tani M., Carulli C. et al. Radial forearm flap plus Flexor Carpi Radialis tendon in Achilles tendon reconstruction: Surgical technique, functional results, and gait analysis. *Microsurgery.* 2015;35(8):608–614. doi: 10.1002/micr.22481
7. Okoroha K.R., Ussef N., Jildeh T.R. et al. Comparison of tendon lengthening with traditional versus accelerated rehabilitation after Achilles tendon repair: a prospective randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2020;48(7):1720–1726.

Информация об авторах / Information about the authors

Станислав Владимирович Сиваконь

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой травматологии,
ортопедии и военно-экстремальной
медицины, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: sivakon@mail.ru

Stanislav V. Sivakon

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of traumatology, orthopedics and military
extreme medicine, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Сергей Владимирович Сретенский

старший преподаватель кафедры
травматологии, ортопедии и военно-
экстремальной медицины, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: sretenskiy141084@mail.ru

Sergey V. Sretenskiy

Senior lecturer of the sub-department
of traumatology, orthopedics and military
extreme medicine, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Екатерина Анатольевна Сретенская
ассистент кафедры медицинской
кибернетики и информатики,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Ekaterina A. Sretenskaya
Assistant of the sub-department of medical
cybernetics and computer science,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Анастасия Михайловна Васина
студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Пенза, ул. Красная, 40)
E-mail: nastya2011013@gmail.com

Anastasiya M. Vasina
Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 06.06.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 28.08.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023

ХИРУРГИЯ

SURGERY

УДК 616-08-039.57
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-5

Клинические наблюдения турникетного синдрома

Е. В. Верченко¹, Е. Г. Феоктистова², Л. И. Погожев³,
Т. Н. Глухова⁴, З. Л. Янгуразов⁵

^{1,2}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия
^{1,3,4,5}Пензенская областная детская клиническая больница
имени Н. Ф. Филатова, Пенза, Россия

¹ve_elena@list.ru, ²eyutkina@bk.ru, ³pogozhev.60@mail.ru,
⁴gluhovatn1994@yandex.ru, ⁵yangurazov56@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Турникетный синдром является довольно редкой патологией, что существенно затрудняет его диагностику. Вследствие этого он характеризуется тяжелыми последствиями. Задачи исследования – анализ клинических проявлений турникетного синдрома, оценка трудности его диагностики и разбор возникших осложнений при его несвоевременном лечении. *Материалы и методы.* Проведен анализ российских и зарубежных литературных источников, содержащих информацию о причинах турникетного синдрома, о его встречаемости в мире и в Пензенской области, рассмотрены особенности клиники и диагностики. Приведено два клинических случая 50-дневной странгуляции пальцев стопы у 6-месячного ребенка и турникетного синдрома клитора у 10-летней девочки в амбулаторной практике детского хирурга. Дано описание тактики лечения этих пациентов. *Выводы.* При выявлении отека и гиперемии любого участка тела, а также при наличии следа от сдавления мягких тканей и при подозрении на турникетный синдром пациента необходимо направлять на консультацию к хирургу. Клиническая настороженность в отношении турникетного синдрома поможет выбрать правильную тактику диагностики и лечения пациента и предотвратить тяжелые осложнения.

Ключевые слова: турникетный синдром, колбовидная форма пальца, детский хирург, острая ишемия пальца, странгуляция, детский возраст

Для цитирования: Верченко Е. В., Феоктистова Е. Г., Погожев Л. И., Глухова Т. Н., Янгуразов З. Л. Клинические наблюдения турникетного синдрома // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 42–52. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-5

Clinical observations of turnstile syndrome

E.V. Verchenko¹, E.G. Feoktistova²,
L.I. Pogozhev³, T.N. Glukhova⁴, Z.L. Yangurazov⁵

^{1,2}Penza State University, Penza, Russia
^{1,3,4,5}Penza Regional Children's Clinical Hospital
named after N.F. Filatov, Penza, Russia

© Верченко Е. В., Феоктистова Е. Г., Погожев Л. И., Глухова Т. Н., Янгуразов З. Л., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

¹ve_elena@list.ru, ²eyutkina@bk.ru, ³pogozhev.60@mail.ru,
⁴gluhovatn1994@yandex.ru, ⁵yangurazov56@mail.ru

Abstract. *Background.* Turnstile syndrome is a rather rare pathology, which significantly complicates diagnosis, as a result of which it is characterized by severe consequences. The purpose of our work is to analyze clinical manifestations, assess the difficulty of diagnosis and analyze the complications that have arisen in the untimely treatment of turnstile syndrome in children. *Materials and methods.* The analysis of Russian and foreign literary sources of the causes of turnstile syndrome, its occurrence in the world and in the Penza region, the features of the clinic and diagnosis are considered. Two clinical cases of 50-day toe strangulation in a 6-month-old child and turnstile syndrome of the clitoris in a 10-year-old girl in the outpatient practice of a pediatric surgeon are given. The description of the treatment tactics of these patients is given. *Results.* If edema and hyperemia of any part of the body are detected, as well as if there is a trace of compression of soft tissues, it is always necessary to consult a surgeon with suspected turnstile syndrome. Clinical alertness with regard to turnstile syndrome will help to choose the right tactics for the diagnosis and treatment of the patient and prevent serious complications.

Keywords: turnstile syndrome, the cone-shaped shape of the finger, pediatric surgeon, acute finger ischemia, strangulation, childhood

For citation: Verchenko E.V., Feoktistova E.G., Pogozhev L.I., Glukhova T.N., Yangurazov Z.L. Clinical observations of turnstile syndrome. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):42–52. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-5

Введение

Турникетный синдром является редкой патологией. Считается, что она преимущественно встречается у детей в первые месяцы их жизни [1–3]. В Пензенской области за последние 25 лет (до наших наблюдений) среди детей не выявлено ни одного случая турникетного синдрома. Нами обнаружены два случая турникетного синдрома, произошедшие с разницей в полгода.

Синдром турникета, или синдром волосяного жгута (hair tourniquet syndrome), – это ишемия мягких тканей органа или части тела вследствие странгуляции. В результате развиваются гангрена и некроз из-за нейроваскулярных расстройств от циркулярного сдавления [1, 4].

Опасность этого синдрома заключается в том, что при отсутствии своевременного, адекватного лечения развиваются острая ишемия нейроциркуляторного генеза, некроз, а также происходит самостоятельная ампутация.

Даже при наличии ярких клинических проявлений и необходимости экстренного устранения причины странгуляции данная патология, к сожалению, диагностируется несвоевременно вследствие недостаточной информированности родителей и врачей первичного звена и отсутствия настороженности в отношении турникетного синдрома. Поздняя диагностика приводит к тяжелым последствиям, а в ряде случаев и к инвалидности пациента [5, 6].

В литературе очень мало сведений о турникетном синдроме. Чаше встречается информация об отдельных клинических наблюдениях. По сообщениям ряда авторов, это заболевание распространено среди детей в первый год их жизни, значительно реже оно наблюдается у взрослых с сопутствующей психической патологией [7, 8].

В литературе, датированной XVII в. (1612), имеется первое описание турникетного синдрома, развившегося вследствие применения метода, при

котором вокруг полового члена завязывают нитку с целью лечения ночного недержания мочи [9].

Спровоцировать развитие турникетного синдрома у детей в первый год их жизни могут человеческие волосы, нитки одежды (80 % случаев). Для детей школьного возраста характерна странгуляция резинкой для волос, браслетами, кольцами, цепочками. Значительно реже турникетный синдром встречается у взрослых. В литературе описаны случаи турникета у взрослых кольцами, цепочками. По данным разных источников, продолжительность циркулярного сдавления варьируется от нескольких часов и до нескольких месяцев и даже лет [10, 11]. Это можно объяснить затрудненной диагностикой у детей раннего возраста, малой информированностью о данной патологии вследствие ее редкой встречаемости и сниженным болевым порогом у пациентов с психическими заболеваниями.

Благодаря таким физическим характеристикам волоса, как эластичность, прочность и одновременно малый диаметр, делающий его еле заметным, он является ведущей причиной турникетного синдрома. Волос способен увеличиваться в длину при намокании и укорачиваться при высыхании [1]. Прочность волоса на разрыв высока – $840,7 \pm 50,9$ кг/см². Для сравнения прочность кожи равна всего лишь $18,8 \pm 0,4$ кг/см². Эластичность волоса составляет примерно 3,05 % [8], а кожи – $21,4 \pm 0,2$ % [7].

В современной литературе описаны случаи атиита (спонтанной ампутации пальцев). Это заболевание связывают с ритуальным обвитием пальца ниточкой или волосом с целью охраны «от сглаза и духов». Эту патологию регистрируют у африканских, кавказских и индийских народов [12]. Также среди причин атиита некоторые авторы выделяют посттравматические рубцы и так называемые ленты Симонара (амниотические перетяжки).

В литературе периодически появляются сообщения о возможной умышленной странгуляции в детском возрасте. Ряд авторов указывает на необходимость рассмотрения турникетного синдрома у ребенка как попытку умышленного причинения вреда его здоровью [13–15]. Некоторые авторы считают, что невозможно самостоятельно завязать узел волоса или нити. В настоящее время при диагностировании турникетного синдрома тщательно собирают сведения о других детях, воспитываемых в семье. Первое сообщение о турникетном синдроме как о жестоком обращении с ребенком датируется 1832 г. [16]. В данном случае уволенная прислуга в качестве мести выполнила странгуляцию волосом полового органа младенца [17].

В последние годы в научных работах, посвященных турникетному синдрому, все чаще звучат рекомендации рассматривать каждый случай его проявления у ребенка как умышленное причинение вреда здоровью при отсутствии другой причины [18], так как трудно объяснить процесс узлообразования волосом или нитью. В случае выявления турникетного синдрома в школьном и подростковом возрасте требуется тщательный сбор анамнеза для выявления самоповреждающего поведения у детей с последующей консультацией психиатра и клинического психолога [19].

Но все-таки большинство авторов подвергают сомнению умышленную причину турникетного синдрома у детей.

Локализация турникетного синдрома может быть различной. В научных работах приведены случаи ишемии у детей пальцев кисти и стопы, запя-

стья, полового органа у мальчиков. Кроме того, при изучении данного вопроса нам встретились единичные случаи странгуляции языка, язычка мягкого неба, мочки уха у детей. Есть описание странгуляции половой губы и клитора у девочки и части мошонки у мальчика. У взрослых локализация странгуляции не столь разнообразна.

Чаще подвержены турникетному синдрому пальцы стопы (в 43 % наблюдений), в четверти случаев наблюдались повреждения пальцев кисти (24 %). Эти данные основаны на наблюдениях 66 детей с турникетным синдромом [20]. Также отмечается наиболее частое поражение III пальца стопы, в то время как II палец ноги ущемляется несколько реже. У 25 % детей наблюдали ишемию двух пальцев и более. Авторы исследования в своей работе подтверждают, что основной причиной ишемии являлся волос (79 % случаев), реже – нитки ткани одежды или постельных принадлежностей. Средний возраст пациентов – 4 месяца. У авторов приведены описания странгуляции самого юного пациента – 20-дневного младенца. Самый же старший возраст наблюдения был равен 15 месяцам.

Длинные волосы матери и близких родственников являются самой частой причиной развития странгуляции. Тот факт, что в послеродовой период усиливается выпадение волос у роженицы в течение первых месяцев, а также практика совместного сна и близкого контакта с ребенком повышают вероятность развитие турникетного синдрома. Возникновению странгуляции пальцев нитями у детей раннего возраста благоприятствует одежда со слепыми участками (ползунки, носочки, рукавички, «антицарапки», боди с закрытыми рукавами) [1]. После многократной стирки детской одежды происходит разволокнение ткани, что также приводит к повышению риска странгуляции.

R. S. Strahlman в своей работе приводит объяснение более частому развитию турникетного синдрома средних трех пальцев по сравнению с крайними (I и V пальцами). У младенцев развит подошвенный рефлекс, при котором частота сгибания и разгибания стопы повышена [21].

Клинические симптомы, характерные для турникетного синдрома, довольно ярки. После возникновения странгуляции наблюдается отек мягких тканей, покраснение. В первую очередь родители отмечают плаксивость и беспокойство ребенка. Продолжительность турникетного синдрома может колебаться от часа до нескольких дней. При странгуляции пальцев через некоторое время они приобретают типичную колбовидную форму за счет прогрессирования отека мягких тканей. При визуальном осмотре можно выявить не только гиперемию и изменение формы пальца, но и странгуляционную борозду. Наиболее распространенное ее расположение – в области межсуставной складки. Ввиду тонкости и малозаметности волоса иногда приходится прибегать к исследованию с увеличением с целью выявления странгуляционной борозды. Нередки случаи врезания волоса в мягкие ткани пальца, что затрудняет его визуализацию и диагностику. При заживлении странгуляционной раны волос становится не виден – он как бы «врастает», поэтому врач наблюдает только рубец. Несмотря на серьезность данного состояния, в целом общее состояние детей не изменяется, не регистрируется повышение температуры тела [6].

Цели исследования: анализ клинических проявлений турникетного синдрома, оценка трудности его диагностики и разбор возникших осложнений при его несвоевременном лечении.

Материалы и методы исследования

Клиническое наблюдение 1. Родители девочки Б., 6 месяцев, обратились в плановом порядке к дерматологу Детского клинического диагностического центра Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова с жалобами на гиперемию и отечность III и IV пальцев правой стопы. Ребенок с сопутствующей патологией, являющейся последствием перинатальной патологии центральной нервной системы: синдром двигательных нарушений, трисомия 21 мейотическое нерасхождение (синдром Дауна), задержка психического развития, гипофункция щитовидной железы, врожденный порок сердца, стеноз легочной артерии.

Девочка больна в течение 50 сут, все это время она получала терапию у дерматолога по месту жительства по поводу пиодермии мазью фуцидин и цинковой мазью без эффекта. При осмотре дерматологом Детского клинического диагностического центра Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова заподозрен панариций III–IV пальцев правой стопы, ребенок направлен на консультацию к детскому хирургу. При осмотре ребенок спокоен. Температура тела не повышалась. При осмотре III и IV пальцы правой стопы гиперемированы, отечны, колбообразно утолщены, находятся в положении неполного сгибания, активные движения в межфаланговых суставах отсутствуют. Ребенок на пальпацию не реагирует. Дистальные отделы пальцев инфильтрированы, гиперемированы. Симптома флюктуации не выявлено. В области проксимальных межфаланговых суставов пальцев стопы обнаружена малозаметная циркулярная борозда с расщеплением кожи тыльной и подошвенной поверхности пальцев, при разведении пальцев стопы выявлена 8-образная лигатура (пучок светлых волос), сдавливающая основание III и IV пальцев. Ребенок госпитализирован, обследован.

На рентгенографии стопы в двух проекциях выявлены рентгенологические признаки турникетного синдрома IV пальца левой стопы: деструкция дистального отдела основной фаланги IV пальца, средняя фаланга не определялась, выраженный отек мягких тканей (рис. 1).

В условиях операционной, под масочным наркозом «Севоран» 2-3об/%+O₂ 2 л/мин произведены небольшие разрезы на тыльной поверхности III и IV пальцев параллельно ходу сухожилий разгибателей пальцев, но вне их локализации. Разрезы выполнены аккуратно над зоной странгуляции до костной фаланги. При ревизии раневой поверхности обнаружен пучок волос, глубоко расположенный в мягких тканях III и IV пальцев правой стопы. 8-образное обвитие волос вокруг пальцев было на 720°. Во время оперативного пособия отмечено неполное прорезывание надкостницы основной фаланги IV пальца. Волосы удалены. Ушивание раны не проводилось. Наложена антисептическая мазевая повязка.

Пациентке был выставлен клинический диагноз «турникетный синдром III и IV пальцев правой стопы».

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, местная терапия, перевязки. Рана зажила вторичным натяжением. Отек, инфильтрация, гиперемия III пальца ликвидировались, в течение недели сформировалась сгибательная контрактура в межфаланговых суставах IV пальца правой стопы с медиальной ротацией дистальной фаланги.



Рис. 1. Рентгенография стопы при госпитализации

В силу семейных обстоятельств родители привезли ребенка на повторную консультацию только через 7 месяцев. Родители и ребенок жалоб не предъявляли. При осмотре диагностированы умеренная сгибательная контрактура IV пальца стопы с медиальной ротацией дистальной фаланги и незначительный отек (рис. 2).



Рис. 2. Стопа через 7 месяцев после лечения

При контрольной рентгенографии наблюдалась положительная динамика, костно-травматических, деструктивных изменений и нарушения соотношения суставных поверхностей выявлено не было, отмечалось укорочение основной фаланги IV пальца (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенография стопы через 7 месяцев

Клиническое наблюдение 2. Девочка (ребенок) С., 10 лет, обратилась в приемное отделение Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова с жалобами на боль и чувство жжения в области клитора. Клинические симптомы стали беспокоить в течение 12 ч. Со слов мамы вечером на нижнем белье был замечен волос, но девочка не стала его убирать. Утром появились боль и отек в области клитора, увеличение клитора, чувство жжения.

Температура тела не повышалась. При осмотре в области клитора имелся невыраженный отек, умеренная гиперемия. Клитор был увеличен, отечен, имел размер $0,5 \times 0,5$ см, округлую форму. У основания клитора была обнаружена выраженная странгуляционная борозда, в которой находился один светлый волос, фиксированный в два витка, без узлообразования. В условиях перевязочной после обработки тканей 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата остроконечным скальпелем волос был рассечен и удален. Ткани признаны жизнеспособными. Наложена антисептическая мазевая повязка с мазью «Левомеколь».

В течение 3 сут проводилась местная терапия, обработка зоны промежности 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата, наложение мазевых повязок с мазью «Левомеколь». На фоне лечения наблюдалась положительная динамика. Болевой синдром был купирован полностью. При осмотре области клитора гиперемия и отек отсутствовали, признаков некроза тканей не было выявлено, клитор приобрел обычный размер. Диагностировано выздоровление.

Результаты и обсуждение

Поздняя диагностика турникетного синдрома в клиническом случае 6-месячного ребенка привела к деформации и сгибательной контрактуре пальца. Позднюю верификацию данного синдрома можно объяснить схожестью клинических симптомов с пиодермией, а также сопутствующей невро-

логической патологией, при которой снижена болевая чувствительность и затруднен контакт с ребенком. Определенную роль в постановке ошибочного диагноза и неправильном лечении сыграло незнание врача первичного звена о данном редком заболевании. Во втором клиническом наблюдении своевременная диагностика странгуляции и ее удаление позволили предотвратить осложнения у пациентки.

Поздняя диагностика и несвоевременное лечение ухудшают прогноз заболевания, приводят к развитию осложнений. Ввиду редкости турникетного синдрома при наличии отека, гиперемии врач предполагает воспалительный процесс, различные формы панариция или опухолевое заболевание. При наличии симптомов местного воспаления (гиперемии, отека, странгуляционной борозды) врачу надлежит проводить дифференциальную диагностику воспалительного процесса с турникетным синдромом.

Необходимо применять методы профилактики турникетного синдрома у детей в первый год их жизни. Во-первых, на уровне педиатров и патронажных сестер следует проводить санитарно-просветительскую работу с родителями, объяснять необходимость контроля за одеждой ребенка. После каждой стирки одежду рекомендуется выворачивать, проверять и удалять комки волос, ниток, петли. Перед стиркой нужно вывернуть одежду наизнанку для предотвращения скопления ниток около швов.

Во-вторых, необходимо разъяснять опасность близкого контакта, в том числе и во время сна, родственников с длинными волосами и младенца.

В-третьих, при пеленании ребенка необходим регулярный тщательный осмотр пальцев кистей и стоп, полового члена у мальчиков с целью удаления волос, нитей.

Врачи первичного звена в педиатрической практике при выявлении отека, гиперемии, в особенности синеватого оттенка, кожи пальцев у детей в первый год жизни должны проводить дифференциальную диагностику турникетного синдрома и направлять пациентов на консультацию к хирургу. При обнаружении турникетного синдрома у ребенка необходимо помнить о возможности умышленного причинения вреда маленькому пациенту.

Заключение

При выявлении отека и гиперемии любого участка тела, особенно при наличии следа от сдавления мягких тканей, пациента необходимо всегда направлять на консультацию к детскому хирургу с указанием подозрения на турникетный синдром.

Клиническая настороженность и знание о турникетном синдроме помогут выбрать правильную тактику ведения больного и предотвратить осложнения.

Список литературы

1. Alpert J. J., Filler R., Glasser H. H. Strangulation of an appendage by hair wrapping // N. Engl. J. Med. 1965. Vol. 273. P. 866–867. doi: 10.1056/NEJM196510142731608
2. Biehler J. L., Sieck Ch., Bonner B., Steumky J. H. A survey of health care and child protective services provider knowledge regarding the toe tourniquet syndrome // Child Abuse Negl. 1994. Vol. 18. P. 987–993.
3. Fasano F. J., Harrison R. Foreign body granuloma and synovitis of the finger: a hazard of ring removal by the sawing technique // J. Hand Surg. 1987. Vol. 12. P. 621–623.

4. Press S., Schachner L., Paul P. Clitoris tourniquet syndrome // *Pediatrics*. 1980. Vol. 66. P. 781–782. doi: 10.1542/peds.66.5.781
5. DeWeese J. A., Elkner W. C. Strangulation of the penis with a human hair // *Urol. Cutan. Rev.* 1951. Vol. 55. P. 37–38.
6. Matthews M. G. Autoamputation of infant's finger by knitted mitten: a forgotten hazard // *Br. Med. J.* 1986. Vol. 292. P. 1107. doi: 10.1136/bmj.292.6528.1107
7. Абаев Ю. К. Турникетный синдром у детей // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2012. Т. 171, № 2. С. 105–108.
8. Абаев Ю. К. Странгуляция пальцев стопы у детей раннего возраста // *Здравоохранение (Минск)*. 2014. № 1.
9. Haddad F. S. Penile strangulation by human hair. Report of three cases and review of the literature // *Urol. Int.* 1982. Vol. 37. P. 375–378.
10. Narkewicz R. M. Distal digital occlusion // *Pediatrics*. 1978. Vol. 61. P. 922–923. doi: 10.1542/peds.61.6.922
11. Peckler B., Hsu C. K. Tourniquet syndromes: a review of constricting band removal // *J. Emerg. Med.* 2001. Vol. 20. P. 253–262. doi: 10.1016/S0736-4679(00)00314-0
12. Ganakos J. J., Cocores J. A., Terris A. Ainhum (dactylolysis spontanea): report of bilateral cases and literature review // *J. Am. Pod. Med. Assoc.* 1986. Vol. 76. P. 676–680.
13. Sunil T. M. The hair-thread-tourniquet syndrome: report of unusual presentation of this rare condition // *Hand Surg.* 2001. Vol. 6. P. 231–233.
14. Collins A. G. Hair thread tourniquet syndrome (letter) // *Aus J Dermatol.* 1990. Vol. 31 (2). P. 117–118. doi: 10.1111/j.1440-0960.1990.tb00669.x
15. Monrad R. N., Rytter S. Toe tourniquet syndrome in three month-old infant // *Ugeskr Laeger*. 2011. Vol. 173 (8). P. 587–588.
16. Dr G. Ligature of the penis // *Lancet*. 1832. № 2. P. 136.
17. Farah R., Cerny J. C. Penis tourniquet syndrome and penile amputation // *Urology*. 1973. Vol. 2. P. 310–311. doi: 10.1016/0090-4295(73)90473-1
18. Harris E. J. Acute digital ischemia in infants: the hair-thread tourniquet syndrome // *J. Foot Ankle Surg.* 2002. Vol. 41. P. 112–116.
19. Банников Г. С., Федунина Н. Ю., Павлова Т. С., Вихристюк О. В., Летова А. В., Баженова М. Д. Ведущие механизмы самоповреждающего поведения у подростков: по материалам мониторинга в образовательных организациях // *Консультативная психология и психотерапия*. 2016. Т. 24, № 3. С. 42–68.
20. Barton D. J., Sloan G. M., Nichter L. S., Renisch J. F. Hair-thread tourniquet syndrome // *Pediatrics*. 1988. Vol. 82. P. 925–928.
21. Strahlman R. S. Toe tourniquet syndrome in association with maternal hair loss // *Pediatrics*. 2003. Vol. 111. P. 685–687. doi: 10.1542/peds.111.3.685

References

1. Alpert J.J., Filler R., Glasser H.H. Strangulation of an appendage by hair wrapping. | *N. Engl. J. Med.* 1965;273:866–867. doi: 10.1056/NEJM196510142731608
2. Biehler J.L., Sieck Ch., Bonner B., Steumky J.H. A survey of health care and child protective services provider knowledge regarding the toe tourniquet syndrome. *Child Abuse Negl.* 1994;18:987–993.
3. Fasano F.J., Harrison R. Foreign body granuloma and synovitis of the finger: a hazard of ring removal by the sawing technique. *J. Hand Surg.* 1987;12:621–623.
4. Press S., Schachner L., Paul P. Clitoris tourniquet syndrome. *Pediatrics*. 1980;66:781–782. doi: 10.1542/peds.66.5.781
5. DeWeese J.A., Elkner W.C. Strangulation of the penis with a human hair. *Urol. Cutan. Rev.* 1951;55:37–38.
6. Matthews M.G. Autoamputation of infant's finger by knitted mitten: a forgotten hazard. *Br. Med. J.* 1986;292:1107. doi: 10.1136/bmj.292.6528.1107
7. Abaev Yu.K. Turnstile syndrome in children. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Bulletin of surgery named after I.I. Grekov.* 2012;171(2):105–108. (In Russ.)

8. Abaev Yu.K. Strangulation of the toes in young children. *Zdravo-okhranenie (Minsk) = Healthcare (Minsk)*. 2014;(1). (In Russ.)
9. Haddad F.S. Penile strangulation by human hair. Report of three cases and review of the literature. *Urol. Int.* 1982;37:375–378.
10. Narkewicz R.M. Distal digital occlusion. *Pediatrics*. 1978;61:922–923. doi: 10.1542/peds.61.6.922
11. Peckler B., Hsu C.K. Tourniquet syndromes: a review of constricting band removal. *J. Emerg. Med.* 2001;20:253–262. doi: 10.1016/S0736-4679(00)00314-0
12. Ganakos J.J., Cocores J.A., Terris A. Ainhum (dactylolysis spontanea): report of bilateral cases and literature review. *J. Am. Pod. Med. Assoc.* 1986;76:676–680.
13. Sunil T.M. The hair-thread-tourniquet syndrome: report of unusual presentation of this rare condition. *Hand Surg.* 2001;6:231–233.
14. Collins A.G. Hair thread tourniquet syndrome (letter). *Aus J Dermatol.* 1990;31(2):117–118. doi: 10.1111/j.1440-0960.1990.tb00669.x
15. Monrad R.N., Rytter S. Toe tourniquet syndrome in three month-old infant. *Ugeskr Laeger.* 2011;173(8):587–588.
16. Dr G. Ligature of the penis. *Lancet.* 1832;(2):136.
17. Farah R., Cerny J.C. Penis tourniquet syndrome and penile amputation. *Urology.* 1973;2:310–311. doi: 10.1016/0090-4295(73)90473-1
18. Harris E.J. Acute digital ischemia in infants: the hair-thread tourniquet syndrome. *J. Foot Ankle Surg.* 2002;41:112–116.
19. Bannikov G.S., Fedunina N.Yu., Pavlova T.S., Vikhristyuk O.V., Letova A.V., Bazhenova M.D. Leading mechanisms of self-harmful behavior in adolescents: based on monitoring materials in educational organizations. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling psychology and psychotherapy.* 2016;24(3):42–68. (In Russ.)
20. Barton D.J., Sloan G.M., Nichter L.S., Renisch J.F. Hair-thread tourniquet syndrome. *Pediatrics.* 1988;82:925–928.
21. Strahlman R.S. Toe tourniquet syndrome in association with maternal hair loss. *Pediatrics.* 2003;111:685–687. doi: 10.1542/peds.111.3.685

Информация об авторах / Information about the authors

Елена Владимировна Верченко

старший преподаватель кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40); врач детский хирург, Пензенская областная детская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова (Россия, г. Пенза, ул. Бекешская, 43)

E-mail: ve_elena@list.ru

Elena V. Verchenko

Senior lecturer of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia); pediatric surgeon, Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov (43 Bekeshskaya street, Penza, Russia)

Елена Геннадьевна Феоктистова

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: eyutkina@bk.ru

Elena G. Feoktistova

Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Леонид Иванович Погожев

врач детский хирург, Пензенская областная детская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова (Россия, г. Пенза, ул. Бекешская, 43)

E-mail: pogozhev.60@mail.ru

Leonid I. Pogozhev

Pediatric surgeon, Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov (43 Bekeshskaya street, Penza, Russia)

Татьяна Николаевна Глухова

врач детский хирург, Пензенская областная детская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова (Россия, г. Пенза, ул. Бекешская, 43)

E-mail: gluhovatn1994@yandex.ru

Tat'yana N. Glukhova

Pediatric surgeon, Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov (43 Bekeshskaya street, Penza, Russia)

Зуфьяр Летфуллович Янгуразов

врач детский хирург, Пензенская областная детская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова (Россия, г. Пенза, ул. Бекешская, 43)

E-mail: yangurazov56@mail.ru

Zufyar L. Yangurazov

Pediatric surgeon, Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov (43 Bekeshskaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.07.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 28.08.2023

Принята к публикации / Accepted 19.09.2023

УДК 617-089.844

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-6

Особенности морфологических изменений тканей толстой кишки и передней брюшной стенки после имплантации ксеноперикарда

В. Е. Киселев¹, В. И. Никольский²,
К. И. Сергацкий³, М. Г. Федорова⁴, Е. В. Титова⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

³Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия

¹kiselyov999@mail.ru, ²nvi61@yandex.ru, ³sergatsky@bk.ru,

⁴fedorovamerry@gmail.com, ⁵kineta@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* В настоящее время для проведения профилактики и лечения грыж передней брюшной стенки наряду с синтетическими материалами находят применение биологические имплантаты. *Материалы и методы.* Было проведено морфологическое исследование тканей брюшной стенки и толстой кишки в одном клиническом наблюдении спустя 5 месяцев после превентивной установки ксеноперикардиальной пластины пациенту для профилактики параколотомической грыжи во время экстренной резекции сигмовидной кишки и концевой колостомии. При реконструктивно-восстановительной операции приводящий участок толстой кишки вместе участком апоневроза наружной косой мышцы живота и имплантированным на инициальной операции ксеноперикардом был отправлен на гистологическое исследование. *Результаты.* В зоне имплантации ксеноперикардиальной пластины к апоневрозу наружной косой мышцы живота установлено, что ксеноперикард интегрирован в собственные ткани. При этом отмечено плотное переплетение коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани с волокнами ксеноперикарда. В зоне имплантации к стенке толстой кишки обнаружено, что ксеноперикард встраивается в структуру органа, а его волокна находятся в толще кишечной стенки. *Выводы.* Проведенное исследование позволяет утверждать, что расположение биологического протеза непосредственно у стенки полого органа безопасно и не сопровождается какими-либо осложнениями.

Ключевые слова: парастомальная грыжа, вентральная грыжа, ксеноперикард, биологический протез, отдаленные результаты

Для цитирования: Киселев В. Е., Никольский В. И., Сергацкий К. И., Федорова М. Г., Титова Е. В. Особенности морфологических изменений тканей толстой кишки и передней брюшной стенки после имплантации ксеноперикарда // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 53–64. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-6

Features of morphological changes in the colon and anterior abdominal wall tissues after xenopericardium implantation

V.E. Kiselev¹, V.I. Nikol'skiy²,
K.I. Sergatskiy³, M.G. Fedorova⁴, E.V. Titova⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

³Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

¹kiselyov999@mail.ru, ²nvi61@yandex.ru, ³sergatsky@bk.ru,

⁴fedorovamerry@gmail.com, ⁵kineta@yandex.ru

© Киселев В. Е., Никольский В. И., Сергацкий К. И., Федорова М. Г., Титова Е. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* Currently, in order to perform the prevention and treatment of hernias of the anterior abdominal wall, along with the use of synthetic materials, biological implants are used. *Materials and research methods.* We had the opportunity to conduct a morphological study of the tissues of the abdominal wall and colon in one clinical observation 5 months after the preventive installation of a xenopericardial plate in a patient to prevent paracolostomy hernia during an emergency colostomy. During the reconstructive operation, the leading section of the large intestine together with the aponeurosis site of the external oblique muscle of the abdomen and the xenopericardium implanted during the initial operation were sent for histological examination. *Results.* In the zone of implantation of the xenopericardial plate to the aponeurosis of the external oblique muscle of the abdomen, it was found that the xenopericardium is integrated into its own tissues. At the same time, a dense interweaving of collagen and elastic fibers of the connective tissue with xenopericardial fibers was noted. In the zone of implantation to the wall of the colon, it was found that the xenopericardium is embedded in the structure of the organ, and its fibers are located in the thickness of the intestinal wall. *Conclusions.* The study allows us to state that the location of the biological prosthesis directly at the wall of the hollow organ is safe and is not accompanied by any complications.

Keywords: parastomal hernia, ventral hernia, xenopericardium, biological prosthesis, long-term results

For citation: Kiselev V.E., Nikol'skiy V.I., Sergatskiy K.I., Fedorova M.G., Titova E.V. Features of morphological changes in the colon and anterior abdominal wall tissues after xenopericardium implantation. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):53–64. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-6

Введение

В настоящее время с целью проведения профилактики и лечения грыж передней брюшной стенки наряду с синтетическими материалами используются биологические имплантаты [1–6].

Наиболее объективным способом исследования особенностей интеграции имплантата, несомненно, является изучение морфологической картины его взаимодействия с тканями человека в отдаленные сроки после перенесенной операции. Однако подобное исследование осуществимо только в случае возникновения по истечении определенного временного срока необходимости повторного оперативного вмешательства по тому или иному поводу.

Нам представилась возможность провести морфологическое исследование тканей брюшной стенки и толстой кишки в одном клиническом наблюдении спустя 5 месяцев после превентивной установки ксеноперикардальной пластины пациенту для профилактики параколостомической грыжи. Приводим этот клинический случай.

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 59 лет. Поступил в третье хирургическое отделение Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко 21.10.2021 в экстренном порядке. Жалобы при поступлении: боли в животе режущего характера, вздутие живота, задержка стула, отхождения газов, сухость во рту. *Анамнез заболевания:* со слов пациента заболел 20.10.2021 в 3.00, когда появились жалобы на вздутие живота, задержку стула и отхождения газов. Со временем вздутие живота нарастало, появились боли режущего и распираю-

щего характера в животе. Состояние с течением времени не улучшалось, в связи с чем вызвал бригаду скорой медицинской помощи, был доставлен в приемное отделение, обследован, госпитализирован. При осмотре установлено следующее: живот округлой формы, вздут, в дыхании участвует, при пальпации болезненный в мезогастрии. Перкуторно над всей поверхностью живота – тимпанит. Перитонеальные знаки, симптом Склярова – отрицательные. В общем анализе крови обращал на себя внимание лейкоцитоз ($19,6 \times 10^9/\text{л}$). При обзорной рентгенографии органов брюшной полости: арки в верхних отделах брюшной полости с диаметром кишок до 170 мм. С учетом клинико-лабораторных и рентгенологических признаков острой кишечной непроходимости, а также отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии пациент оперирован в экстренном порядке.

В качестве обезболивания использовался комбинированный эндотрахеальный наркоз. Выполнена лапаротомия. При осмотре в брюшной полости наблюдается скудный серозный выпот. Определяется баллонообразно расширенная, гипермобильная сигмовидная кишка. Отмечается заворот кишки на 270° по часовой стрелке. Серозная оболочка кишки в дискредитированном участке – темно-вишнево-черного цвета (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид оперативного вмешательства во время лапаротомии

Выполнена резекция сигмовидной ободочной кишки. Отводящая культя погружена в обвивной и кيسетные швы, в брюшную полость. В гипогастрии слева сформировано окно для колостомы. От края данного окна в латерально-каудальном направлении выполнен вертикальный разрез кожи длиной около 5 см, обнажен апоневроз наружной косой мышцы живота. Ксеноперикардальная пластина подшита к стенке кишки двумя рядами

швов шероховатой стороной, обращенной к стенке кишки (рис. 2). Использован ксеноперикард производства НПО «Мединж» (разрешен для применения в хирургии комиссией Росздравнадзора, регистрационное удостоверение ФСР № 2008/02792). Уточним, что на проведение клинического исследования по имплантации ксеноперикарда было получено разрешение Локального этического комитета при Пензенском государственном университете (выписка из протокола № 4 заседания комитета от 21.12.2018), а пациент Г. перед выполнением операции дал письменное согласие на участие в данном исследовании, о чем есть запись в медицинской документации.



Рис. 2. Подшивание двумя рядами швов ксеноперикардиальной пластины к выводимой в виде концевой колостомы сигмовидной кишке

Сформирована концевая колостома. Далее выполнено подшивание ксеноперикарда гладкой стороной к обнаженному апоневрозу (рис. 3) [7].

Дефект послойно ушит. Выполнено дренирование брюшной полости и послойное ушивание лапаротомной раны. Окончательный вид после оперативного вмешательства представлен на рис. 4.

Послеоперационный диагноз: основной диагноз – заворот сигмовидной ободочной кишки на фоне мегадолихосигмы; осложнение – острая странгуляционная толстокишечная непроходимость.

Уточним, что имплантация ксеноперикардиальной пластины была выполнена превентивно для профилактики возникновения в зоне сформированной колостомы грыжи, так как ее возможное формирование могло значительно осложнить выполнение последующей реконструктивно-восстановительной операции в техническом плане. К тому же в момент осуществления ре-

зекции сигмовидной кишки и колостомии заведомо было неизвестно, будет ли сделана данная операция в будущем.

Послеоперационный период гладкий.

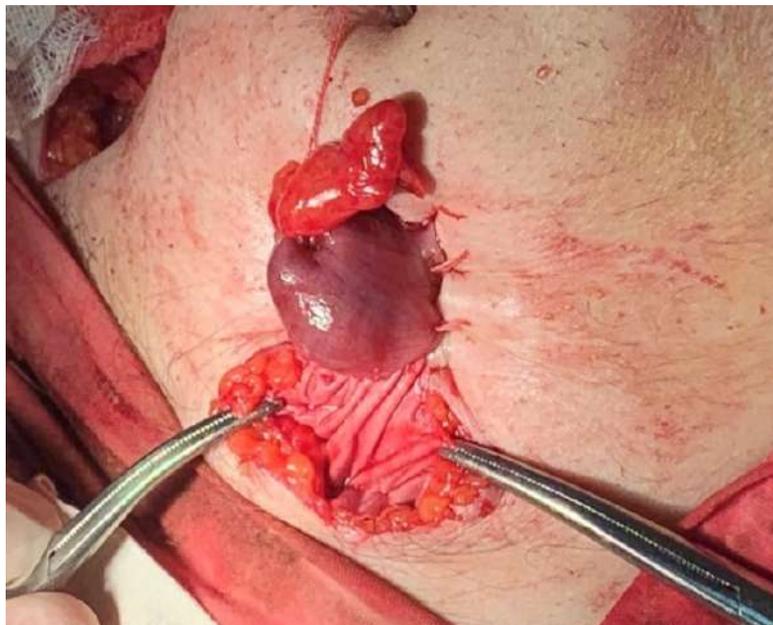


Рис. 3. Законченный вид имплантации ксеноперикардальной пластины после ее подшивания к апоневрозу наружной косой мышцы живота



Рис. 4. Окончательный вид передней брюшной стенки после операции

Результат гистологического исследования. Макроскопическое описание: сигмовидная кишка в виде конгломерата размером $25 \times 24 \times 6$ см, периметр в области расширения – 32 см. У 1-й линии резекции периметр равен 6 см, у 2-й линии резекции – 4,5 см. Брыжейка – короткая и узкая размером $8 \times 4,5$ см; сероза – тусклая, красноватая, в зоне брыжейки – плотноватая, белесоватая. В сосудах тромбы диаметром 0,4 см. Брыжейка на разрезе – красноватая. От 1-й линии резекции на расстоянии 3 см кишка без особенностей, далее вплоть до 22 см (2-я линия резекции) – с тусклой красноватой серозой. При этом слизистая стенки со сглаженными складками, буровато-красная, толщина стенки – 0,3–0,4 см, местами – 0,2 см, в просвете зловонная красноватая жидкость. Изменения у 2-й линии резекции на протяжении 6 см менее выражены.

Микроскопическое описание: в области 1-й и 2-й линий резекции толстой кишки воспалительные и дегенеративные изменения не выявлены. Резецированная измененная толстая кишка – геморрагический инфаркт. Серозная оболочка кишки утолщена, со склерозом и с избыточной васкуляризацией. В области брыжейки замечено следующее: склероз, очаговые кровоизлияния, в артерии – эритроцитарный тромб (без организации).

03.11.2023 сняты швы в области колостомы и срединной операционной раны, пациент был выписан.

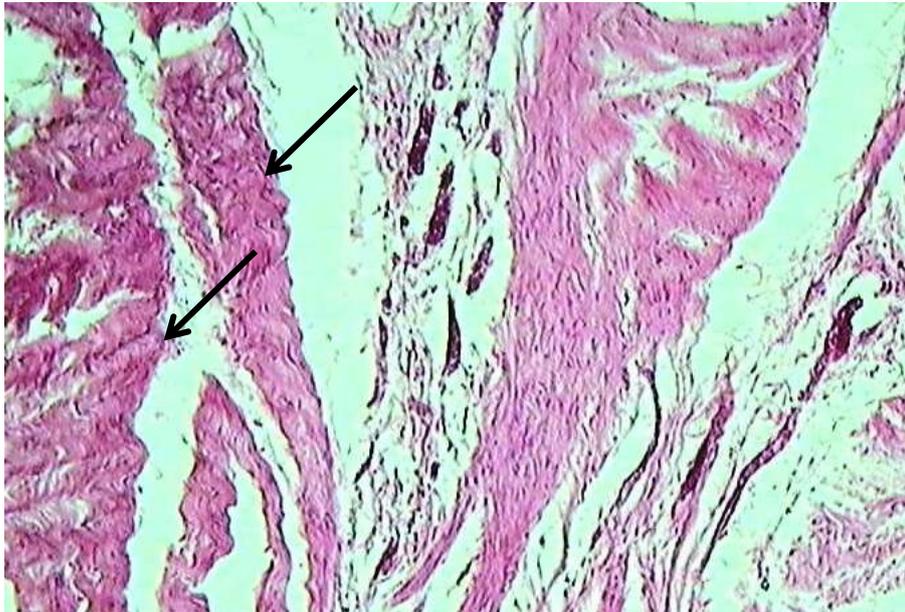
28.03.2022 поступил в колопроктологическое отделение Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко в плановом порядке по направлению областной поликлиники для выполнения реконструктивно-восстановительной операции. Локальный статус при поступлении: живот безболезненный при пальпации; операционный рубец на передней брюшной стенке мягкий; выведенная в левую подвздошную область сигмовидная кишка розовая. Признаков парастомальной грыжи при физикальном осмотре не выявлено. После предоперационной подготовки и дообследования 31.03.2023 пациенту под общей анестезией выполнено внутрибрюшное закрытие колостомы путем лапаротомии и наложения толстокишечного анастомоза конец-в-бок. Приводящий участок толстой кишки длиной около 3 см вместе с участком апоневроза наружной косой мышцы живота и с парастомальной кожей резецирован и отправлен на гистологическое исследование.

Послеоперационный период прошел без особенностей. Дренаж из брюшной полости удален. Функция кишечника восстановлена. После снятия кожных швов 12.04.2022 пациент был выписан с рекомендациями наблюдения у хирурга поликлиники по месту жительства.

Результат гистологического исследования. Подшитый к передней брюшной стенке фрагмент ксеноперикардальной пластины через 5 месяцев после имплантации хорошо интегрирован в собственные ткани. В препарате видно плотное переплетение коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани с волокнами ксеноперикарда. Клетки фибропластического ряда распространены равномерно в поле зрения. Имеются кровеносные сосуды разных уровней. Признаков воспаления, некротических изменений не выявлено (рис. 5).

В стенке ободочной кишки ксеноперикардальный лоскут также встроен в структуру органа, но расположен более компактно. Определяется меньше вросших в пластину собственных коллагеновых и эластических волокон. Снаружи ксеноперикардальные волокна покрыты рыхлой волокнистой соединительной тканью и находятся в толще кишечной стенки. Как и подши-

тый к апоневрозу фрагмент, участок ксеноперикарда окружен сосудами разного калибра. Признаки активного воспаления, некроза, обызвествления не обнаружены (рис. 6).

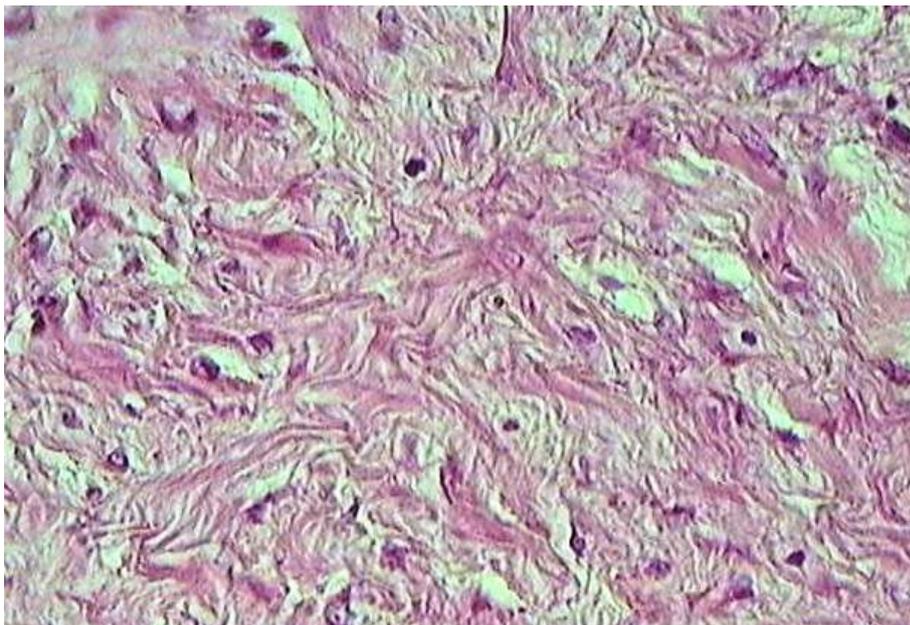


a)



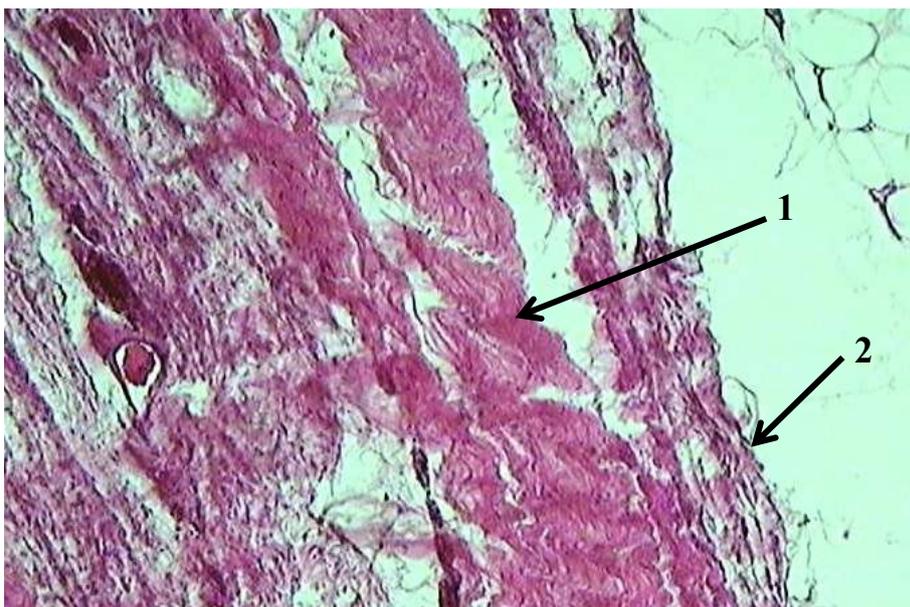
б)

Рис. 5. Микрофотографии интеграции ксеноперикарда в апоневроз наружной косой мышцы живота (окраска гематоксилин-эозином): *a* – волокна ксеноперикарда в структуре апоневроза передней брюшной стенки – указаны стрелками (увеличение $\times 100$); *б* – сосудистое русло в толще передней брюшной стенки в зоне операции – сосуды указаны стрелками (увеличение $\times 100$); *в* – новообразованная соединительная ткань в структуре апоневроза передней брюшной стенки (увеличение $\times 400$)



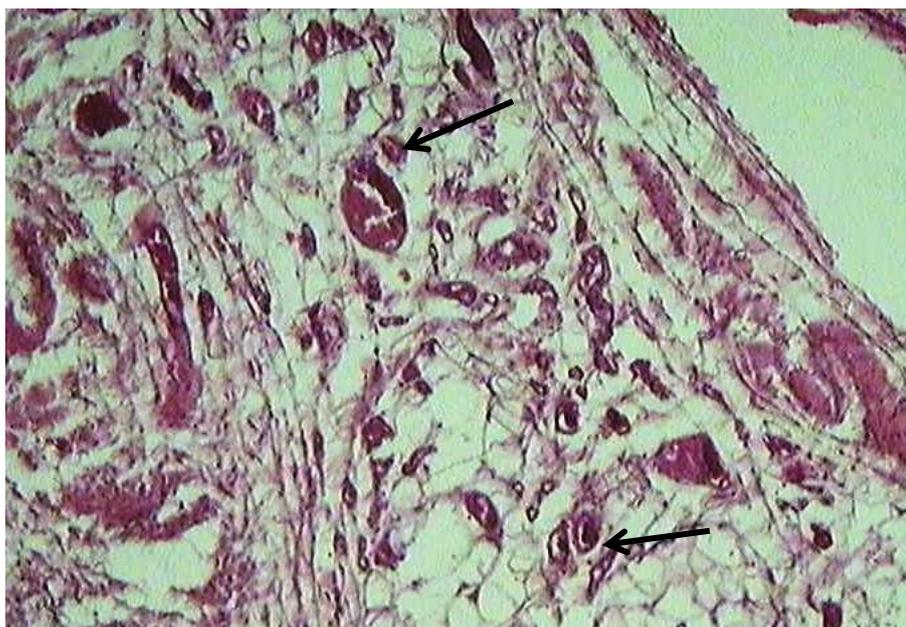
в)

Рис. 5. Окончание

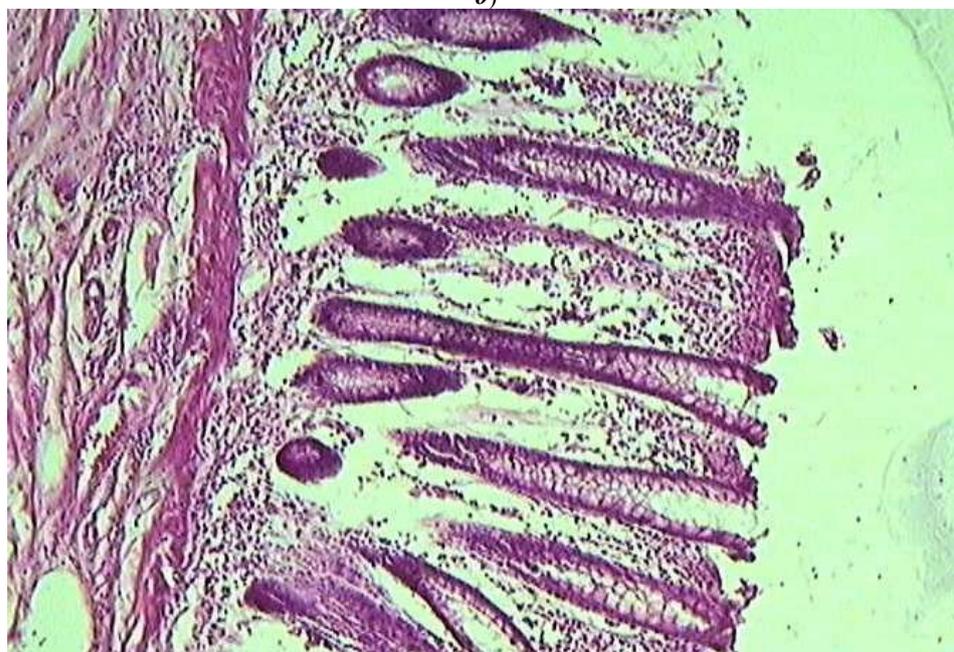


а)

Рис. 6. Микрофотографии интеграции ксеноперикарда в сигмовидную ободочную кишку (окраска гематоксилином-эозином), увеличение $\times 100$: *а* – волокна ксеноперикарда (1) под собственной рыхлой волокнистой соединительной тканью (2) в стенке кишки; *б* – большое количество сосудов микроциркуляторного русла (указано стрелками) в рыхлой волокнистой соединительной ткани, окружающей ксеноперикард; *в* – кишечный эпителий нормального строения в зоне операции на кишечной стенке



б)



в)

Рис. 6. Окончание

Заключение

На основании гистологического исследования в зоне имплантации ксеноперикардиальной пластины к апоневрозу наружной косой мышцы живота спустя 5 месяцев установлено, что ксеноперикард интегрирован в собственные ткани. При этом отмечено плотное переплетение коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани с волокнами ксеноперикарда, что сви-

детельствует об адекватном восстановлении целостности брюшной стенки с его помощью.

В зоне имплантации ксеноперикардальной пластины к стенке толстой кишки со стороны серозной оболочки обнаружено, что ксеноперикард встраивается в структуру органа, а его волокна находятся в толще кишечной стенки.

Проведенное исследование позволяет утверждать, что расположение биологического протеза непосредственно у стенки полого органа безопасно и не сопровождается какими-либо осложнениями. В то же время оно [5] продемонстрировало, что контакт синтетического протеза со стенкой толстой кишки сопровождается ее деструктивными изменениями.

Список литературы

1. Патент 2197818 Российская Федерация, МПК А01N1/00. Способ подготовки биоткани для ксенопротезирования / Бурцев П. Ю., Бурцева Е. В. ; заявитель и патентообладатель Медикон ЛТД. № 2001115659/14 ; заявл. 09.06.2001 ; опубл. 10.02.2003.
2. Кармадонов А. В., Подолужный В. И., Зайков И. Н. Применение модифицированного ксеноперикарда при «ненатяжных» пластиках грыж передней брюшной стенки // Сибирский медицинский журнал. 2008. Т. 23, № 2. С. 28–32.
3. Патент 2400160 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ протезирующей герниопластики срединных вентральных грыж / Никольский В. И., Титова Е. В., Баулин А. В. ; заявитель и патентообладатель Пенз. гос. ун-т. № 2009120963 ; заявл. 06.02.2009 ; опубл. 27.09.2010.
4. Сидельникова А. А., Михеев А. Г. Морфология тканевой реакции в брюшной полости при имплантации различных вариантов насыщения эпоксиобработанного ксеноперикарда // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. doi: 10.17513/spno.2013.1
5. Сергацкий К. И., Никольский В. И., Федорова М. Г., Киселев В. Е., Ивачёв А. С., Захаров А. Д. Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки и толстой кишки при моделировании параколостомической грыжи в различные сроки после операции // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 4. С. 86–99. doi: 10.21685/2072-3032-2021-4-7
6. Mitroshin A., Nikolskiy V., Titova E., Sergatskiy K., Gerasimov A. Method for inguinal hernia treatment with xenopericardium // Arhiv euromedica. 2022. Vol. 12 (1). P. 46–48. doi: 10.35630/2199-885x/2022/12/1.11
7. Патент 2719955 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ пластики параколостомических грыж / Сергацкий К. И., Никольский В. И., Захаров А. Д., Меджлумян А. С., Киселев В. Е. ; заявитель и патентообладатель Пенз. гос. ун-т. № 2019110849 ; заявл. 04.11.2019 ; опубл. 23.04.2020.

References

1. Patent 2197818 Russian Federation, МПК А01N1/00. *Sposob podgotovki biotkani dlya ksenoprotezirovaniya = Method for preparing biological tissue for xenoprosthesis*. Burtsev P.Yu., Burtseva E.V.; applicant and patent holder Medikon LTD. № 2001115659/14; appl. 09.06.2001; publ. 10.02.2003. (In Russ.)
2. Karmadonov A.V., Podoluzhnyy V.I., Zaykov I.N. Using a modified xenopericardium in “tension-free” repairs of hernias of the anterior abdominal wall. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian medical journal*. 2008;23(2):28–32. (In Russ.)
3. Patent 2400160 Russian Federation, МПК А61V 17/00. *Sposob proteziruyushchey ger-nioplastiki sredinnykh ventral'nykh gryzh = Method of prosthetic hernioplasty of median*

- ventral hernias*. Nikol'skiy V.I., Titova E.V., Baulin A.V.; applicant and patent holder Penz. gos. un-t. № 2009120963; appl. 06.02.2009; publ. 27.09.2010. (In Russ.)
4. Sidel'nikova A.A., Mikheev A.G. Morphology of tissue reaction in the abdominal cavity during implantation of various options for saturation of epoxy-treated xenopericardium. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2013;(1). (In Russ.). doi: 10.17513/spno.2013.1
 5. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Fedorova M.G., Kiselev V.E., Ivachev A.S., Zakharov A.D. Morphological changes in anterior abdominal wall and large intestine tissues while modeling paracolostomic hernia in various times after operation. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(4):86–99. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2021-4-7
 6. Mitroshin A., Nikolskiy V., Titova E., Sergatskiy K., Gerasimov A. Method for inguinal hernia treatment with xenopericardium. *Arhiv euromedica*. 2022;12(1):46–48. doi: 10.35630/2199-885x/2022/12/1.11
 7. Patent 2719955 Russian Federation, MPK A61B 17/00. *Sposob plastiki paracolostomicheskikh gryzh = Method of repair of paracolostomy hernias*. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Zakharov A.D., Medzhlumyan A.S., Kiselev V.E.; applicant and patent holder Penz. gos. un-t. № 2019110849; appl. 04.11.2019; publ. 23.04.2020. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Владислав Евгеньевич Киселев

аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kiselyov999@mail.ru

Vladislav E. Kiselev

Postgraduate student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Константин Игоревич Сергацкий

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40);
врач-колопроктолог отделения
колопроктологии, Пензенская областная
клиническая больница имени
Н. Н. Бурденко (Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 28)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Konstantin I. Sergatskiy

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia); coloproctologist
of the department of coloproctology,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N.N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia)

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Mariya G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Екатерина Валерьевна Титова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kineta@yandex.ru

Ekaterina V. Titova

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 10.07.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 28.08.2023

Принята к публикации / Accepted 19.09.2023

УДК 617-089.844

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-7

Изучение динамики оксидативного стресса в условиях раневого процесса при имплантации внеклеточного коллагенового матрикса

В. И. Никольский¹, А. Д. Захаров², А. В. Шабров³,
А. А. Венедиктов⁴, Ю. А. Глумскова⁵

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

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

³Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия

^{4,5}ООО «Кардиоплант», Пенза, Россия

¹nvi61@yandex.ru, ²dart_wood@mail.ru,

³aleksandr_shabrov@rambler.ru, ⁴info@cardioplant.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Вопрос профилактики и лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы является весьма актуальным в настоящий момент. Несмотря на постоянное совершенствование методов, направленных на улучшение результатов лечения гнойно-некротических осложнений у данных пациентов и предотвращения их возникновения, их частота остается на том же уровне. Одним из факторов, влияющих на раневой процесс у пациентов с сахарным диабетом, является наличие оксидативного стресса в области раневого дефекта и в перифокальной зоне. В условиях диабетической ангиопатии эффективность системной фармакотерапии низкая из-за невозможности адекватной доставки лекарственных средств непосредственно в гнойно-некротический очаг, что обуславливает поиск новых методов местного лечения. *Материалы и методы.* Проведено экспериментальное исследование влияния внеклеточного коллагенового матрикса, импрегнированного антиоксидантами на динамику оксидативного стресса в условиях раневого процесса на 36 крысах линии Wistar. В зону созданного дефекта выполнена имплантация внеклеточного коллагенового матрикса, импрегнированного этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Динамику основных показателей в системе прооксиданты-антиоксиданты оценивали на 7, 14 и 30-е сут после имплантации. *Результаты и выводы.* У животных основных групп отмечена положительная динамика в восстановлении баланса в системе перекисного окисления липидов. Таким образом, использование антиоксидантов в составе внеклеточного матрикса и гель-формы позволяет нивелировать явления оксидативного стресса в более короткие сроки.

Ключевые слова: внеклеточный коллагеновый матрикс, антиоксиданты, оксидативный стресс, раневой процесс, сахарный диабет, синдром диабетической стопы

Для цитирования: Никольский В. И., Захаров А. Д., Шабров А. В., Венедиктов А. А., Глумскова Ю. А. Изучение динамики оксидативного стресса в условиях раневого процесса при имплантации внеклеточного коллагенового матрикса // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 65–75. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-7

Studying the oxidative stress dynamics in conditions of wound healing during implantation of an extracellular collagen matrix

V.I. Nikol'skiy¹, A.D. Zakharov², A.V. Shabrov³,
A.A. Venediktov⁴, Yu.A. Glumskova⁵

© Никольский В. И., Захаров А. Д., Шабров А. В., Венедиктов А. А., Глумскова Ю. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia

³Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

^{4,5}Cardioplant LLC, Penza, Russia

¹nvi61@yandex.ru, ²dart_wood@mail.ru,

³aleksandr_shabrov@rambler.ru, ⁴info@cardioplant.ru

Abstract. *Background.* The issue of prevention and treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome is very relevant now. Despite the constant improvement of methods aimed at improving the results of treatment of purulent-necrotic complications in these patients and preventing their occurrence in general, their frequency remains at the same level. One of the factors affecting the wound process in patients with diabetes mellitus is the presence of oxidative stress in the area of the wound defect and in the perifocal zone. In conditions of diabetic angiopathy, the effectiveness of systemic pharmacotherapy is due to the impossibility of adequate delivery of drugs directly to the purulent-necrotic focus, which leads to the search for new methods of local treatment. *Materials and methods.* An experimental study of the effect of extracellular collagen matrix impregnated with antioxidants on the dynamics of oxidative stress in the conditions of wound process on 36 Wistar rats was carried out. An extracellular collagen matrix impregnated with ethylmethylhydroxypyridine succinate was implanted into the area of the created defect. The dynamics of the main indicators in the pro-oxidants-antioxidants system was evaluated on the 7th, 14th and 30th days after implantation. *Results and conclusions.* The animals of the main groups showed positive dynamics in restoring balance in the lipid peroxidation system. Thus, the use of antioxidants as part of the extracellular matrix and gel form makes it possible to neutralize the phenomena of oxidative stress in a shorter time.

Keywords: extracellular collagen matrix, antioxidants, oxidative stress, wound process, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome

For citation: Nikol'skiy V.I., Zakharov A.D., Shabrov A.V., Venediktov A.A., Glumskova Yu.A. Studying the oxidative stress dynamics in conditions of wound healing during implantation of an extracellular collagen matrix. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):65–75. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-7

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в мире неуклонно растет. На сегодня ему подвержено около 9 % взрослого населения планеты. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра больных, обращаемость за медицинской помощью по причине сахарного диабета в течение последних 15 лет увеличилась в 2 раза (с 2 млн в 2000 г. до более 4 млн в 2015 г.) [1]. Опасность данного заболевания заключается в том, что более 59 % пациентов не знают о своем диагнозе, или патологию выявляют слишком поздно. Следовательно, данные пациенты не получают лечения, что приводит к развитию тяжелых сосудистых осложнений и высокому уровню смертности [2, 3].

Данная категория пациентов подвержена высокому риску такого осложнения, как синдром диабетической стопы (СДС). Встречаемость СДС колеблется в диапазоне 20–80 % пациентов, страдающих СД [4]. В основе развития осложнения лежат диабетические ангиопатия, нейропатия и остеоартропатия с образованием трофических язв и их последующим хроническим инфицированием. Кроме того, существует вероятность инфицирования ран,

полученных в результате травматического воздействия, а также послеоперационных ран. Прогрессирование гнойно-некротического процесса довольно часто является причиной ампутации нижних конечностей с дальнейшей пятилетней выживаемостью после операции 30–70 % [5, 6]. Подобные операции непременно заканчиваются инвалидизацией пациента [5, 7].

Лечение СДС требует многофакторного подхода. Обязательными компонентами терапии являются коррекция гликемии, восстановление кровотока в пораженной конечности, разгрузка конечности, а также рациональная антибактериальная и локальная терапия [8].

Одним из компонентов патогенетической терапии гнойно-некротических осложнений СДС является коррекция оксидативного стресса, играющего не последнюю роль в динамике раневого процесса. На фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты гидроксильные радикалы OH^- запускают вторичные свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов мембран клеток как в области раневого дефекта, так и в клетках перифокальной зоны. В результате фаза воспаления удлиняется, и, следовательно, замедляется переход процесса из одной фазы в другую, что в целом тормозит заживление раны [9].

Стоит отметить, что в условиях диабетической ангиопатии эффективность системной медикаментозной терапии может быть заметно снижена за счет невозможности адекватной доставки лекарственных средств непосредственно в гнойно-некротический очаг. В связи с этим обоснован поиск новых методов местного лечения в дополнение к стандартной многокомплексной терапии.

Цель работы – изучение влияния внеклеточного коллагенового матрикса (ВКМ), импрегнированного антиоксидантным препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидол) на динамику оксидативного стресса в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на животных в соответствии с приказом Минздрава СССР от 11.10.1983 и № 267 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Washington D. C., 1996) и требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986), принципами ГОСТ 33044-2014 «Надлежащая лабораторная практика». Экспериментальное исследование выполняли на базе ООО «Центр доклинических исследований», г. Пенза. На проведение эксперимента было получено разрешение локального этического комитета Медицинского института Пензенского государственного университета (протокол № 5 от 28.01.2022).

Для эксперимента были выбраны 36 половозрелых крыс-самцов линии Wistar массой от 200 до 400 г. Последние были разделены на три равные группы по 12 особей в каждой.

Группа 1 являлась контрольной, животным выполняли имплантацию нативного ВКМ без импрегнации какими-либо препаратами. В группе 2 животным укладывали лишь листовую форму ВКМ, импрегнированного антиоксидантами. Животным группы 3 в зону раневого дефекта выполняли ап-

пликацию коллагенового геля из матрикса, импрегнированного антиоксидантом с последующей имплантацией поверх геля листовой формы нативного ВКМ.

На первом этапе эксперимента проводили моделирование раневого дефекта с последующей имплантацией ВКМ. Под общей анестезией выполняли продольный разрез длиной 2 см по срединной линии спины крысы, далее выделяли подкожный карман до 2×2 см, в который устанавливали ВКМ. Фиксацию матрикса к окружающим тканям не проводили. Далее раневой дефект закрывали узловыми кожными швами и накладывали асептическую повязку. Для устранения побочных эффектов наркоза и пробуждения крысам вводили 10 % раствор кофеина бензоата внутримышечно в дозировке 1 мл. В течение 30 мин после окончания вмешательства контролировали состояние животных до выхода из наркоза.

В послеоперационном периоде проводили динамическое наблюдение за состоянием послеоперационных ран и оценку двигательной активности. Связанных с наркозом осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено.

У экспериментальных животных основных и контрольной групп выполняли забор крови до имплантации ВКМ, а также на 7, 14, 30-е сут после имплантации с последующим центрифугированием на аппарате ELM1 CM-70 при 1000 об/мин в течение 3 мин. Полученные образцы сыворотки крови замораживали при температуре -20 °С.

Из эксперимента животных выводили путем передозировки средств для анестезии через 7, 14 и 30 сут после операции в соответствии с Конвенцией по защите животных, принятой Советом Европы в 1986 г.

На следующем этапе эксперимента проводили биохимическое исследование собранных образцов сыворотки крови животных с оценкой следующих параметров:

- уровня диеновых конъюгатов (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК);
- уровня каталазы;
- уровня церулоплазмينا (ЦП);
- уровня супероксиддисмутазы (СОД).

Все полученные пробы фотометрировали на спектрофотометре СФ-103.

Для определения ДК и ТК к 0,2 мл плазмы крови животных добавляли 2 мл гептан-изопропанольной смеси в соотношении 1:1, после чего смесь встряхивали в течение 5 мин. Далее гептан-изопропанольные фракции переносили в чистые пробирки и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. На следующем этапе 0,5 мл верхней гептановой и нижней изопропанольной смеси переносили в чистые пробирки и добавляли 2 мл 96 % раствора этанола [3].

Уровень каталазы определяли посредством реакции полученной сыворотки крови с 0,03 % раствором перекиси водорода. В холостую пробу добавляли дистиллированную воду вместо сыворотки крови. Остановку реакции осуществляли добавлением к полученному раствору 1 мл 4 % молибдата аммония. Интенсивность окраски измеряли на длине волны 410 нм против контроля на реактивы (2 мл воды, 0,1 мл исследуемой жидкости, 1 мл молибдата аммония). Активность каталазы рассчитывали по формуле

$$E = (\text{Ахол.пр} - \text{Аоп.пр}) / v \cdot t \cdot k,$$

где Ахол.пр, Аоп.пр – активность холостой и опытной проб соответственно; $k - 22,2 \cdot 10^3 \text{ мм}^{-1} \text{ см}^{-1}$; t – время (600 с); v – объем исследуемой жидкости (0,1 мл) [3].

Активность СОД определяли по ингибированию скорости восстановления тетразолия нитросинего в неэнзиматической системе феназинметасульфата и НАД-Н. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимого для 50 % ингибирования восстановления тетразолия нитросинего [3].

Уровень ЦП определяли методом, основанным на окислении р-фенилендиамина при участии данного фермента. Ферментативную реакцию останавливали добавлением фторида натрия. По оптической плотности образующихся продуктов судили о концентрации церулоплазмينا [10].

Для обработки полученных результатов использовали статистические пакеты «BioStat 2021», версия 7. Достоверность различий между группами проверяли с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова. Различия были достоверны при 95 % пороге вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Через 7 сут после имплантации в группе 1 отмечено уменьшение активности СОД, что свидетельствовало об инактивации фермента при процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 активность СОД в сравнении с показателями до имплантации ВКМ практически не изменилась ($p > 0,05$), что говорило о низком расходе фермента в присутствии антиоксидантов, импрегнированных в ВКМ.

Через 14 сут после имплантации во всех группах зафиксирована минимальная активность СОД, которая объясняется невозможностью восстановления фермента в необходимой концентрации. Полученный результат свидетельствовал о прогрессировании процессов ПОЛ. В группе 1 отмечалась самая низкая концентрация СОД (минимальное значение – 0,12 УЕ/мг белка) ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 показатели СОД в этот период статистически не отличались ($p > 0,05$).

Через 30 сут после имплантации во всех группах отмечали восстановление активности СОД до значений, зафиксированных до стрессового воздействия. В группах 2 и 3 активность фермента статистически не отличалась, однако была выше, чем в группе 1 в данном периоде ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более высоких темпах восстановления баланса в системе антиоксиданты-прооксиданты. Динамика активности СОД представлена на рис. 1.

При исследовании ЦП отмечено повышение концентрации во всех трех группах через 7 сут после имплантации как за счет активизации механизмов воспалительного ответа, так и активизации окислительных процессов. Статистической разницы между значениями в группах не выявлено ($p > 0,05$).

Через 14 сут после имплантации во всех группах зафиксировано снижение уровня фермента по сравнению с предыдущим периодом, что свидетельствовало об уменьшении воспалительной реакции и постепенном восстановлении окислительно-восстановительного баланса. Максимальное значе-

ние ЦП отмечено в группе 1 (386 мг/л), минимальное – в группе 3 (317,625 мг/л). При сравнении показателей в группах выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$).

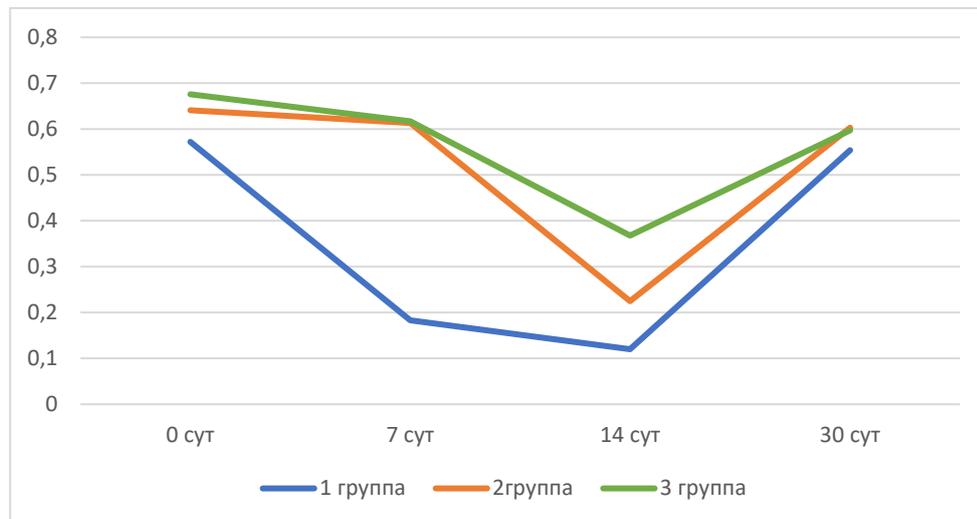


Рис. 1. Активность супероксиддисмутазы до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

При дальнейшем исследовании отмечено продолжение окислительных процессов в группе 1 на 30-е сут после имплантации, так как показатель ЦП в данной группе оставался максимальным в сравнении с остальными. В группе 3 активность фермента была минимальной ($p < 0,05$), что говорит о восстановлении баланса в системе ПОЛ. В группе 2 уровень ЦП выше на 15,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой 3 (рис. 2).

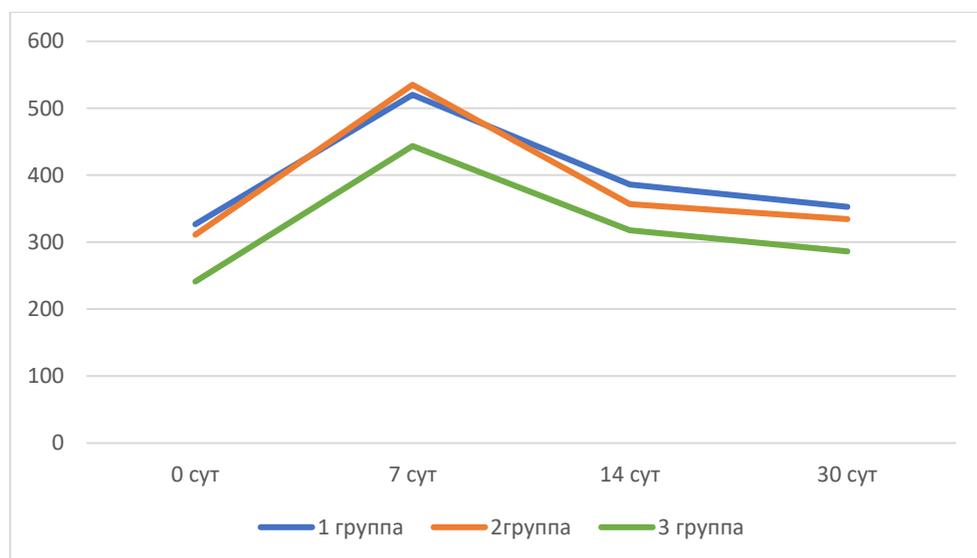


Рис. 2. Активность церулоплазмينا до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

При исследовании каталазы через 7 сут во всех группах было зафиксировано повышение концентрации фермента как следствие активизации процессов воспалительного ответа и ПОЛ. Максимальный показатель каталазы отмечали в группе 1 ($p < 0,05$), что говорит о наибольшей выраженности воспалительных изменений и реакций ПОЛ при имплантации ВКМ без импрегнации антиоксидантами. В то же время в группах 2 и 3 при сравнении показателей не выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

К 14-м сут в группе 1 было отмечено повышение уровня каталазы, что свидетельствовало о продолжающейся воспалительной реакции и преобладании окислительных процессов над восстановительными. В группах 2 и 3 наблюдали снижение активности фермента, причем значение в группе 3 было на 35 % ниже в сравнении с группой 2 ($p < 0,05$).

На 30-е сут отмечено снижение активности каталазы в группе 1, однако концентрация осталась высокой в сравнении с другими группами за счет сохранения воспалительной реакции и прогрессирования ПОЛ ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 активность была минимальной (рис. 3), что также свидетельствует о достижении баланса в системе ПОЛ, при этом статистически значимого различия значений при сравнительном исследовании данных групп не выявлено ($p > 0,05$).

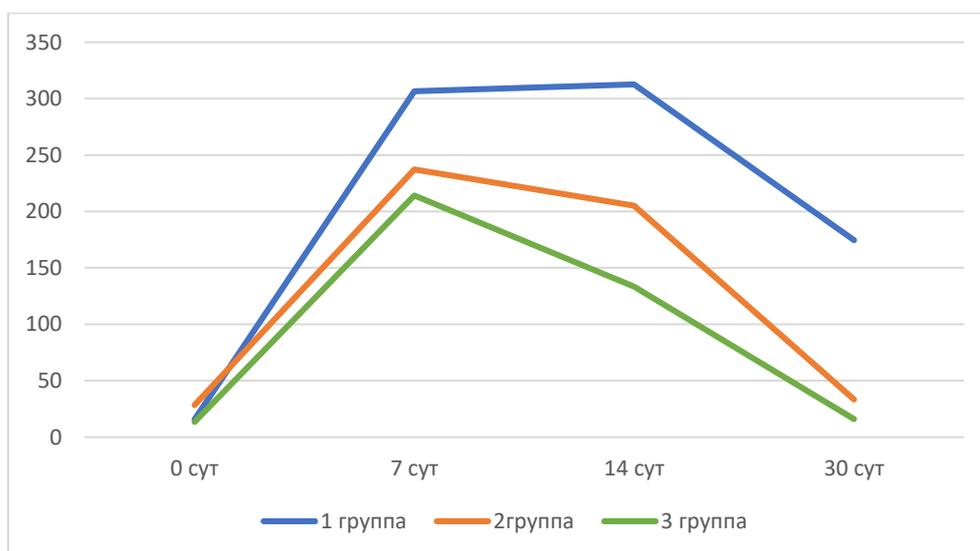


Рис. 3. Активность каталазы до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

При исследовании диеновых и триеновых конъюгатов на 7-е сут во всех группах зафиксировано повышение активности ферментов, что связано с активизацией процессов ПОЛ. Показатели в разных группах колебались в диапазоне 1,91–2,28 УЕ/мл ($p > 0,05$).

Через 14 сут после имплантации в группах 2 и 3 отмечали снижение концентрации ДК и ТК, статистически значимой разницы при сравнении показателей данных групп не выявлено ($p > 0,05$). Максимальную активность фермента наблюдали в группе 1 ($p < 0,05$).

На 30-е сут в группе 1 сохранялись высокие уровни ДК и ТК, что обусловлено продолжающимися окислительными процессами ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 отмечено снижение активности ферментов до значений, предшествующих стрессовому воздействию (рис. 4, 5), причем в группе 3 показатели ДК и ТК были ниже на 56,7 и 55,3 % соответственно ($p < 0,05$).

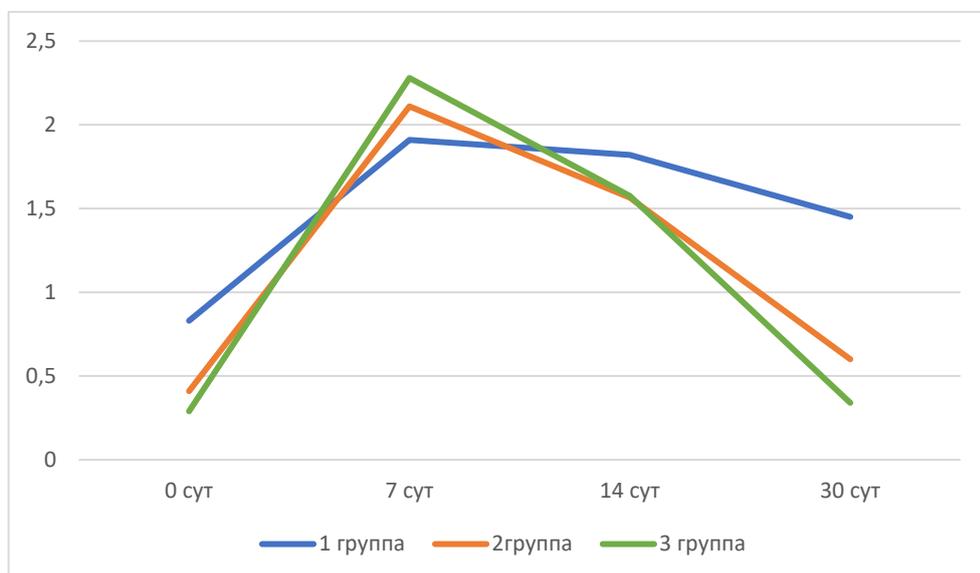


Рис. 4. Концентрация диеновых конъюгатов до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

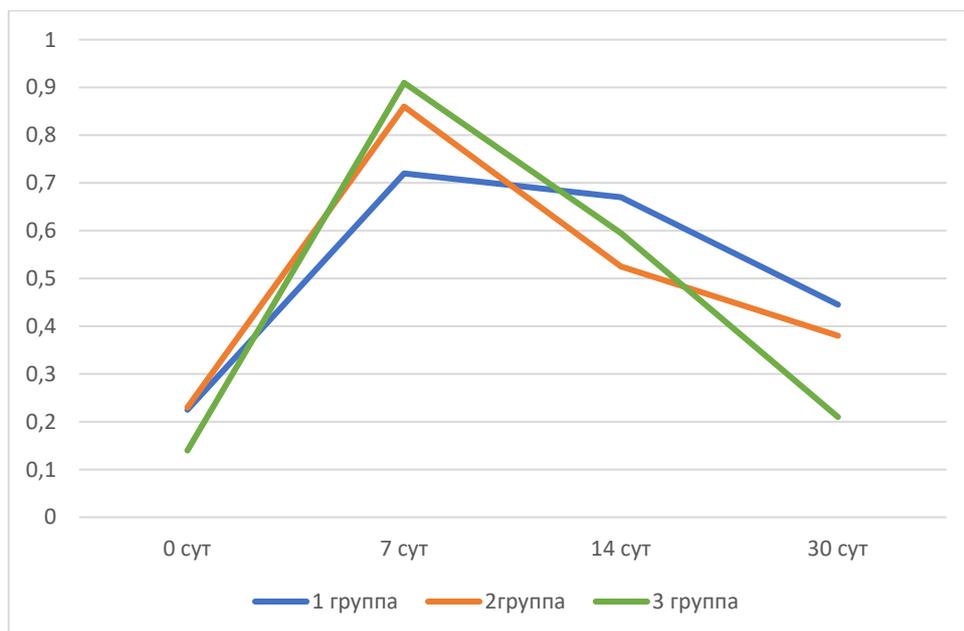


Рис. 5. Концентрация триеновых конъюгатов до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

Заключение

Выявлена положительная динамика в восстановлении баланса системы ПОЛ во всех исследуемых группах к 30-м сут исследования. Отмечено восстановление активности ферментов до значений, зафиксированных до стрессового воздействия.

Использование этилметилгидроксипиридина сукцината в составе матрикса и гель-формы позволяет ускорить восстановление баланса в системе ПОЛ, нивелировать явления оксидативного стресса. Так, активность ЦП и каталазы на 14-е сут исследования в группах 2 и 3 ниже, чем в группе 1, активность СОД выше, концентрация ДК и ТК в группах, которым выполнена имплантация ВКМ, импрегнированного антиоксидантами, значительно ниже, чем при имплантации нативного ВКМ. Активность СОД на 7-е сут исследования оказалась ниже в группе 1.

При использовании коллагенового геля из матрикса отмечена более выраженная положительная динамика. Значения ЦП, ДК и ТК на 14-е и 30-е сут были ниже, чем у группы животных, которым выполняли имплантацию листовой формы ВКМ, импрегнированной антиоксидантами, что обусловило более быстрое восстановление в системе прооксиданты-антиоксиданты и, таким образом, способствовало купированию оксидативного стресса.

Список литературы

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. [и др.]. Результаты реализации программы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // Сахарный диабет. 2013. Т. 16, № 2S. С. 1–48. doi: 10.14341/2072-0351-3879
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 5–23. doi: 10.14341/dm201535-22
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7 ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2015.
4. Корейба К. А., Минабутдинов А. Р. Предложения по применению классификаций при диагностике синдрома диабетической стопы в практике хирурга // Практическая медицина. 2016. № 1 (93). С. 123–125. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predlozheniya-po-primeneniyu-klassifikatsiy-pri-diagnostike-sindroma-diabeticheskoy-stopu-v-praktike-hirurga> (дата обращения: 05.03.2023).
5. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты // Терапевтический архив. 2016. № 88 (10). С. 4–8.
6. Wukich D. K. [et al.]. Comparison of Transtibial Amputations in Diabetic Patients With and Without End-Stage Renal Disease // Foot Ankle Int. 2017. Vol. 1. P. 107–110.
7. Ступин В. А., Силина Е. В., Горский В. А. [и др.]. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2018. № 6. С. 91–100.
8. Токмакова А. Ю., Доронина Л. П., Страхова Г. Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения // Сахарный диабет. 2010. № 4. С. 63–68.
9. Олифирова О. С., Козка А. А. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-некротических ран // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 2. С. 21–23.
10. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. 2-е изд., перераб. и доп. Минск : Беларусь, 1982. 366 с.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I. et al. Results of the implementation of the “Diabetes Mellitus” program of the federal target program “Prevention and Control of

- Socially Significant Diseases 2007–2012”. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2013;16(2S):1–48. (In Russ.). doi: 10.14341/2072-0351-3879
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status in 2014 and development prospects. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2015;18(3):5–23. (In Russ.). doi: 10.14341/dm201535-22
 3. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7 ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
 4. Koreyba K.A., Minabutdinov A.R. Proposals for the use of classification in the diagnosis of diabetic foot syndrome in surgical practice. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2016;(1):123–125. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/predlozheniya-po-primeneniyu-klassifikatsiy-pri-diagnostike-sindroma-diabeticheskoy-stopuy-v-praktike-hirurgu> (accessed 05.03.2023).
 5. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: arguments and facts. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;(88):4–8. (In Russ.)
 6. Wukich D. K. et al. Comparison of Transtibial Amputations in Diabetic Patients with and without End-Stage Renal Disease. *Foot Ankle Int*. 2017;1:107–110.
 7. Stupin V.A., Silina E.V., Gorskiy V.A. et al. Efficacy and safety of local application of collagen biomaterial in the complex treatment of diabetic foot syndrome (results of a multicenter randomized clinical trial). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2018;(6):91–100. (In Russ.)
 8. Tokmakova A.Yu., Doronina L.P., Strakhova G.Yu. Chronic wounds and diabetes mellitus: modern concept and prospects for conservative treatment. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2010;(4):63–68. (In Russ.)
 9. Olifirova O.S., Kozka A.A. Antioxidants in the complex treatment of purulent-necrotic wounds. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2015;(2):21–23. (In Russ.)
 10. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po klinicheskoy khimii. 2-e izd., pererab. i dop. = Handbook of Clinical Chemistry. The 2nd edition, revised and supplemented.* Minsk: Belarus', 1982:366. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Артём Дмитриевич Захаров

ассистент кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40); врач-хирург
отделения гнойной хирургии,
клиническая больница № 6
имени Г. А. Захарьина (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 7)

E-mail: dart_wood@mail.ru

Artem D. Zakharov

Assistant of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia);
surgeon of the department of purulent
surgery, Clinical Hospital No. 6 named
after G.A. Zakharyin (7 Stasova
street, Penza, Russia)

Александр Валерьевич Шабров

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40); врач-хирург,
Пензенская областная клиническая
больница имени Н. Н. Бурденко (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28)

E-mail: aleksandr_shabrov@rambler.ru

Aleksandr V. Shabrov

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia); surgeon, Penza Regional
Clinical Hospital named after
N.N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia)

Алексей Александрович Венедиктов

кандидат биологических наук,
исполнительный директор
ООО «Кардиоплант» (Россия, г. Пенза,
ул. Центральная, 1В)

E-mail: info@cardioplant.ru

Aleksey A. Venediktov

Candidate of biological sciences,
executive director of Cardioplant LLC
(1V Tsentralnaya street, Penza, Russia)

Юлия Александровна Глумскова

старший инженер-исследователь,
заведующий исследовательской
лабораторией, ООО «Кардиоплант»
(Россия, г. Пенза, ул. Центральная, 1В)

E-mail: info@cardioplant.ru

Yuliya A. Glumskova

Senior research engineer, head
of the research laboratory, Cardioplant LLC
(1V Tsentralnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 05.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 25.08.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023

УДК 616.61-002.151-06.003.215-07-08(470.51-25)

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-8

Особенности диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной гематомой почки

С. Н. Стяжкина¹, Р. Р. Шаймухаметов², И. И. Гайнетдинова³, Ю. С. Бажина⁴

^{1,2,3,4}Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

¹sstazkina064@gmail.com, ²bfecokenjob@mail.ru,

³gaynetdinovainna@mail.ru, ⁴bazhina.y4@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Уникальность клинического случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной гематомой почки, обусловлена нетипичностью симптомокомплекса заболевания. Описание такого же клинического случая в литературе не было обнаружено. Ограниченность информации, связанная с низкой встречаемостью подобного клинического течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, ставит практикующих специалистов перед трудностями в диагностике и лечении. *Материалы и методы.* Изучены амбулаторная карта, данные лабораторных и инструментальных исследований. *Результаты.* Данное наблюдение подтверждает правильность выжидательной тактики как основу успешной терапии для пациента. *Выводы.* Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений, способствует достижению благоприятного результата, а иммунотерапия является перспективным методом в лечении вирусных заболеваний, в частности, геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, подкапсульная гематома почки, ронколейкин, хирургия, клинический случай

Для цитирования: Стяжкина С. Н., Шаймухаметов Р. Р., Гайнетдинова И. И., Бажина Ю. С. Особенности диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной гематомой почки // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 76–82. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-8

Features of diagnosis and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by renal hematoma

S.N. Styazhkina¹, R.R. Shaymukhametov², I.I. Gaynetdinova³, Yu.S. Bazhina⁴

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

¹sstazkina064@gmail.com, ²bfecokenjob@mail.ru,

³gaynetdinovainna@mail.ru, ⁴bazhina.y4@mail.ru

Abstract. *Background.* The uniqueness of this clinical case is due to the atypical symptom complex of the disease. A description of the same clinical case was not found in the literature, however, taking into account the fact that hemorrhagic fever with renal syndrome, like most other nosologies, is characterized by a polymorphism of clinical manifestations, the authors consider it necessary to describe this clinical case to the circle of specialists. Limited information due to the low incidence of this clinical course of hemorrhagic fever with renal syndrome puts practitioners in front of the difficulties of diagnosis and treatment.

© Стяжкина С. Н., Шаймухаметов Р. Р., Гайнетдинова И. И., Бажина Ю. С., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Materials and methods. The outpatient card, data of laboratory and instrumental studies were studied. *Results.* This observation confirms the correctness of expectant management as the basis for successful therapy for the patient. *Conclusions.* The data obtained indicate that the appointment of therapy aimed at correcting metabolic disorders contributes to the achievement of a favorable result, and immunotherapy is a promising method in the treatment of viral diseases, in particular, hemorrhagic fever with renal syndrome.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, subcapsular hematoma of the kidney, roncoleukin, surgery, clinical case

For citation: Styazhkina S.N., Shaymukhametov R.R., Gaynetdinova I.I., Bazhina Yu.S. Features of diagnosis and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by renal hematoma. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):76–82. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-8

Введение

Несмотря на увеличение числа публикаций, посвященных особенностям дифференциальной диагностики и этиопатогенетического лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), количество успешно проведенных терапий остается далеким от оптимального. Связано это, в первую очередь, с несвоевременной постановкой правильного диагноза.

Заболеваемость ГЛПС характеризуется выраженной летне-осенней сезонностью, что обусловлено активизацией связи человека с дикой природой. ГЛПС распространена по всему миру [1, 2]. В Приволжском федеральном округе регистрируется 85,5 % от всех случаев ГЛПС в Российской Федерации. Удмуртская Республика находится на первом месте среди субъектов РФ по заболеваемости ГЛПС и является одним из самых крупных природных очагов [3, 4].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом представляет собой острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, расстройствами гемодинамики и поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [5].

Материалы и методы исследования

Клинический случай. Мужчина в возрасте 31 года экстренно доставлен в стационар 01.10.2022 бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на повышение температуры тела до 40 °С, тянущие боли в поясничной области (с обеих сторон), общую слабость, снижение объема мочи за сутки, сухость во рту, снижение аппетита, появление отеков на лице. В приемном покое осмотрен, обследован. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) – отек паренхимы и увеличение размеров обеих почек, подкапсулярная гематома правой почки, выпот в брюшной полости, гидроторакс до 50 мл (справа). По данным лабораторных исследований: креатинин 216 мкмоль/л, мочевина 20,1 ммоль/л, К 2,89 ммоль/л, Na 123 ммоль/л, Cl 90,5 ммоль/л.

Данные анамнеза: болен 10 дней, в течение которых поднялась температура тела до 40 °С, появились тянущие боли в поясничной области (с обеих сторон), общая слабость с головными болями. Самостоятельно принимал парацетамол с временным эффектом. Затем появилась сыпь на кистях и предплечьях, снизился объем суточной мочи, через 5–6 дней мочи не было в те-

ние двух суток, присоединилась рвота, боли в поясничной области усилились, температура сохранялась до 40 °С. Вызвал терапевта, была назначена противовирусная терапия без эффекта. На 7-й день появилась моча в малых количествах (со слов примерно 100 мл). Ввиду отсутствия положительной динамики лечения и нарастания болей в поясничной области вызвал бригаду скорой медицинской помощи.

Анамнез жизни: простудные заболевания (ВИЧ, гепатиты, туберкулез, венерические заболевания и сахарный диабет отрицает). Перенесенные оперативные вмешательства – аппендэктомия. Переливаний крови не было.

Общий осмотр: состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы бледные, чистые. Пастозность лица, нижних конечностей. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук легочный. Частота дыхательных движений 16 уд/мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, артериальное давление 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 112 уд/мин. Живот мягкий, болезненный в проекции почек. Симптом сотрясения не проводился. Печень на 0,5 см выступает из-под края реберной дуги, безболезненная. Перистальтика выслушивается. Диурез снижен.

Диагноз при поступлении: острое повреждение почек III стадии, осложненное подкапсульной гематомой правой почки.

Был назначен следующий план ведения пациента: строгий постельный режим, контроль диуреза, инфузионная терапия с учетом объема диуреза (+500 мл), антибактериальная, противовоспалительная, гемостатическая терапия; контроль К, Cl, Na, креатинина, мочевины; контрольные УЗИ; определение уровня Ханта IgM и IgG.

При поступлении отмечается:

– по данным лабораторных исследований: в крови лейкоцитоз до $18,9 \cdot 10^9/\text{л}$, эритропения до $3,96 \cdot 10^{12}/\text{л}$ при относительно нормальном уровне гемоглобина (120 г/л), повышение уровня печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 72,4 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 370,4 ЕД/л), фибриногена (6,28 г/л); снижение относительной плотности мочи до 1010, рН мочи 6,5.

– по данным УЗИ выявлены признаки увеличения размеров обеих почек (правой до $14,2 \times 6,6$ см, левой – до $14,2 \times 6,7$ см), утолщение паренхимы (до 2,7–2,8 см с обеих сторон) и ограничение подвижности обеих почек, чашечно-лоханочные системы не расширены. В паранефрии слева отмечается выпот толщиной приблизительно 2–3 мм, жидкость в забрюшинном пространстве толщиной 11–14 мм, а также подкапсульная гематома справа размером $113 \times 64 \times 44$ мм, объемом приблизительно 180 мл. В брюшной полости следы жидкости, мочевого пузыря без особенностей.

Данному пациенту был назначен следующий план лечения:

1. Раствор Рингера 1000 мл внутривенно медленно в течение 5 дней 1 раз в день.

2. Транексам 1,0 внутривенно в течение 6 дней 1 раз в день.

3. Раствор преднизолона 30 мг внутривенно в течение 7 дней 1 раз в день.

4. Раствор фуросемида 30 мг внутривенно 1 раз в день в течение 7 дней.

5. В качестве антибактериального препарата был выбран цефтриаксон 2,0 ЕД 1 раз в день внутривенно.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей крови

Показатель	Дата исследования			
	01.10.2022	01.10.2022	02.10.2022	03.10.2022
Мочевина, ммоль/л	20,1	18,2	17,7	11,5
Креатинин, мкмоль/л	216,0	173,1	184,7	133,7
К, ммоль/л	2,89	3,26	3,39	3,43
Na, ммоль/л	123,0	129,3	129,3	138,2
Cl, ммоль/л	90,5	93,7	98,7	102,8

По данным, представленным в табл. 1, можно с уверенностью говорить о положительной динамике: просматривается восстановление электролитного баланса и показателей метаболитов крови на фоне проводимой терапии.

04.10.2022 был получен результат на наличие ханта IgM и IgG – результаты положительные (10,4 и 12,0 ЕД/мл соответственно).

По данным УЗИ почек, проведенных 01.10.2022 и 03.10.2022: отсутствует положительная динамика, не исключен прорыв подкапсульной гематомы в забрюшинное пространство справа ввиду уменьшения размеров подкапсульной гематомы до 66 × 34 × 52 мм, объема до 65 мл и увеличения скопления жидкости в забрюшинном пространстве до 60 × 43 × 33 мм, объемом 50 мл.

Результаты УЗИ почек от 05.10.2022: левая почка без отрицательной динамики, сохраняется отек паренхимы с преимущественным поражением коркового слоя, правая почка – сохраняется подкапсульная гематома в прежнем объеме, дыхательная подвижность отсутствует, в паранефрии «следы» жидкости, больших скоплений специалист не находит; в полостях «следы» свободной жидкости, в брюшной полости свободной жидкости нет.

В ходе лечения данного пациента не было произведено удаление подкапсульной гематомы в связи с ее малым объемом. В динамике наблюдения и после выписки отмечается рассасывание подкапсульного «жидкостного скопления», что свидетельствует о грамотном подходе и правильной тактике в проведенных этапах терапии.

Пациент был выписан из урологического отделения в связи с явной положительной динамикой (нормализацией основных показателей крови и мочи, улучшением общего состояния) на 7-й день, контрольные осмотры назначены через неделю и месяц.

Результаты и обсуждение

Данное наблюдение демонстрирует, что принятая тактика лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной гематомой правой почки, может считаться достаточной, так как учитывает основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению гомеостаза организма [6–8].

Успешное лечение данного пациента заключается в выжидательной тактике по отношению к подкапсульной гематоме, раннее удаление которой могло повлечь за собой ухудшение общего состояния. Способ лечения под-

капсульной гематомы врач должен подбирать индивидуально для каждого пациента [9, 10].

Также стоит отметить, что в тактике лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной гематомой почки, возможно применение иммунокоррекции препаратом Ронколейкин. Данный препарат был применен у пациента со схожей патологией, а именно геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, спонтанным разрывом правой почки, забрюшинной гематомой. Дозировка составила 500 мг 1 раз в неделю внутривенно.

Вследствие проводимой комплексной терапии наступила положительная динамика, улучшилось состояние иммунной системы и иммунного ответа. Применение данного препарата в нутритивной иммунотерапии позволило в быстрые сроки улучшить качество жизни пациента.

Иммунотерапия является перспективным методом в лечении в том числе инфекционных заболеваний (например, вирусные гепатиты, ГЛПС). Препарат получают путем генной инженерии. Иммунный ответ появляется уже через 4 ч.

Заключение

Терапия ГЛПС, особенно в эндемичных районах данной нозологии, должна быть строго индивидуальной. В основе лечения и диагностики лежат общепринятые тактики, однако не стоит забывать о возможном отклонении от типичных методов, если исход таковых будет лучше для пациента.

Назначение терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений, способствует достижению благоприятного результата, а иммунотерапия является перспективным методом в лечении.

Список литературы

1. Деконенко А. Е., Ткаченко Е. А. Хантавирусы и хантавирусные инфекции // Вопросы вирусологии. 2004. № 3. С. 40–44.
2. Ткаченко Е. А., Бернштейн А. Д., Хадарцев О. С. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России за последние 10 лет // Медицинская вирусология. 2007. № 24. С. 135–144.
3. Рахманова А. Г., Неверов В. А., Пригожина В. К. Инфекционные болезни : руководство для врачей общей практики. СПб. : Питер, 2001. С. 346. (Серия «Спутник врача»).
4. Тюгаева Е. А., Корчагин В. И., Миронов К. О., Платонов А. Е. Генетические факторы, определяющие особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. № 18 (2). С. 113–122. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-opredelyayuschie-individualnye-osobennosti-techeniya-gemorragicheskoy-lihoradki-s-rochechnym-sindromom/viewer> (дата обращения: 16.04.2023).
5. Бородина Ж. И., Царенко О. Е., Монахов К. М., Багаутдинова Л. И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemorragicheskaya-lihoradka-s-pochechnym-sindromom-1/viewer> (дата обращения: 16.04.2023).
6. Гермаш Е. И. Патогенетическая терапия больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью // Терапевтический архив. 1997. № 11. С. 26–30.

7. Мингазова Э. М., Шайхуллина Л. Р., Валишин Д. А., Хунафина Д. Х. Современные аспекты этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10, № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-etiotropnoy-terapii-gemorragicheskoy-lihoradki-s-pochechnym-sindromom/viewer> (дата обращения: 16.04.2023).
8. Валишин Д. А., Мурзабаева Р. Т., Мамон А. П., Кутуев О. И., Рожкова Е. В., Кутдусова А. М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клиника, диагностика и лечение : учеб. пособие для врачей. Уфа : Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. 22 с.
9. Павлов В. Н., Фазлыева Р. М. Гемморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 68–70.
10. Валишин Д. А., Рабинович В. И., Мурзабаева Р. Т. Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики : материалы Всерос. науч.-практ. конф. Уфа : Изд. отдел филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген», 2006. С. 58–64.

References

1. Dekonenko A.E., Tkachenko E.A. Hantaviruses and hantavirus infections. *Voprosy virologii = Virology issues*. 2004;(3):40–44. (In Russ.)
2. Tkachenko E.A., Bernshteyn A.D., Khadartsev O.S. Epidemiological analysis of the incidence of HFRS in Russia over the past 10 years. *Meditsinskaya virologiya = Medical virology*. 2007;(24):135–144. (In Russ.)
3. Rakhmanova A.G., Neverov V.A., Prigozhina V.K. *Infektsionnye bolezni: rukovodstvo dlya vrachey obshchey praktiki = Infectious diseases : a guide for general practitioners*. Saint Petersburg: Piter, 2001:346. (Series “Sputnik vracha”). (In Russ.)
4. Tyugaeva E.A., Korchagin V.I., Mironov K.O., Platonov A.E. Genetic factors determining the course of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and vaccine prevention*. 2019;(18):113–122. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-opredelyayushchie-individualnye-osobennosti-techeniya-gemorragicheskoy-lihoradki-s-pochechnym-sindromom/viewer> (accessed 16.04.2023).
5. Borodina Zh.I., Tsarenko O.E., Monakhov K.M., Bagautdinova L.I. Hemorrhagic fever with renal syndrome - a modern problem. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical bulletin of Bashkortostan*. 2013;8(5). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemorragicheskaya-lihoradka-s-pochechnym-sindromom-1/viewer> (accessed 16.04.2023).
6. Germash E.I. Pathogenetic therapy of patients with severe hemorrhagic fever and acute renal failure. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 1997;(11):26–30. (In Russ.)
7. Mingazova E.M., Shaykhullina L.R., Valishin D.A., Khunafina D.Kh. Modern aspects of etiologic therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical bulletin of Bashkortostan*. 2015;10(1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-etiotropnoy-terapii-gemorragicheskoy-lihoradki-s-pochechnym-sindromom/viewer> (accessed 16.04.2023).
8. Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Mamon A.P., Kutuev O.I., Rozhkova E.V., Kutdusova A.M. *Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom: klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie dlya vrachey = Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical picture, diagnostics and treatment: textbook for doctors*. Ufa: Izd-vo GBOU VPO BGMU Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2012:22. (In Russ.)

9. Pavlov V.N., Fazlyeva R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Aktual'nye voprosy patogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya = Current issues of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019:68–70. (In Russ.)
10. Valishin D.A., Rabinovich V.I., Murzabaeva R.T. Immunological and pathomorphological aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: istoriya izucheniya i sovremennoe sostoyanie epidemiologii, patogeneza, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: materialy Vseoros. nauch.-prakt. konf. = Hemorrhagic fever with renal syndrome: history of study and current state of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention: proceedings of the All-Russian scientific and practical conference*. Ufa: Izd. otdel filiala «Immunopreparat» FGUP «NPO Mikroген», 2006:58–64. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Светлана Николаевна Стяжкина
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры факультетской
хирургии, Ижевская государственная
медицинская академия (Россия,
г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)
E-mail: sstazkina064@gmail.com

Svetlana N. Styazhkina
Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department
of faculty surgery, Izhevsk State Medical
Academy (281 Kommunarov street,
Izhevsk, Russia)

Равиль Рифович Шаймухаметов
студент, Ижевская государственная
медицинская академия (Россия,
г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)
E-mail: bfecokenjob@mail.ru

Ravil' R. Shaymukhametov
Student, Izhevsk State Medical Academy
(281 Kommunarov street, Izhevsk, Russia)

Инна Ирековна Гайнетдинова
студент, Ижевская государственная
медицинская академия (Россия,
г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)
E-mail: gaynetdinovainna@mail.ru

Inna I. Gaynetdinova
Student, Izhevsk State Medical Academy
(281 Kommunarov street, Izhevsk, Russia)

Юлия Сергеевна Бажина
студент, Ижевская государственная
медицинская академия (Россия,
г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)
E-mail: bazhina.y4@gmail.com

Yuliya S. Bazhina
Student, Izhevsk State Medical Academy
(281 Kommunarov street, Izhevsk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 02.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 14.08.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023

УДК 617-089

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-9

Оценка качества жизни пациентов с морбидным ожирением после мини-гастрошунтирования

А. В. Климашевич¹, А. А. Калинин²,
К. И. Сергацкий³, Я. Е. Феоктистов⁴, А. Н. Митрошин⁵

^{1,4}Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова, Москва, Россия

²Многопрофильный центр современной медицины «Евромед», Омск, Россия

^{3,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

³Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия

¹a.klimashevich@mknc.ru, ²akalinik@gmail.com, ³sergatsky@bk.ru,

⁴feoctistovi@gmail.com, ⁵an-mitroshin@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Проблема ожирения с каждым годом становится все более актуальной. В связи с этим в настоящее время большую популярность приобретают бариатрические операции. Цель – оценка качества жизни больных ожирением после мини-гастрошунтирования с длиной билиопанкреатической петли 150 и 180 см. *Материалы и методы.* Больные после мини-гастрошунтирования были разделены на две группы в зависимости от длины билиопанкреатической петли (группа 1 – длина петли 150 см, группа 2 – длина петли 180 см). Проведена оценка бариатрических операций по BAROS. *Результаты.* По первому компоненту BAROS средний балл в группе 1 составил 2,15, а в группе 2 больных – 2,13. Средний балл по второму компоненту BAROS составил 2,16 балла в группе 1 и 2,05 в группе 2. Средний балл по третьему компоненту в группе 1 составил 2,42 против 2,02 балла в группе 2. *Выводы.* Таким образом, при сопоставлении результатов по трем компонентам системы отчетности и оценки бариатрического анализа BAROS была получена более высокая оценка качества жизни в группе пациентов, перенесших мини-гастрошунтирование с длиной билиопанкреатической петли 150 см.

Ключевые слова: морбидное ожирение, бариатрия, мини-гастрошунтирование, качество жизни

Для цитирования: Климашевич А. В., Калинин А. А., Сергацкий К. И., Феоктистов Я. Е., Митрошин А. Н. Оценка качества жизни пациентов с морбидным ожирением после мини-гастрошунтирования // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 83–91. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-9

Assessing the quality of patients with morbid obesity after mini-gastrobypass surgery

A.V. Klimashevich¹, A.A. Kalinichenko²,
K.I. Sergatskiy³, Ya.E. Feoktistov⁴, A.N. Mitroshin⁵

^{1,4}Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russia

²Multidisciplinary Center for Modern Medicine “Euromed”, Omsk, Russia

^{3,5}Penza State University, Penza, Russia

³Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

¹a.klimashevich@mknc.ru, ²akalinik@gmail.com, ³sergatsky@bk.ru,

⁴feoctistovi@gmail.com, ⁵an-mitroshin@mail.ru

© Климашевич А. В., Калинин А. А., Сергацкий К. И., Феоктистов Я. Е., Митрошин А. Н., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* The issue of obesity is becoming more and more urgent every year. Because of this, bariatric surgery is becoming increasingly popular. Objective: to assess the quality of life of obese patients after mini-gastrobypass surgery with a biliopancreatic loop length of 150 and 180 cm. *Materials and methods.* Patients after minigastrobypass surgery were divided into two groups depending on the length of the biliopancreatic loop. Bariatric surgery was assessed according to BAROS. *Results.* For the first component of BAROS, the average score in group I was 2.15 and 2.13 in group II of patients. The average score for the second component of BAROS was 2.16 points in group I and 2.05 in group II. The average score for the third component in group I was 2.42 versus 2.02 points in group II. *Conclusions.* Thus, when comparing the results for the three components of the BAROS bariatric analysis reporting and evaluation system, a higher quality of life score was obtained in the group of patients who underwent mini-gastrobypass with a biliopancreatic loop length of 150 cm.

Keywords: morbid obesity, bariatrics, mini-gastrobypass surgery, quality of life

For citation: Klimashevich A.V., Kalinichenko A.A., Sergatskiy K.I., Feoktistov Ya.E., Mitroshin A.N. Assessing the quality of patients with morbid obesity after mini-gastrobypass surgery. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):83–91. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-9

Введение

С каждым годом проблема ожирения приобретает все более серьезный характер в сфере охраны здоровья населения. Как следствие, все большую популярность приобретают бариатрические операции у людей с индексом массы тела (ИМТ) больше 40 кг/м². Метаболическая хирургия как метод хирургического лечения ожирения обеспечивает стабильную потерю веса и позволяет пациентам с метаболическим синдромом и с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) значительно улучшить качество жизни (КЖ) и увеличить ее продолжительность [1]. В настоящее время хирурги и эндокринологи склоняются к выбору оперативного лечения пациентов с морбидным ожирением и метаболическим синдромом, признанному на международном уровне эффективным способом лечения [2, 3].

Мини-гастрошунтирование (МГШ) дает хороший результат лечения больных с ожирением и является относительно простым методом хирургического лечения, в отличие от гастрошунтирования на Ру-петле, а результаты их лечения сопоставимы [4]. В то же время многие авторы отмечают, что первичная операция МГШ превосходит гастрошунтирование на Ру-петле по эффективности снижения массы тела и достижения ремиссии СД2, требует более короткий промежуток времени для выполнения операции и ассоциирована с меньшим количеством послеоперационных осложнений [5, 6]. Послеоперационная оценка качества жизни пациентов является одним из ключевых показателей эффективности оперативного вмешательства. КЖ – это характеристика, обозначаемая личной оценкой пациентом своего состояния [7].

Цель проводимого исследования – оценка КЖ пациентов с ожирением после МГШ с длиной билиопанкреатической петли (БПП) 150 и 180 см.

Материалы и методы исследования

С 2016 по 2022 г. в многопрофильном медицинском центре «Евромед» (г. Омск) было прооперировано 540 больных морбидным ожирением. Все оперативные вмешательства выполнял один хирург. В данный период было

выполнено 365 мини-гастрошунтирований из общего числа бариатрических операций.

Критерии включения пациентов в исследование: морбидное ожирение II степени у пациента старше 18 лет при наличии одного и/или более сопутствующего заболевания (СЗ).

Критерии исключения: наличие у пациента заболевания в стадии декомпенсации, рака, беременности и периода грудного вскармливания, психического заболевания, алкоголизма и/или наркомании и возраст менее 18 лет.

Для оценки КЖ в проводимое исследование включены 282 пациента.

Все больные были разделены на две группы: группа 1 включала в себя пациентов, которым выполнялось МГШ с длиной БПП 150 см, в группе 2 БПП составила 180 см.

Результаты лечения пациентов были проанализированы и сопоставлены по следующим показателям: КЖ через два года, процент потери избыточной массы тела (%EWL) и улучшение по СЗ. Для оценки хирургического результата использовалась система отчетности и результатов бариатрического анализа (BAROS).

В группу 1 включены 160 больных: 132 женщины (82,5 %) и 28 (17,5 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил $48,8 \pm 10,9$ года (от 19 до 65 лет). Среднее значение ИМТ – $43,78 \pm 6,37$ кг/м².

Группу 2 составили 122 пациента: 93 женщины (85,5 %) и 29 мужчин (14,5 %). Средний возраст больных составлял $46,2 \pm 10,8$ года (19–68 лет). Среднее значение ИМТ – $47,26 \pm 8,33$ кг/м² (табл. 1).

Таблица 1

Показатели пациентов до МГШ ($M \pm SD$)

Группа больных	Показатель			
	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²
Группа 1 ($n = 160$)	$48,8 \pm 10,9$	$164,7 \pm 5,9$	$122,3 \pm 11,2$	$43,78 \pm 6,37$
Группа 2 ($n = 122$)	$46,2 \pm 10,8$	$165,3 \pm 6,8$	$118,6 \pm 9,9$	$47,26 \pm 8,33$

МГШ выполняли по стандартной методике (рис. 1). Мобилизацию начинали с малой кривизны желудка с формированием окна в малом сальнике ниже нерва Латарже в 4 см от привратника и у угла Гисса с иссечением «жирового мешочка». Далее перпендикулярно малой кривизне прошивали желудок сшивающим аппаратом Eshelon Flex 60. На следующем этапе через рот пациенту устанавливали желудочный зонд 35 Fr вдоль малой кривизны желудка. Рассечение желудка вдоль желудочного зонда выполняли сшивающим аппаратом близко к зонду, создавая внутренний диаметр трубки около 20–25 мм. Линию степлерного шва укрепляли монофиламентной нитью с погружением верхнего угла скрепочного шва полукисетным швом. Мобилизацию тонкой кишки проводили на расстоянии 150 или 180 см от связки Трейца (у пациентов групп 1 и 2 соответственно). Последним этапом было наложение однорядного непрерывного ручного гастроэнтероанастомоза «конец-в-бок» с формированием его диаметра около 20–25 мм. Проверку состоятельности шва желудка проверяли всем больным интраоперационно методом Bubble test.

После операции пациентам назначали плановые осмотры. Во время осмотров у пациентов измеряли массу тела, рассчитывали ИМТ и %EWL.

Также пациентам была проведена консультация терапевта и эндокринолога. Рассылку анкеты по оценке качества жизни проводили с использованием форм Google-опросника через 24 месяца после оперативного вмешательства. ИМТ вычисляли по общепринятой формуле. %EWL рассчитывали как утраченную массу тела (кг), деленную на разницу между весом до операции и идеальным весом, умноженным на 100 % [8].

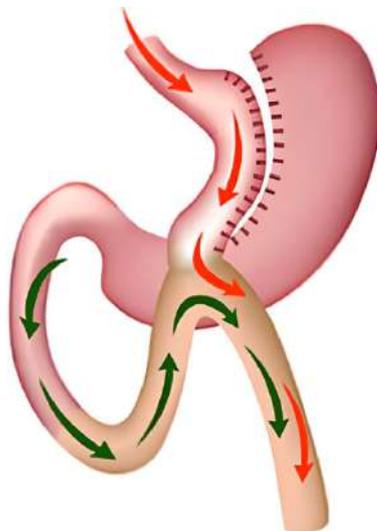


Рис. 1. Схема проводимого МГШ

Для оценки хирургического результата применяли метод BAROS, состоящий из трех компонентов. По первому компоненту был оценен %EWL (от одного до трех баллов). Вторым компонентом оценивали по разрешению СЗ от ухудшения (-1 балл) до улучшения по всем СЗ (3 балла). В основе третьего компонента BAROS лежит оценка результатов опроса КЖ Moorehead Ar-delt QoL. Показатели опросника следующие: общая самооценка, физическая активность, социальные контакты, работоспособность, уровень либидо и пищевое поведение. Каждый пункт оценивали по 10-уровневой градуированной шкале Лайкерта, где -0,5 – наихудший, а +0,5 – наилучший результат.

Также по классификации Clavien-Dindo было оценено наличие осложнений. Каждому серьезному осложнению присваивался один балл, а при незначительном затруднении вычитали 0,2 балла. Наконец, при выполнении пациенту любой повторной операции из общей суммы баллов вычитали 1 балл.

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 12.2, SPSM версии 21 и Tulsa USA. Уровень значимости 0,05.

Результаты и их обсуждение

По результатам оценки первого компонента BAROS сумма баллов в группе 1 составила 344, а в группе 2 – 261 (табл. 2).

Таким образом, средний балл по первому компоненту BAROS в группе 1 составил 2,15 и в группе 2 больных – 2,13. При этом различия показателя между исследуемыми группами оказались статистически не значимыми ($p > 0,5$).

Таблица 2

Данные расчета первого компонента BAROS у исследуемых пациентов

Результат оценки	Группа 1 (n = 160)		Группа 2 (n = 122)	
	n	баллы	N	баллы
Набор ИМТ выше исходного (-1 балл)	0	0	0	0
EWL 0–24 % (0 баллов)	0	0	0	0
EWL 25–49 % (1 балл)	30	30	19	19
EWL 50–74 % (2 баллов)	76	152	67	134
EWL 75–100 % (3 балла)	54	162	36	108
Итого баллов	344		261	
Средний балл по первому компоненту BAROS в группах	2,15		2,13	
$\chi^2 = 0,129; p = 0,99$				

В табл. 3 продемонстрированы результаты оценки изменения состояния по СЗ. Из табл. 3 видно, что спустя 24 месяца после бариатрической операции не было выявлено случаев ухудшения состояния пациентов в обеих исследуемых группах, что согласуется с данными современных исследователей в данной области [9, 10]. Группа 2 показала сохранение клинических признаков СЗ. Опрошенные пациенты отмечали улучшение по основным заболеваниям в 26 случаях в группе 1 и 18 случаях в группе 2. В 82 случаях в группе 1 и 48 в группе 2 произошло разрешение одного из СЗ, вызванных ожирением (СД2 / гипертоническая болезнь / дислипидемия).

Таблица 3

Данные расчета второго компонента BAROS у исследуемых пациентов

Результат оценки	Группа 1 (n = 160)		Группа 2 (n = 122)	
	n	баллы	n	баллы
Ухудшение состояния по СЗ (-1 балл)	0	0	0	0
Без изменений состояния по СЗ (0 баллов)	0	0	10	0
Улучшилось состояние по СЗ (1 балл)	26	26	18	18
Одно «большое» СЗ излечено, остальные улучшились (2 балла)	82	164	48	96
Все «большие» СЗ излечены, другие улучшились (3 балла)	52	156	46	138
Итого баллов	346		252	
Средний балл по второму компоненту BAROS в группах	2,16		2,05	
$\chi^2 = 1,04; p = 0,3$				

Все основные СЗ в 52 случаях в группе 1 и в 36 случаях в группе 2 были разрешены (излечены), а другие только улучшились. В результате число полученных баллов было равно 156 в группа 1 и 138 в группе 2. По второму компоненту BAROS средний балл в группе 1 составил 2,16, тогда как в группе 2 средний балл составил 2,05. Статистическая значимость различий в группах оказалась не значимой ($p > 0,5$).

Результаты оценки состояния пациентов после перенесенной операции по третьему компоненту BAROS в исследуемых группах пациентов представлены в табл. 4.

Таблица 4
Данные расчета третьего компонента BAROS у исследуемых пациентов

Показатель качества жизни	Группа 1 (<i>n</i> = 160)		Группа 2 (<i>n</i> = 160)	
	Баллы	Среднее значение	Баллы	Среднее значение
Самооценка	60,80	0,38	42,70	0,35
Физическая активность	48,00	0,3	32,94	0,27
Социальная активность	70,40	0,44	43,92	0,36
Трудовая активность	60,80	0,38	39,04	0,32
Сексуальная активность	54,40	0,34	34,16	0,28
Пищевое поведение	92,80	0,58	54,90	0,45
Итого баллов	387,2	2,42	247,66	2,02
$\chi^2 = 19,78; p = 0,0008$				

В группе 1 средний балл по третьему компоненту составил 2,42 против 2,02 балла в группе 2. Была получена статистически достоверная разница в исследуемых группах пациентов ($p < 0,5$).

Для оценки послеоперационных осложнений использовали классификацию по Clavien-Dindo. Оценка осложнений и заключительные расчеты по оценке бариатрических операций в двух группах представлены в табл. 5. Также была проведена оценка малых медицинских осложнений: недостаточность (витаминовая, белковая, минеральная), анемия и выпадение волос.

Таблица 5
Анализ всех компонентов BAROS у исследуемых пациентов

Показатель КЖ	Группа 1 (<i>n</i> = 160)	Группа 2 (<i>n</i> = 122)
	Средний балл (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	
BAROS (%) – потеря лишнего веса	2,15	2,13
BAROS – контроль СЗ	2,16	2,05
BAROS – КЖ	2,42	2,02
BAROS – хирургические осложнения:		
Большие хирургические осложнения	–0,00625	–0,00819
Малые хирургические осложнения	–0,00625	–0,01147
Повторные операции	–	–
BAROS – малые медицинские осложнения: (выпадение волос, анемия, витаминная, белковая, минеральная недостаточность)	–0,003	–0,008
Сумма баллов по трем компонентам BAROS	6,71	6,17

Полученные результаты были значительно скорректированы с учетом вычетов баллов за осложнения. По оценочной шкале BAROS результаты в обеих группах соответствовали критерию «очень хорошие», но несмотря на одинаковые результаты по оценочной шкале, была получена статистическая достоверная значимость различий в пользу группы 1 ($p < 0,5$).

Заключение

Анализ результатов лечения пациентов с морбидным ожирением путем МГШ с разной длиной БПП показал одинаково хорошие результаты у пациентов обеих групп. Однако оценка по второму компоненту BAROS продемонстрировала лучшие результаты лечения в группе 1 больных ($p = 0,0008$). При подсчете малых медицинских осложнений было выявлено значительно меньшее количество осложнений в группе 1 пациентов. Таким образом, при сопоставлении результатов по трем компонентам системы отчетности и оценки бариатрического анализа BAROS была получена более высокая оценка КЖ в группе пациентов, перенесших МГШ с длиной БПП 150 см.

Список литературы

1. Kassir R., Debs T., Blanc P., Gugenheim J., Ben Amor I., Boutet C., Tiffet O. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management // *Int J Surg*. 2016. Vol. 27. P. 77–81. doi: 10.1016/j.ijso.2016.01.067
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. [и др.]. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, № 1. С. 53–70.
3. Оспанов О. Б., Елеуов Г. А., Бекмурзинова Ф. К. Желудочное шунтирование в современной бариатрической хирургии // *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т. 17, № 2. С. 130–137.
4. Almalki O. M., Lee W. J., Chen J. C., Ser K. H., Lee Y. C., Chen S. C. Revisional Gastric Bypass for Failed Restrictive Procedures: Comparison of Single-Anastomosis (Mini-) and Roux-en-Y Gastric Bypass // *Obes Surg*. 2018. Vol. 28 (4). P. 970-975. doi: 10.1007/s11695-017-2991-0 PMID: 29101719
5. Robert M., Espalieu P., Pelascini E., Caiazzo R., Sterkers A., Khamphommala L., Poghosyan T., Chevallier J. M., Malherbe V., Chouillard E., Reche F., Torcivia A., Maucort-Boulch D., Bin-Dorel S., Langlois-Jacques C., Delaunay D., Pattou F., Disse E. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial // *Lancet*. 2019. Vol. 393 (10178). P. 1299–1309. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30475-1
6. Poublon N., Chidi I., Bethlehem M., Kuipers E., Gadiot R., Emous M., van Det M., Dunkelgrun M., Biter U., Apers J. One anastomosis gastric bypass vs. Roux-en-Y gastric bypass, remedy for insufficient weight loss and weight regain after failed restrictive bariatric surgery // *Obes Surg*. 2020. Vol. 30 (9). P. 3287-3294. doi: 10.1007/s11695-020-04536-x
7. Małczak P., Mizera M., Lee Y., Pisarska-Adamczyk M., Wysocki M., Bała M. M., Witowski J., Rubinkiewicz M., Dudek A., Stefura T., Torbicz G., Tylec P., Gajewska N., Vongsurbchart T., Su M., Major P., Pędziwiatr M. Quality of Life After Bariatric Surgery—a Systematic Review with Bayesian Network Meta-analysis // *Obes Surg*. 2021. Vol. 31 (12). P. 5213–5223. doi: 10.1007/s11695-021-05687-1
8. Pai M. P., Paloucek F. P. The origin of the "ideal" body weight equations // *Ann Pharmacother*. 2000. Vol. 34 (9). P. 1066–1069. doi: 10.1345/aph.19381
9. Sierżantowicz R., Ładny J.R., Lewko J. Quality of Life after Bariatric Surgery—A Systematic Review. // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19 (15). P. 9078. doi: 10.3390/ijerph19159078
10. Castanha C. R., Tcbc-Pe Á. A. B. F., Castanha A. R., Belo G. Q. M. B., Lacerda R. M. R., Vilar L. Evaluation of quality of life, weight loss and comorbidities of patients undergoing bariatric surgery // *Rev Col Bras Cir*. 2018. Vol. 45 (3). P. e1864. doi: 10.1590/0100-6991e-20181864

References

1. Kassir R., Debs T., Blanc P., Gugenheim J., Ben Amor I., Boutet C., Tiffet O. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. *Int J Surg.* 2016;27:77–81. doi: 10.1016/j.ijvsu.2016.01.067
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. The 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism.* 2018;15(1):53–70. (In Russ.)
3. Ospanov O.B., Eleuov G.A., Bekmurzinova F.K. Gastric bypass in modern bariatric surgery. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism.* 2020;17(2):130–137. (In Russ.)
4. Almalki O.M., Lee W.J., Chen J.C., Ser K.H., Lee Y.C., Chen S.C. Revisional Gastric Bypass for Failed Restrictive Procedures: Comparison of Single-Anastomosis (Mini-) and Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2018;28(4):970-975. doi: 10.1007/s11695-017-2991-0 PMID: 29101719
5. Robert M., Espalieu P., Pelascini E., Caiazzo R., Sterkers A., Khamphommala L., Poghosyan T., Chevallier J.M., Malherbe V., Chouillard E., Reche F., Torcivia A., Maucort-Boulch D., Bin-Dorel S., Langlois-Jacques C., Delaunay D., Pattou F., Disse E. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric by-pass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10178):1299–1309. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30475-1
6. Poublon N., Chidi I., Bethlehem M., Kuipers E., Gadiot R., Emous M., van Det M., Dunkelgrun M., Biter U., Apers J. One anastomosis gastric bypass vs. Roux-en-Y gastric bypass, remedy for insufficient weight loss and weight regain after failed restrictive bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020;30(9):3287–3294. doi: 10.1007/s11695-020-04536-x
7. Małczak P., Mizera M., Lee Y., Pisarska-Adamczyk M., Wysocki M., Bała M.M., Witowski J., Rubinkiewicz M., Dudek A., Stefura T., Torbic G., Tylec P., Gajewska N., Vongsurbchart T., Su M., Major P., Pędziwiatr M. Quality of Life After Bariatric Surgery-a Systematic Review with Bayesian Network Meta-analysis. *Obes Surg.* 2021;31(12):5213–5223. doi: 10.1007/s11695-021-05687-1
8. Pai M.P., Paloucek F.P. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1066–1069. doi: 10.1345/aph.19381
9. Sierżantowicz R., Ładny J.R., Lewko J. Quality of Life after Bariatric Surgery-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9078. doi: 10.3390/ijerph19159078
10. Castanha C.R., Tcbc-Pe Á.A.B.F., Castanha A.R., Belo G.Q.M.B., Lacerda R.M.R., Vilar L. Evaluation of quality of life, weight loss and comorbidities of patients undergoing bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(3):e1864. doi: 10.1590/0100-6991e-20181864

Информация об авторах / Information about the authors

Александр Владимирович Климашевич
 доктор медицинских наук, доцент,
 заместитель главного врача
 по хирургической помощи, Московский
 клинический научный центр
 имени А. С. Логинова (Россия, г. Москва,
 шоссе Энтузиастов, 86)

Aleksandr V. Klimashevich
 Doctor of medical sciences, associate
 professor, chief of surgery department,
 Moscow Clinical Research Center
 named after A.S. Loginov (86 Entuziastov
 highway, Moscow, Russia)

E-mail: a.klimashevich@mknc.ru

Анатолий Александрович Калинин
врач-хирург, Многопрофильный
центр современной медицины «Евромед»
(Россия г. Омск, ул. Съездовская, 29,
корпус 3)

E-mail: akalunik@gmail.com

Константин Игоревич Сергачский
доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40);
врач-колопроктолог отделения
колопроктологии, Пензенская областная
клиническая больница имени
Н. Н. Бурденко (Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 28)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Ярослав Евгеньевич Феоктистов
кандидат медицинских наук,
врач-хирург, Московский клинический
научный центр имени А. С. Логинова
(Россия, г. Москва,
шоссе Энтузиастов, 86)

E-mail: feoctistovi@gmail.com

Александр Николаевич Митрошин
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургии,
директор Медицинского института,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: an-mitroshin@mail.ru

Anatoliy A. Kalinichenko
Surgeon, Multidisciplinary Center
for Modern Medicine “Euromed”
(building 3, 29 Syezdovskaya street,
Omsk, Russia)

Konstantin I. Sergatskiy
Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia); coloproctologist
of the department of coloproctology,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N.N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia)

Yaroslav E. Feoktistov
Candidate of medical sciences, surgeon,
Moscow Clinical Research Center
named after A.S. Loginov (86 Entuziastov
highway, Moscow, Russia)

Aleksandr N. Mitroshin
Doctor of medical sciences, professor, head
of the sub-department of surgery, director
of Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 07.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.09.2023

Принята к публикации / Accepted 11.10.2023

УДК 616.37-006.2

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-10

Результаты применения минимально инвазивных вмешательств у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы

А. В. Герасимов¹, В. И. Никольский²,
А. Н. Митрошин³, К. И. Сергацкий⁴, Е. В. Титова⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

^{1,4}Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия

¹gerasimov-av30@yandex.ru, ²nvi61@yandex.ru,

³an-mitroshin@mail.ru, ⁴sergatsky@bk.ru, ⁵kineta@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Увеличение количества пациентов с постнекротическими кистами поджелудочной железы объясняется сдержанной выжидательной тактикой при лечении острого панкреатита. На данный момент нет единого представления о тактике лечения и выборе хирургических методов лечения пациентов с данной патологией. Целью исследования стало изучение структуры осложнений после применения минимально инвазивных вмешательств у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы. *Материалы и методы.* В исследование вошли 109 пациентов с постнекротическими кистами поджелудочной железы, в лечении которых применяли минимально инвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем. В 68,8 % случаев применение минимально инвазивных вмешательств у таких пациентов использовали как окончательный этап хирургического лечения, в остальных случаях (31,2 %) – как первый этап хирургического лечения, а на втором этапе выполняли традиционные хирургические вмешательства. Размеры кист поджелудочной железы, их топическую принадлежность, сформированность стенки, связь с протоковой системой поджелудочной железы, характер содержимого определяли посредством современного спектра различных диагностических методов. *Результаты.* После выполнения чрескожной пункции постнекротической кисты поджелудочной железы под ультразвуковым контролем осложнения развились в 27,3 %, после чрескожного наружного дренирования под ультразвуковым контролем – в 16,5 %, после чрескожного чрезгастрального наружно-внутреннего дренирования под ультразвуковым контролем – в 23,1 %. *Выводы.* Применение пункционно-дренирующих операций под ультразвуковым контролем в лечении пациентов с постнекротическими кистами поджелудочной железы в 18,3 % случаев сопровождается послеоперационными осложнениями, которые достаточно легко купируются консервативно или с применением минимально инвазивных вмешательств.

Ключевые слова: постнекротическая киста поджелудочной железы, панкреатит, минимально инвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем

Для цитирования: Герасимов А. В., Никольский В. И., Митрошин А. Н., Сергацкий К. И., Титова Е. В. Результаты применения минимально инвазивных вмешательств у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 92–100. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-10

Results of minimally invasive interventions in patients with postnecrotic pancreatic cysts

© Герасимов А. В., Никольский В. И., Митрошин А. Н., Сергацкий К. И., Титова Е. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

A.V. Gerasimov¹, V.I. Nikol'skiy², A.N. Mitroshin³, K.I. Sergatskiy⁴, E.V. Titova⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

^{1,4}Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

¹gerasimov-av30@yandex.ru, ²nvi61@yandex.ru,
³an-mitroshin@mail.ru, ⁴sergatsky@bk.ru, ⁵kineta@yandex.ru

Abstract. Background. The increase in the number of patients with postnecrotic pancreatic cysts is explained by restrained wait-and-see tactics in the treatment of acute pancreatitis. Now, there are no treatment tactics and choice of surgical methods for treating patients with this pathology. The purpose of the research is to study the structure of complications after the use of minimally invasive interventions in patients with postnecrotic pancreatic cysts. **Materials and methods.** The study included 109 patients with postnecrotic pancreatic cysts who underwent minimally invasive interventions under ultrasound guidance. In 68.8 % of cases, the use of minimally invasive interventions in such patients was used as the final stage of surgical treatment, in other cases (31.2 %) - as the first stage of surgical treatment. At the second stage, traditional surgical interventions were performed. The size of pancreatic cysts, their topical affiliation, wall formation, connection with the pancreatic ductal system, and the nature of the contents were determined using a modern range of various diagnostic methods. **Results.** After percutaneous puncture of a postnecrotic pancreatic cyst under ultrasound control, complications developed in 27.3 %, after percutaneous external drainage under ultrasound control - in 16.5 %, after percutaneous transgastric external-internal drainage under ultrasound control - in 23.1 %. **Conclusions.** The use of puncture-drainage operations under ultrasound control in the treatment of patients with postnecrotic pancreatic cysts in 18.3 % of cases is accompanied by postoperative complications. These complications can be treated quite easily conservatively or with the use of minimally invasive interventions.

Keywords: postnecrotic pancreatic cyst, pancreatitis, minimally invasive interventions under ultrasound control

For citation: Gerasimov A.V., Nikol'skiy V.I., Mitroshin A.N., Sergatskiy K.I., Titova E.V. Results of minimally invasive interventions in patients with postnecrotic pancreatic cysts. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):92–100. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-10

Введение

За последнее время во всем мире прослеживается тенденция к увеличению количества пациентов с острым и хроническим панкреатитом, как следствие, увеличивается частота встречаемости постнекротических кист поджелудочной железы (ПЖ) у этой категории больных [1–3]. Социально и экономически значимой данную проблему делают следующие показатели: трудоспособный возраст пациентов, высокая распространенность и большой процент инвалидизации. При остром панкреатите формирование кист наблюдаются почти в 20 %, этот показатель увеличивается почти в 4 раза при деструктивных формах [4–6].

Таким образом, лечение пациентов с постнекротическими кистами ПЖ является нерешенной проблемой, а выбор хирургической тактики в лечении таких больных многими авторами признается достаточно сложной задачей [3, 7, 8]. До сих пор нет единого представления о хирургической тактике для больных с постнекротическими кистами ПЖ, так как имеется множество оперативных вмешательств и разнообразие лечебных подходов. Некоторые авто-

ры придерживаются выжидательной тактики, другие, напротив, предпочитают радикальный подход, но сейчас большинство исследователей делают ставку на применение минимально инвазивных методов лечения [7, 9, 10].

Методов хирургического лечения постнекротических кист ПЖ достаточно много, к ним относятся: операции наружного и внутреннего дренирования, радикальные операции с удалением части самой ПЖ.

В последнее время все чаще стали применять чрескожные минимально инвазивные вмешательства под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), включающие в себя пункцию кисты с аспирацией содержимого и чрескожное дренирование. Среди хирургов идут споры как о показаниях, так и о противопоказаниях к применению минимально инвазивных методов под ультразвуковой навигацией, но стоит отметить хорошие результаты применения пункционно-дренирующих методик под контролем УЗИ (до 90 % эффективности) в лечении пациентов с постнекротическими кистами ПЖ [7, 8]. Минимально инвазивные дренирующие вмешательства под контролем УЗИ приводят к окончательному выздоровлению почти в 70 % наблюдений [11, 12]. Несмотря на малую инвазивность чрескожных вмешательств под контролем УЗИ, у 10–30 % больных они могут приводить к таким осложнениям, как нагноение кисты, закупорка дренажа, его дислокация, кровотечения [8, 13].

Таким образом, справедливо отметить, что успешное применение минимально инвазивных методик возможно при правильном определении показаний, точном выборе оптимальных доступов, наличии современного оборудования и расходных материалов.

Цель исследования: изучение структуры осложнений после применения минимально инвазивных вмешательств у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Медицинского института Пензенского государственного университета и хирургических отделений Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко.

За период с 2016 по 2022 г. включительно в хирургических отделениях Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко проходили обследование и лечение 109 пациентов с постнекротическими кистами ПЖ.

Хирургическое лечение всех исследуемых пациентов начинали с применения современных минимально инвазивных вмешательств под контролем УЗИ. Следует отметить, что в 68,8 % ($n = 75$) случаев применение минимально инвазивных вмешательств у пациентов с данной патологией использовали как окончательный этап хирургического лечения, в остальных случаях (31,2 %) – как первый этап хирургического лечения, а на втором этапе выполняли традиционные хирургические вмешательства.

К минимально инвазивным вмешательствам относили: чрескожную пункцию кисты поджелудочной железы под контролем УЗИ, наружное чрескожное дренирование кист поджелудочной железы под контролем УЗИ и чрескожное чрезгастральное наружно-внутреннее дренирование кист поджелудочной железы под контролем УЗИ. Структура традиционных операций выглядела следующим образом: цистогастростомия, цистоеюностомия, цистопанкреатоеюностомия.

Среди исследуемых пациентов ($n = 109$) мужчин было 70 (64,2 %), женщин – 39 (35,8 %).

Возраст больных варьировался от 22 лет до 81 года. Больных с постнекротическими кистами ПЖ трудоспособного возраста было значительно больше – 74,3 % ($n = 81$). Среди всех больных преобладали пациенты из категории старшего среднего возраста – 52,3 % ($n = 57$). Реже всего постнекротические кисты ПЖ встречались у пациентов в возрастной группе 18–29 лет – 5,5 % ($n = 6$).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Выбор метода минимально инвазивного вмешательства у исследуемых пациентов зависел от размера кисты, топической принадлежности кисты по отношению к отделам ПЖ, ее связи с протоковой системой ПЖ, сформированности стенки кисты. Данные параметры определяли с помощью лабораторных (уровень амилазной активности) и инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, джоульметрия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография).

У исследуемых пациентов размеры и локализация постнекротических кист по отношению к анатомическим отделам ПЖ варьировали. Размеры кист были в пределах от 2 до 25 см.

Из табл. 1 видно, что преобладали пациенты с большими (56 %) постнекротическими кистами размером от 5 до 10 см. В 33,9 % случаев у исследуемых пациентов размер кисты превышал 10 см. В свою очередь малые размеры кист (до 5 см) встречались у 10,1 % больных.

Таблица 1

Распределение исследуемых пациентов по размерам постнекротических кист поджелудочной железы

Размер кисты	Количество пациентов	
	абс.	%
Малые (до 5 см)	11	10,1
Большие (5–10 см)	61	56
Гигантские (больше 10 см)	37	33,9
Итого	109	100

Было установлено, что у 51 (46,8 %) пациента киста исходила преимущественно из тела ПЖ, в 22 (20,2 %) случаях – из головки ПЖ и в 36 (33 %) наблюдениях – из хвоста ПЖ (табл. 2).

Сроки формирования постнекротических кист ПЖ отсчитывали от начала развития острого панкреатита. Кисты диагностировали в первые три месяца после развития панкреатита у 22 пациентов (20,2 %), от 3 до 6 месяцев – у 38 больных (34,9 %), более 6 месяцев – у 49 исследуемых пациентов (44,9 %).

Все минимально инвазивные вмешательства под контролем УЗИ выполняли под местной анестезией, и использовали различные дренажные наборы типа pig tail размером от 8 Fr до 10,5 Fr.

Распределение исследуемых пациентов
по локализации постнекротических кист поджелудочной железы

Локализация кист	Количество пациентов	
	абс.	%
Головка поджелудочной железы	22	20,2
Тело поджелудочной железы	51	46,8
Хвост поджелудочной железы	36	33
Итого	109	100

Показаниями к чрескожной пункции постнекротической кисты ПЖ под контролем УЗИ считали небольшой размер кисты (до 5 см) и доступную траекторию хода иглы, исключающую травматизацию близлежащих органов и структур. Такое вмешательство выполнили 11 пациентам (10,1 %). В послеоперационном периоде у 3 (27,3 %) пациентов наблюдали рецидив кисты, в лечении в последующем применяли чрескожное наружное дренирование ($n = 1$) и цистогастростомию ($n = 2$).

Таким образом, в 72,7 % случаев чрескожная пункция под контролем УЗИ явилась окончательным хирургическим методом лечения у пациентов с небольшим размером постнекротических кист ПЖ.

Чрескожное наружное дренирование под контролем УЗИ выполнили 85 (78 %) исследуемым больным. Показаниями к такому виду хирургического лечения как первому заведомо запланированному этапу перед традиционным хирургическим методом были: размер постнекротической кисты ПЖ более 5 см, постнекротические кисты ПЖ без выявленной связи с протоковой системой. У 48 (56,5 %) пациентов чрескожное наружное дренирование под контролем УЗИ стало окончательным этапом хирургического лечения, для остальных 37 (43,5 %) больных применяли вторым этапом традиционные хирургические методы (цистогастростомию, цистоеюностомию, цистопанкреатоюностомию) или повторные минимально инвазивные вмешательства под контролем УЗИ (хирургическое лечение послеоперационных осложнений).

Осложнения наблюдали у 14 (16,5 %) больных. Структура осложнений после чрескожного наружного дренирования постнекротических кист ПЖ выглядела следующим образом: миграция дренажа ($n = 5$), нагноение кисты ПЖ ($n = 3$), кровотечение в полость кисты ($n = 2$), рецидив кисты ($n = 4$). Все осложнения не потребовали серьезных хирургических вмешательств и были устранены консервативно или с помощью повторных минимально инвазивных вмешательств под контролем УЗИ.

Вариантом минимально инвазивного наружно-внутреннего дренирования кист ПЖ стало чрескожное чрезгастральное наружно-внутреннее дренирование под ультразвуковой навигацией, которое выполнили 13 (11,9 %) пациентам. Это были пациенты с выявленной связью постнекротической кисты и протоковой системы ПЖ. В послеоперационном периоде у 3 (23,1 %) больных наблюдали нагноение кисты ввиду заброса желудочного содержимого. Данные осложнения купировали консервативно.

Таким образом, у 20 (18,3 %) исследуемых пациентов после выполнения всех минимально инвазивных вмешательств под контролем УЗИ развились послеоперационные осложнения. Но необходимо отметить, что все по-

слеоперационные осложнения были достаточно быстро и легко купированы консервативно или посредством применения повторных вмешательств под контролем УЗИ. Летальных исходов не наблюдали.

Полученные результаты сопоставимы с данными других исследователей [7, 8, 11, 12], которые приводят сведения о достаточно высокой эффективности пункционно-дренирующих методик в лечении пациентов с данной патологией. По нашему мнению, таких показателей можно достичь за счет правильного определения конкретных показаний к минимально инвазивному вмешательству, выбора тактики лечения, наличия необходимых расходных материалов и опыта оперирующего хирурга.

Заключение

При небольшом размере постнекротической кисты поджелудочной железы возможно применение чрескожной пункции кисты под контролем УЗИ, что в большинстве случаев является окончательным методом хирургического лечения.

Применение пункционно-дренирующих операций под ультразвуковой навигацией в лечении пациентов с постнекротическими кистами поджелудочной железы в 18,3 % случаев сопровождаются послеоперационными осложнениями, которые достаточно легко купируются консервативно или с применением минимально инвазивных вмешательств.

Список литературы

1. DiMagno M. J., DiMagno E. P. Chronic pancreatitis // *Curr. Opin Gastroenterol.* 2012. Vol. 28, № 5. P. 523–531.
2. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. *Болезни поджелудочной железы* : в 2 т. М. : Медицина, 2008. 976 с.
3. Дунаевская С. С., Антюфриева Д. А. Развитие парапанкреатита в зависимости от конфигурации повреждения поджелудочной железы при остром некротизирующем панкреатите // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. Т. 151, № 3. С. 71–77.
4. Лубянский В. Г., Насонов В. В., Лепилов А. В., Яковлев В. А. Механизмы формирования постнекротических кист поджелудочной железы, сроки и методы эндоскопического чрезжелудочного дренирования // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2017. Т. 2, № 2. С. 28–33.
5. Khanna A. K., Tiwary S. K., Kumar P. Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma // *Int. J. Inflammation.* 2012. № 5. P. 1–7. doi: 10.1155/2012/279476
6. Hasan A., Moscoso D.I., Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2018. Vol. 28, № 4. P. 587–603. doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001
7. Соболев Ю. А., Беляева А. И. Эффективность транскутанного пункционного дренирования кист поджелудочной железы под ультразвуковым контролем // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2021. Т. 78, № 2. С. 119–123. doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-119-123
8. Носков И. Г. Методы лечения постнекротических кист поджелудочной железы: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA.* 2017. Т. 2, № 5. Ч. 1. С. 155–162. doi: 10.12737/article_59e85bb96921e5.67783675
9. Poisson J., Nantais M., Echave V. Pancreatic pseudocysts: evolution of therapeutic concepts // *Can. J. Surg.* 1994. Vol. 37. P. 450–456.

10. Garcia de Paredes A. G., Lopez-Duran S., Jose Olcina R. F. [et al.]. Management of pancreatic collections: an update // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020. Vol. 112, № 6. P. 483–490. doi: 10.17235/reed.2020.6814/2019
11. Лазутин М. В., Ивануса С. Я., Шершень Д. П. Комплексное использование современных минимально инвазивных вмешательств под лучевым наведением в хирургическом лечении кист поджелудочной железы // *Медицинская визуализация*. 2014. № 4. С. 42–49.
12. Akshintala V. S., Saxena P., Zaheer A. [et al.]. A comparative evaluation of outcomes of endoscopic versus percutaneous drainage for symptomatic pancreatic pseudocysts // *Gastrointest. Endosc.* 2014. Vol. 79. P. 921–928.
13. Tan J. H., Chin W., Shaikh A. L. [et al.]. Pancreatic pseudocyst: Dilemma of its recent management (Review) // *Exp. Ther Med.* 2021. Vol. 21, № 2. P. 159. doi: 10.3892/etm.2020.9590

References

1. DiMagno M.J., DiMagno E.P. Chronic pancreatitis. *Curr. Opin Gastroenterol.* 2012;28(5):523–531.
2. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Bolezni podzheludochnoy zhelezy: v 2 t. = Pancreatic diseases: in 2 volumes*. Moscow: Meditsina, 2008:976. (In Russ.)
3. Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A. Development of parapancreatitis depending on the acufication of damage to the pancreas in acute necrotizing pancreatitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;151(3):71–77. (In Russ.)
4. Lubyanskiy V.G., Nasonov V.V., Lepilov A.V., Yakovlev V.A. Mechanisms of formation of postnecrotic pancreatic cysts, timing and methods of endoscopic transgastric drainage. *Byulleten' VSNTs SO RAMN = Bulletin of East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;2(2):28–33. (In Russ.)
5. Khanna A.K., Tiwary S.K., Kumar P. Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma. *Int. J. Inflammation*. 2012;(5):1–7. doi: 10.1155/2012/279476
6. Hasan A., Moscoso D.I., Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2018;28(4):587–603. doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001
7. Sobolev Yu.A., Belyaeva A.I. Efficiency of transcutaneous puncture drainage of pancreatic cysts under ultrasound control. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2021;78(2):119–123. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-119-123
8. Noskov I.G. Treatment methods for postnecrotic pancreatic cysts: a modern view of the problem (literature review). *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2017;2(5)P.1:155–162. (In Russ.). doi: 10.12737/article_59e85bb96921e5.67783675
9. Poisson J., Nantais M., Echave V. Pancreatic pseudocysts: evolution of therapeutic concepts. *Can. J. Surg.* 1994;37:450–456. (In Russ.)
10. Garcia de Paredes A.G., Lopez-Duran S., Jose Olcina R.F. et al. Management of pancreatic collections: an update. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020;112(6):483–490. doi: 10.17235/reed.2020.6814/2019
11. Lazutin M.V., Ivanusa S.Ya., Shershen' D.P. Complex use of modern minimally invasive interventions under radiation guidance in the surgical treatment of pancreatic cysts. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical imaging*. 2014;(4):42–49. (In Russ.)
12. Akshintala V.S., Saxena P., Zaheer A. et al. A comparative evaluation of outcomes of endoscopic versus percutaneous drainage for symptomatic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest. Endosc.* 2014;79:921–928.
13. Tan J.H., Chin W., Shaikh A.L. et al. Pancreatic pseudocyst: Dilemma of its recent management (Review). *Exp. Ther Med.* 2021;21(2):159. doi: 10.3892/etm.2020.9590

Информация об авторах / Information about the authors

Александр Викторович Герасимов

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40); врач-хирург
хирургического отделения, Пензенская
областная клиническая больница имени
Н. Н. Бурденко (Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 28)

E-mail: gerasimov-av30@yandex.ru

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Александр Николаевич Митрошин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургии,
директор Медицинского института,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: an-mitroshin@mail.ru

Константин Игоревич Сергацкий

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40);
врач-колопроктолог отделения
колопроктологии, Пензенская областная
клиническая больница имени
Н. Н. Бурденко (Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 28)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Екатерина Валерьевна Титова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kineta@yandex.ru

Aleksandr V. Gerasimov

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of surgery, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia);
surgeon of the surgical department,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N.N. Burdenko (28 Lermontova street,
Penza, Russia)

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Aleksandr N. Mitroshin

Doctor of medical sciences, professor, head
of the sub-department of surgery, director
of Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Konstantin I. Sergatskiy

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia); coloproctologist
of the department of coloproctology,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N.N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia)

Ekaterina V. Titova

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 11.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 26.09.2023

Принята к публикации / Accepted 31.10.2023

УДК 615.038, 615.036.8

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-11

Оценка терапии препаратом нирматрелвир + ритонавир в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести

Т. М. Левина¹, Л. Н. Хохлова², Н. В. Куркина³

^{1,2,3}Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет, Саранск, Россия

¹tmlevina@mail.ru, ²hohluda@yandex.ru, ³nadya.kurckina@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Коронавирусная инфекция может провоцировать целый ряд заболеваний – от острой респираторной инфекции до острого респираторного дистресс-синдрома. По мере мутации вируса рекомендации по лечению изменяются, чтобы отразить максимально безопасные и эффективные методы лечения. Комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир входит в перечень возможных лекарственных препаратов для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения заболевания у взрослых в качестве этиотропной терапии. Существуют данные, свидетельствующие о снижении риска госпитализации на фоне приема данного препарата. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата нирматрелвира в сочетании с ритонавиром. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты ($n = 68$) в возрасте от 18 до 80 лет с симптомами COVID-19 и положительным результатом лабораторного исследования давностью не более 5 дней. Участники рандомизировались на две группы. Первая группа пациентов принимала комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир в течение 5 дней. Вторая группа участников принимала стандартную терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. *Результаты.* В группе пациенты, которые принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир не было зарегистрировано прогрессирования заболевания до тяжелого течения и ни единого случая ухудшения клинического состояния. Часть пациентов, получавших комбинированный препарат, достигла полного клинического выздоровления уже к 6–7-му дню от начала терапии. Полученные результаты показали эффективность комбинированного препарата более чем в 2 раза по сравнению со стандартной терапией. *Выводы.* Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения комбинированного препарата, который обеспечивает более эффективную элиминацию вируса, эффективно влияет на разрешение клинической симптоматики и снижает риск развития осложнений.

Ключевые слова: комбинированный препарат нирматрелвир в сочетании с ритонавиром, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, этиотропная терапия

Для цитирования: Левина Т. М., Хохлова Л. Н., Куркина Н. В. Оценка терапии препаратом нирматрелвир + ритонавир в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести // Известия высших учебных заведе-

Evaluation of nirmatrelvir + ritonavir therapy in patients with mild to moderate COVID-19

T.M. Levina¹, L.N. Khokhlova², N.V. Kurkina³

^{1,2,3}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹tmlevina@mail.ru, ²hohluda@yandex.ru, ³nadya.kurckina@yandex.ru

Abstract. *Background.* Coronavirus infection can provoke a number of diseases, ranging from acute respiratory infection to acute respiratory distress syndrome. As the virus mutates, treatment recommendations change to reflect the safest and most effective treatments available. The combined drug nirmatrelvir + ritonavir is included in the list of possible drugs for the treatment of mild and moderate COVID-19 in adults as an etiotropic therapy. There is evidence to reduce the risk of hospitalization while taking this drug. The purpose of the study is to evaluate the efficacy and safety of the combination drug nirmatrelvir in combination with ritonavir. *Materials and methods.* The study involved outpatients (n=68), aged 18 to 80 years, with symptoms of COVID-19 and a positive laboratory test result no more than 5 days old. The participants were randomized into two groups. The first group of patients took the combined drug nirmatrelvir + ritonavir for 5 days. The second group of participants received standard therapy in accordance with the interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of COVID-19. *Results.* Patients who took the combination drug nirmatrelvir + ritonavir did not have disease progression to a severe course. Also, in the group that took the combined drug nirmatrelvir + ritonavir, there was not a single case of worsening clinical condition. Some patients treated with the combination drug achieved complete clinical recovery by the 6-7th day from the start of therapy. The results obtained showed the effectiveness of the combined drug more than 2 times compared with standard therapy. *Conclusions.* The obtained results testify to the effectiveness of the use of the combined preparation, providing more effective elimination of the virus, effectively affecting the resolution of clinical symptoms and reducing the risk of complications.

Keywords: combination drug nirmatrelvir in combination with ritonavir, new coronavirus infection, COVID-19, etiotropic therapy

For citation: Levina T.M., Khokhlova L.N., Kurkina N.V. Evaluation of nirmatrelvir + ritonavir therapy in patients with mild to moderate COVID-19. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):101–111. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-11

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения по состоянию на февраль 2023 г. пандемия COVID-19 вызвала 758 390 564 подтвержденных случаев заболевания и 6 859 093 смертей во всем мире. COVID-19 является высококонтагиозным инфекционным заболеванием, вызываемым РНК-вирусом SARS-CoV-2 [1]. COVID-19 превосходит все другие нозологии, внося весомый вклад в общую смертность населения [2]. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) увеличивает вероятность развития летального исхода более чем в 10 раз [3].

Люди всех возрастов подвержены риску заражения этой инфекцией. Тем не менее пациенты старше 60 лет и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями (хронические заболевания легких, почек, сердечно-сосудис-

тые заболевания, сахарный диабет, ожирение, курение, онкологические заболевания и др.) имеют повышенный риск развития тяжелой инфекции COVID-19 [4]. Процент больных с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, был в шесть раз выше среди пациентов с уже имеющимися заболеваниями, чем у пациентов без сопутствующей патологии [5].

В результате многочисленных клинических исследований удалось добиться значительного прогресса в понимании SARS-CoV-2 [6]. Но по-прежнему наблюдаются вспышки этого вирусного заболевания, которые обусловлены появлением мутантных вариантов вируса. SARS-CoV-2 как представитель РНК-вирусов характеризуется высокой частотой мутаций, которая управляет вариативностью генома и эволюцией вируса, что позволяет избегать иммунного ответа макроорганизма, оказывать влияние на патогенность вируса, изменять клиническое течение заболевания, формировать лекарственную резистентность [7]. По мере мутации вируса рекомендации по лечению изменяются для выбора наиболее эффективного метода лечения.

Этиотропное лечение более эффективно на этапе репликации вируса [8]. Молнупиравир, фавипиравир, нирматрелвир/ритонавир и ремдесивир обладают наибольшей доказательной базой эффективности и безопасности [9]. Несмотря на это, продолжается активный поиск новых безопасных и эффективных этиотропных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции, осуществляется сбор и анализ пострегистрационных данных о препаратах, которые на настоящий момент уже применяются в клинической практике.

Одним из высокоэффективных и безопасных препаратов является комбинация нирматрелвира с ритонавиром. Ранее проведенные исследования на животных моделях, показавшие высокую достоверность полученных результатов, продемонстрировали, что нирматрелвир останавливает распространение COVID-19, а ритонавир снижает его метаболизм и поддерживает терапевтическую концентрацию в плазме крови. Новая коронавирусная инфекция претерпевает частые мутации, и нирматрелвир оказывает эффективное противовирусное действие в отношении вариантов и мутаций коронавируса [10].

Комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир был разрешен к применению для лечения пациентов с легкой и умеренной тяжестью течения с положительным результатом прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2. На основании исследования EPIC-HR, в котором принимали участие 2246 взрослых пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, подтверждена эффективность и безопасность использования нирматрелвира в сочетании с ритонавиром для лечения пациентов с COVID-19. Также было достоверно зафиксировано снижение риска госпитализации. Использование данного препарата дополнительно снизило вирусную нагрузку SARS-CoV-2 на 5-й день в 10 раз по сравнению с плацебо [1].

Для оценки степени эффективности, переносимости и безопасности нирматрелвира в сочетании с ритонавиром нами было отобрано 68 пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата нирматрелвира в сочетании с ритонавиром у взрослых амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проходило с 01.03.2022 по 15.10.2022 на базе ГБУЗ РМ «Поликлиника № 2». В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты обоего пола ($n = 68$), вакцинированные и не вакцинированные от COVID-19, в возрасте от 18 до 80 лет включительно с клинической симптоматикой COVID-19 сроком не более 5 дней от начала заболевания и положительным результатом исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа сроком давности не более 5 дней. При подписании информированного согласия пациентам репродуктивного возраста рекомендовалось использовать надежные методы контрацепции в течение всего периода на момент исследования и в последующие 3 недели после его окончания. Не включались в исследование:

- пациенты, которые применяли противовирусные препараты в течение последних 10 дней;
- пациенты, имеющие непереносимость компонентов препарата;
- пациенты с симптомами тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания;
- пациенты с наличием печеночной и почечной недостаточности;
- пациенты с ВИЧ, вирусными гепатитами В и С, сифилисом, с алкогольной и наркотической зависимостью, с психическими патологиями;
- беременные или кормящие женщины.

После процедуры скрининга участники рандомизировались на две группы в соотношении 1:1. Для рандомизации был использован современный генератор случайных чисел.

Первая группа пациентов принимала комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир 300 мг + 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч в течение 5 дней в сочетании с патогенетической и симптоматической терапией согласно действующим временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Вторая группа пациентов принимала терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

На следующем этапе исследования были проведены экспресс-тесты для исключения беременности, ВИЧ, вирусных гепатитов В и С и сифилиса. Пациентам проводился обязательный физикальный осмотр (в том числе определение клинического статуса по категориальной порядковой шкале) на пяти визитах, и процедуры, в том числе обязательное исследование РНК SARS-CoV-2 на визитах до первого отрицательного результата.

Визиты пациента: 0 (этап скрининга, не более 48 ч); 1 (на 6–7-й день); 2 (11–12-й день); 3 (14–15-й день); 4 (21-й день); 5 (завершение исследования на 28-й день от начала исследования).

Первичным критерием эффективности являлось уменьшение количества пациентов с прогрессированием COVID-19 до более тяжелого течения (в виде утяжеления клинического статуса на 2 и более по категориальной порядковой шкале клинического улучшения течения COVID-19).

В качестве вторичных критериев эффективности рассматривались: изменение и частота ухудшений клинического статуса более чем на 1 категорию на последующих визитах по категориальной порядковой шкале клинического улучшения; процент пациентов с 0 категорией по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на последующих визитах; процент пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2; оценка выраженности симптомов при динамическом наблюдении по шкале оценки основных симптомов COVID-19.

Результаты и обсуждение

Из 68 пациентов 46 имели сопутствующую патологию – факторы риска, характерные для прогрессирования Covid-19 до более тяжелого течения, что составило 67,6 % от общего числа пациентов. Наиболее частой патологией были ожирение (32,3 %) и артериальная гипертензия (33,8 %). Остальные заболевания среди всех исследуемых встречались с частотой не более 6 %.

Первичный анализ показал, что те пациенты, которые принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир, не имели прогрессирования заболевания до тяжелого течения по сравнению с пациентами, которые получали стандартную терапию.

Для оценки изменений клинического состояния у пациентов обеих групп использовали категориальную шкалу клинического состояния пациента с COVID-19. Оценку проводили по процентной доле пациентов, достигших изменений по двум основным параметрам: (а) ухудшение на 1 и более категорию, (б) достижение категории 0.

Результаты анализа изменений клинического статуса показали, что в группе, в которой пациенты принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир, не было зарегистрировано ни единого случая ухудшения клинического состояния к моменту проведения первого визита на 6–7-е сут исследования. Примечательно, что 23,7 % пациентов, получавших комбинированный препарат, достигли полного клинического выздоровления уже к 6–7-м сут от начала терапии, перейдя в категорию 0, а в группе сравнения этот показатель составил 10,5 %. Полученный результат показал эффективность комбинированного препарата более чем в 2 раза по сравнению со стандартной терапией. В группе сравнения, пациенты которой получали стандартную терапию, в 2,6 % регистрировалось ухудшение на 1 категорию по шкале клинического состояния.

Полная элиминация вируса к 6–7-м сут наблюдения наступила у 86,84 % (33 из 38) пациентов в группе, в которой принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир, против 65,79 % (25 из 38) пациентов в группе стандартной терапии. За весь период наблюдения у участников не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Клинический случай

Пациентка П., 47 лет, находилась на амбулаторном лечении с 11.04.2022 по 23.04.2022 с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», экспресс-тест и ПНК SARS-CoV-2 (методом амплификации нуклеиновых кислот), подтвержденная от 11.04.2022, легкой степени. ОРВИ лег-

кой степени. Гипертоническая болезнь – II стадия. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск 3 (высокий). Гипертрофия левого желудочка.

Обратилась за медицинской помощью 11.04.2022 с жалобами на боли в горле, сухой кашель, заложенность носа, повышение температуры тела до 37,8 °С, потливость, головную боль, боль в мышцах, отсутствие обоняния, нарушение вкуса, общую слабость. Заболела 10.04.2022, когда появились указанные симптомы.

Из анамнеза: повышение артериального давления отмечается с 2018 г. до 165/90 мм рт.ст. Пациентка постоянно принимает амлодипин 5 мг и периндоприл 8 мг. В течение последнего года достигнуты целевые уровни артериального давления (АД). Привита от COVID-19 (вакцина «Спутник Лайт») 17.01.2022.

Общее состояние ближе к удовлетворительному. В сознании. Положение активное. Телосложение правильное. Температура тела 37,8 °С. Индекс массы тела 24,82 кг/м². Носовое дыхание затруднено. Аносмия. Снижение вкусовой чувствительности. В зеве гиперемия небных дужек. Язык чистый, влажный. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка нормостенической формы. Перкуторный звук: ясный легочный. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания 19 уд/мин SpO₂ 98 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин, АД 125/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из под края правой реберной дуги.

Мазок из носоглотки на антиген SARS-CoV-2 иммунохроматографическим методом (экспресс-метод) от 11.04.2022 – положительный. Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 (с применением МАНК) – положительный от 11.04.2022. В общем анализе крови лимфоцитоз и ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В биохимическом анализе крови – повышение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Общий анализ крови от 11.04.2022: Нв – 128 г/л; Эр. – $5,2 \times 10^{12}$ /л, Нт – 43 %, тромбоциты – 275×10^9 /л, Le – $8,5 \times 10^9$ /л: с – 51 %, л – 43 %, м – 6 %, э – 0 %, СОЭ – 16 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 11.04.2022: общий белок – 75 г/л, билирубин – 6,2 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 16 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза (АСТ) – 21 Ед/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л (определение скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы СКД-ЕРІ 98 мл/мин/1,73м²), глюкоза крови – 4,6 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 109 ед/л, СРБ – 14 мг/л.

Анализ мочи от 11.04.2022: удельный вес – 1016, рН – 5,6 ед., белок – 0, глюкоза 0, эритроциты – 0, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

ЭКГ от 11.04.2022: ритм синусовый, правильный, с ЧСС 84 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Проведено лечение: режим домашний, обильное щелочное питье, с этиотропной целью – нирматрелвир + ритонавир, 300 мг + 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки с интервалом 12 ± 2 ч в течение 5 дней; с иммуномодулирующей целью – гриппферон 10000 МЕ/мл по 3 капли 5 раз в сутки в каж-

дый носовой ход в течение 7 дней; с муколитической целью – лазолван по 4 мл 3 раза в сутки; местно с противовоспалительной целью – раствор Тантум верде для полоскания горла по 15 мл 3 раза в день; с жаропонижающей целью – парацетамол 500 мг при повышении температуры тела выше 38,5 °С. С антигипертензивной целью пациентка продолжала принимать амлодипин 5 мг в сутки и периндоприл 8 мг в сутки.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: через 72 ч от начала терапии температура тела нормализовалась; потливость, боль в горле не беспокоят; уменьшились заложенность носа и сухой кашель; восстановилось обоняние. На 4-е сут появилось ощущение вкуса.

На 6-е сут при объективном осмотре: общее состояние пациентки удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Перкуторный звук: ясный легочный. Дыхание в легких жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 16 уд/мин. SpO₂ – 98 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений – 68 уд/мин. АД – 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. В клиническом анализе крови и биохимическом анализе крови не выявлено отклонений, все показатели – в пределах референсных значений, мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 МАНК – отрицательный.

Общий анализ крови от 17.04.2022: Нв – 130 г/л; Эр. – $5,2 \times 10^{12}$ /л, Нт – 42 %, тромбоциты – 263×10^9 /л, Le – $6,9 \times 10^9$ /л: с – 68 %, л – 24 %, м – 8 %, б – 0 %, э – 0 %, СОЭ – 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 17.04.2022: общий белок – 73 г/л, билирубин – 7,4 мкмоль/л, АЛТ – 17 ед/л, АСТ – 20 ед/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, креатинин – 64 мкмоль/л, сахар крови – 4,8 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 102 ед/л, СРБ – 2 мг/л.

Анализ мочи от 17.04.2022: удельный вес – 1018, рН – 5,6 ед., белок – 0, глюкоза – 0, эритроциты – 0, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 МАНК от 17.04.2022 – отрицательный.

На 11-й день лечения при объективном осмотре не выявлено отклонений от нормы. SpO₂ – 98 %. При повторном исследовании клинического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи – все показатели находились в пределах референсных значений. Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 также был отрицательным, при проведении ЭКГ дополнительных изменений не выявлено.

Анализ крови от 21.04.2022: Нв – 132 г/л; Эр. – $5,3 \times 10^{12}$ /л, Нт – 39 %, тромбоциты – 259×10^9 /л, Le – $6,8 \times 10^9$ /л: с – 67 %, л – 26 %, м – 7 %, э – 0 %, СОЭ – 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 21.04.2022: общий белок – 72 г/л, билирубин – 8,5 мкмоль/л, АЛТ – 16 ед/л, АСТ – 23 Ед/л, мочевины – 5,9 ммоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л, сахар крови – 4,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 101 ед/л, СРБ – 0 мг/л.

Анализ мочи от 21.04.2022: удельный вес – 1020, рН – 5,6 ед., белок – 0 г/л, глюкоза – 0, эритроциты – 0 поле зрения, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 МАНК от 21.04.2022 – отрицательный. На ЭКГ от 21.04.2022 без динамики.

Пациентка имеет по шкале оценки переносимости исследуемого препарата Лайкерта 0 баллов, что соответствует хорошей переносимости, поскольку при физикальном осмотре в динамике не были выявлены какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения, данные лабораторного обследования не выходят за пределы норм референсных значений и отсутствуют нежелательные реакции.

Заключение

Использование комбинированного препарата показало соответствие первичным и вторичным критериям эффективности. На фоне приема данного препарата прогрессирование COVID-19 до более тяжелого течения не отмечалось. Препарат нирматрелвир + ритонавир показал эффективность более чем в 2 раза по сравнению со стандартной терапией.

Проведенное клиническое исследование отражает безопасность, эффективность и хорошую переносимость комбинированного препарата нирматрелвира в сочетании с ритонавиром у взрослых амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19. На фоне использования данного препарата не было выявлено нежелательных явлений, препарат достаточно хорошо переносился пациентами, клиническая симптоматика и лабораторные показатели разрешались достаточно быстро.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что комбинированный препарат обеспечивает более эффективную элиминацию вируса, эффективно влияет на разрешение клинической симптоматики и снижает риск развития осложнений у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

Список литературы

1. Жмеренецкий К. В., Сазонова Е. Н., Воронина Н. В. [и др.]. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-tolko-nauchnye-fakty> (дата обращения: 03.05.2023).
2. Дружинин П. В., Молчанова Е. В., Подлевских Ю. Л. Влияние пандемии COVID-19 на смертность населения российских регионов // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2021. № 7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-pandemii-covid-19-na-smertnost-naseleniya-rossiyskih-regionov> (дата обращения: 03.05.2023).
3. Бахитов В. В., Алиев С. Р., Марцинкевич В. М. [и др.]. Структура смертности пациентов амбулаторного центра в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-smertnosti-patsientov-ambulatornogo-tsentra-v-period-pandemii-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19> (дата обращения: 03.05.2023).
4. Биличенко Т. Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. № 5 (5). С. 237–244. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244
5. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) // Кардиология. 2020. № 60 (11). С. 35–41. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1439

6. Малинникова Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. № 2 (33). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novaya-koronavirusnaya-infektsiya-segodnyashniy-vzglyad-na-pandemiyu-xxi-veka> (дата обращения: 03.05.2023).
7. Хайтович А. Б., Ермачкова П. А. Коронавирусные инфекции (мутации, генотипы) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnye-infektsii-mutatsii-genotipy>
8. Coopersmith C. M., Antonelli M., Bauer S. R. [et al.]. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness // Crit Care Med. 2021. Vol. 49 (4). P. 598–622. doi: 10.1097/CCM.0000000000004895 PMID: 33591008.
9. Земсков Д. Н., Балыкова Л. А., Радаева О. А. [и др.]. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19 // Фармация и фармакология. 2022. Vol. 10 (5). С. 432–445. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445
10. Балыкова Л. А., Селезнева Н. М., Горшенина Е. И. [и др.]. Современная направленная противовирусная терапия COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащей нирматрелвир и ритонавир // Фармация и фармакология. 2022. Vol. 10 (4). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-4
11. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. [et al.]. EPIC-HR investigators. Oral nirmatrelvir for High-Risk, nonhospitalized adults with Covid-19 // N Engl J Med. 2022. Vol. 386 (15). P. 1397–1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

References

1. Zhmerenetskiy K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V. et al. COVID-19: only scientific facts. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2020;(1). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-tolko-nauchnye-fakty> (accessed 03.05.2023).
2. Druzhinin P.V., Molchanova E.V., Podlevskikh Yu.L. The impact of the COVID-19 pandemic on the mortality rate of the population of Russian regions. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2021;(7). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-pandemii-covid-19-na-smertnost-naseleniya-rossiyskih-regionov> (accessed 03.05.2023).
3. Bakhitov V.V., Aliev S.R., Martsinkevich V.M. et al. Mortality structure of outpatient center patients during the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern problems of health care and medical statistics*. 2022;(2). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-smertnosti-patsientov-ambulatornogo-tsentra-v-period-pandemii-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19> (accessed 03.05.2023).
4. Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (research review). *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical review*. 2021;(5):237–244. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244
5. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How to evaluate the results of treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19)? Clinical Condition Assessment Scale (SHOCS-COVID). *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;(60):35–41. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
6. Malinnikova E.Yu. New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the 21st century. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Infectious diseases: News. Opinions. Education*. 2020;(2). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru>

- article/n/novaya-koronavirusnaya-infektsiya-segodnyashniy-vzglyad-na-pandemiyu-xxi-veka (accessed 03.05.2023).
7. Khaytovich A.B., Ermachkova P.A. Coronavirus infections (mutations, genotypes). *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;(1). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnye-infektsii-mutatsii-genotipy>
 8. Coopersmith C.M., Antonelli M., Bauer S.R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021;49(4):598–622. doi: 10.1097/CCM.0000000000004895 PMID: 33591008.
 9. Zemskov D.N., Balykova L.A., Radaeva O.A. et al. Current aspects of etiotropic therapy for COVID-19. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and pharmacology*. 2022;10(5):432–445. (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445
 10. Balykova L.A., Selezneva N.M., Gorshenina E.I. et al. Modern targeted antiviral therapy for COVID-19: results of a multicenter clinical study of the effectiveness and safety of a fixed combination containing nirmatrelvir and ritonavir. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and pharmacology*. 2022;10(4). (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-4
 11. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al. EPIC-HR investigators. Oral nirmatrelvir for High-Risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397–1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

Информация об авторах / Information about the authors

Татьяна Михайловна Левина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: tmlevina@mail.ru

Tat'yana M. Levina

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of hospital therapy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Людмила Николаевна Хохлова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: hohluda@yandex.ru

Lyudmila N. Khokhlova

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of hospital therapy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Надежда Викторовна Куркина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

Nadezhda V. Kurkina

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of hospital therapy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 09.09.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023

Патогенетическая терапия спинальной мышечной атрофии в клинической практике педиатра Пензенской области

Л. А. Мусатова¹, Л. И. Краснова², О. А. Понятова³,
И. В. Палькова⁴, Д. С. Хаярова⁵

^{1,2,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

³Пензенская областная детская клиническая больница
имени Н. Ф. Филатова, Пенза, Россия

¹musatova-1970@mail.ru, ²lik72@list.ru, ³pediatrkafedra@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Орфанные заболевания – большая группа нозологий, представляющая собой жизнеугрожающие или неуклонно прогрессирующие состояния, которые при отсутствии лечения могут вызвать летальный исход или привести к инвалидизации. В зависимости от возраста появления первых клинических симптомов и степени тяжести двигательных нарушений выделяют четыре типа спинальной мышечной атрофии (СМА). Самая тяжелая форма – СМА I типа, проявляющаяся снижением или отсутствием двигательной активности еще внутриутробно, что обуславливает сложность своевременного назначения патогенетической терапии и приводит к смертности в младенческом возрасте. Цель исследования: анализ опыта применения патогенетической терапии препаратом Нусинерсен у пациентов детского возраста со СМА в клинической практике. *Материалы и методы.* На базе Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова с мая 2015 г. наблюдали 6 пациентов со СМА, которые получают патогенетическую терапию препаратом Нусинерсен с мая 2020 г. Доступность препаратов осуществляется в рамках финансирования Государственным фондом РФ «Круг Добра». Введение препарата проводили на базе Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова в условиях отделения интенсивной терапии с применением общей анестезии. Каждые 6 месяцев проводится динамическое наблюдение и оценка моторных навыков по расширенной шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит. *Результаты.* По заключению бригады врачей-специалистов в составе невролога, генетика, педиатра и результатам лабораторных анализов побочных явлений после терапии препаратом Нусинерсен не выявлено. На фоне лечения данным препаратом отмечается положительная динамика в виде улучшения мышечного тонуса, походки, появления новых моторных навыков. *Выводы.* Продемонстрированы эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен в условиях реальной клинической практики у детей разных возрастных групп со СМА I–IV типов, несмотря на введение в терапию данного препарата через 10–20 лет с момента диагностирования СМА.

Ключевые слова: дети, орфанные заболевания, спинальная мышечная атрофия, Нусинерсен, патогенетическая терапия

Для цитирования: Мусатова Л. А., Краснова Л. И., Понятова О. А., Палькова И. В., Хаярова Д. С. Патогенетическая терапия спинальной мышечной атрофии в клинической практике педиатра Пензенской области // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 112–122. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-12

Pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in the clinical practice of a pediatrician in Penza region

L.A. Musatova¹, L.I. Krasnova², O.A. Ponyatova³,
I.V. Pal'kova⁴, D.S. Khayarova⁵

^{1,2,4,5}Penza State University, Penza, Russia

³Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov, Penza, Russia

¹musatova-1970@mail.ru, ²lik72@list.ru, ³pediatrkafedra@yandex.ru

Abstract. *Background.* Orphan diseases are a large group of nosologies that are life-threatening or steadily progressive conditions that, if left untreated, can cause death or lead to disability. Depending on the age of onset of the first clinical symptoms and the severity of movement disorders, 4 types of spinal muscular atrophy (SMA) are distinguished. The most severe form is SMA type 1, which is manifested by a decrease or lack of motor activity even in utero, which makes it difficult to prescribe pathogenetic therapy in a timely manner and leads to mortality in infancy. The purpose of the study is to analyze the experience of using pathogenetic therapy with Nusinersen in pediatric patients with SMA in clinical practice. *Materials and methods.* On the basis of the Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov since May 2015, 6 patients with SMA who have been receiving pathogenetic therapy with Nusinersen since May 2020 have been observed. The availability of drugs is carried out within the framework of financing by the State Fund of the Russian Federation "Circle of Kindness". The introduction of the drug was carried out on the basis of Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov in the intensive care unit under general anesthesia. Every 6 months, follow-up and assessment of motor skills using the Hammersmith Hospital Extended Motor Function Scale (HFMSE) is performed. *Results.* According to the conclusion of the examination of a team of medical specialists consisting of a neurologist, geneticist, pediatrician and the results of laboratory tests, no side effects after Nusinersen therapy were detected. Against the background of treatment with this drug, there is a positive trend in the form of improved muscle tone, gait, and the emergence of new motor skills. *Conclusions.* The effectiveness and safety of Nusinersen in real clinical practice in children of different age groups with SMA types 1-4 were demonstrated, despite the introduction of this drug into therapy 10-20 years after the diagnosis of SMA.

Keywords: children, orphan diseases, spinal muscular atrophy (SMA), Nusinersen, pathogenetic therapy

For citation: Musatova L.A., Krasnova L.I., Ponyatova O.A., Pal'kova I.V., Khayarova D.S. Pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in the clinical practice of a pediatrician in Penza region. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):112–122. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-12

Введение

Орфанные заболевания – это большая группа редких нозологий с частотой обнаружения 1:10000 и реже, представляющая собой жизнеугрожающие или упорно прогрессирующие состояния, которые при отсутствии лечения могут привести к инвалидизации или вызвать летальный исход [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, на 2022 г. в перечень орфанных заболеваний входят более 500 нозологий. В связи с чем, несмотря на редкую встречаемость, во всем мире общее число людей, страдающих данными заболеваниями, составляет около 400 млн человек (5 % населения планеты); 80 % патологий имеют генетическую природу и по степени

тяжести варьируются от легких до угрожающих жизни состояний. Известно, что на 2020 г. в Российском регистре состоят более 36 тыс. человек с орфанными заболеваниями, из которых 79 пациентов проживают в Пензенской области [2]. Распространенность спинальной мышечной атрофии (СМА) составляет 5,5 на 100 тыс. населения, среди новорожденных – 1 на 6–10 тыс. В России зарегистрировано 890 детей с разными типами СМА, 9 из которых проживают в Пензенской области [3, 4].

Спинальная мышечная атрофия – аутосомно-рецессивное прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией и гибелью альфамотонейронов передних рогов спинного мозга и приводящее к прогрессирующей мышечной слабости, атрофии мышц, развитию деформации позвоночника и суставов [5]. Причиной заболевания являются мутации в длинном плече хромосомы 5q, что делает невозможным функционирование гена SMN1 (survival motor neuron 1) – гена выживаемости мотонейронов, следствием чего является дефицит белка SMN. Ген SMN2 также отвечает за выработку данного белка, однако количество функционального белка, вырабатываемого им, низкое. СМА представляет собой спектр различных клинических состояний, при этом тяжесть заболевания зависит от возраста дебюта и количества копий гена SMN2. В зависимости от возраста появления первых клинических симптомов и степени тяжести двигательных нарушений выделяют четыре типа спинальной мышечной атрофии [6]. Самой тяжелой формой выступает СМА I типа, так как проявляется снижением двигательной активности или ее отсутствием еще до рождения ребенка, что обуславливает сложность своевременного назначения патогенетической терапии и приводит к ранней смертности в младенческом возрасте [7]. Для улучшения прогноза и снижения риска развития осложнений в будущем необходима разработка патогенетической терапии, которая дала возможность повлиять на прогрессирование заболевания [8]. Так, Нусинерсен – первый лекарственный препарат для лечения спинальной мышечной атрофии, представляющий собой антисмысловые олигонуклеотиды (АСО). Он увеличивает долю транскриптов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) с включением экзона 7 гена SMN2, связываясь с интронным сайленсером сплайсинга (intronic splice silencing site – ISS N1), расположенным в интроне 7 предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена SMN2 [9]. Связываясь с ним, АСО вытесняет факторы сплайсинга, в норме подавляющие его. Вытеснение этих факторов приводит к сохранению экзона 7 в мРНК SMN2. После синтеза мРНК SMN2 может происходить ее трансляция в белок SMN с полной длиной цепи и сохраненной функциональной активностью [10].

Цель исследования – проанализировать опыт применения патогенетической терапии препаратом Нусинерсен у пациентов детского возраста со спинальной мышечной атрофией в клинической практике Пензенской области.

Материалы и методы

С 2005 по 2022 г. на базе неврологического отделения Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова проведено проспективное когортное исследование. Под наблюдением находились пациенты

со спинальной мышечной атрофией. В 2022 г. возраст пациентов составлял: СМА I типа – один ребенок (4 года); СМА II типа – четыре ребенка (возраст 9, 10, 10, 17 лет); СМА III типа – три ребенка (9, 15, 15 лет).

Пациенты находились в стационаре неврологического отделения от 6 до 12 дней, где проводился осмотр бригадой медицинских специалистов, включающей невролога, ортопеда, генетика, педиатра. Проводились клиничко-лабораторное обследование детей с исследованием жалоб, объективным осмотром, общим клиническим анализом крови, биохимическим анализом крови (с определением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, общего белка), коагулограмма, исследование ликвора на общий анализ. Проводились инструментальные исследования, такие как магнитно-резонансная томография головного мозга, электромиография; дополнительные исследования назначались при наличии показаний. Все дети перед постановкой диагноза проходили через необходимый перечень диагностических мероприятий, включающий электромиографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию мышц, оценку моторных функций по расширенной шкале больницы Хаммерсмит (HFMSE). Верификация диагноза проводилась генетическим тестированием.

В Пензенской области из 9 пациентов детского возраста получают патогенетическую терапию 8 детей: 6 из них получают Нусинерсен, 2 ребенка – Рисдиплам. Законные представители одного ребенка отказались от проведения патогенетической терапии.

В анализ включены 6 пациентов детского возраста со спинальной мышечной атрофией различных типов, которым проведена патогенетическая терапия Нусинерсеном. Впервые в г. Пенза в базе Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова введение данного препарата интратекально методом люмбальной пункции было проведено в мае 2020 г. До 2020 г. дети наблюдались у невролога, генетика, педиатра и получали симптоматическую терапию, реабилитационные методы лечения (лечебная физкультура, массаж, механотерапию, Бобат-терапию). В настоящее время дети находятся на поддерживающей терапии данным препаратом. У законных представителей пациентов было получено информированное согласие на введение препарата, проведено уведомление о методе введения, осложнениях и возможных нежелательных реакциях. Введение препарата проводилось на базе ГБУЗ Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) под общей анестезией врачом-неврологом, а в сложном случае у пациента детского возраста со сколиозом IV степени – с привлечением врача-нейрохирурга с использованием визуализационной техники для исключения потенциальных сложностей введения препарата.

Вводимая доза препарата Нусинерсен составляла 12 мг (5 мл) интратекально. Режим дозирования: в первый день лечения (день 0), в 14, 28, 63-й дни (нагрузочные дозы). Введение препарата происходит интратекально болюсно в течение 1–3 мин с помощью иглы для спинальной анестезии. В качестве поддерживающей терапии дозу вводят 1 раз в 4 месяца. После каждого введения препарата проводится оценка безопасности методом динамического

наблюдения детей и оценка моторных навыков по расширенной шкале моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMS).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel. Количественные данные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений.

Результаты и обсуждение

Изучили шесть пациентов детского возраста со спинальной мышечной атрофией, вошедших в группу оказания патогенетической терапии препаратом Нусинерсен (рис. 1).

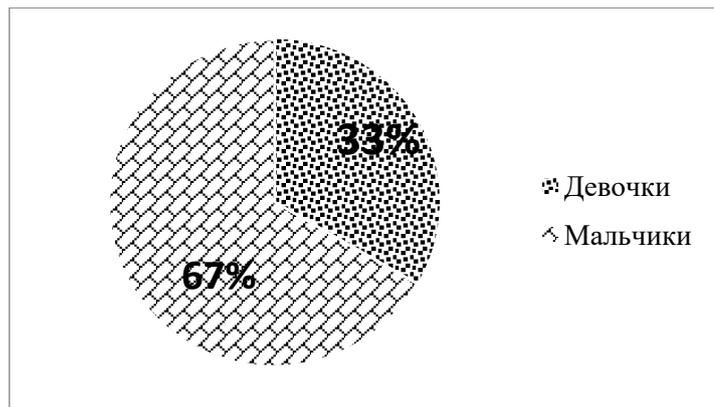


Рис. 1. Распределение детей по полу

Верифицируя диагноз, обнаружили, что пациенты детского возраста со СМА распределялись по типу заболевания следующим образом: с I типом – 17 %, со II типом – 50 % детей, с III типом – 33 %, с IV типом – 0 % (рис. 2).

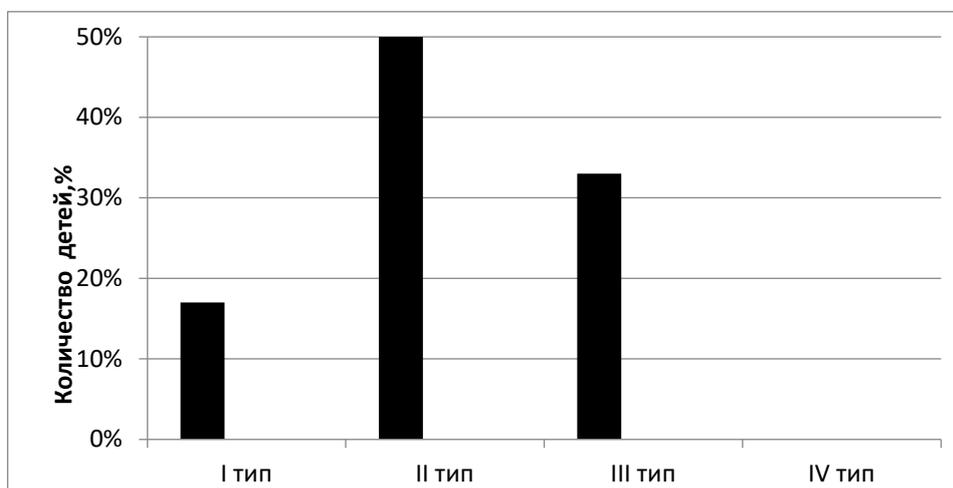


Рис. 2. Количество пациентов детского возраста в зависимости от типа СМА

Терапия Нусинерсеном пациентам детского возраста со СМА начата в мае 2020 г., когда одному ребенку было 30 месяцев, второму – 86 месяцев,

третьему – 99 месяцев, четвертому – 184 месяца, пятому – 100 месяцев, шестому – 98 месяцев. Согласно разделению пациентов со СМА по возрастным периодам (по А. С. Выготскому) на момент начала терапии возраст одного ребенка соответствует дошкольному периоду, четырех детей – младшему школьному, одного ребенка – старшему школьному.

Количество детей, тип СМА и возраст к началу патогенетической терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1

Возрастная характеристика обследованных пациентов на момент начала терапии препаратом Нусинерсен

Тип спинальной мышечной атрофии	Количество пациентов	Возраст детей на момент начала терапии, месяцев	Среднее значение возраста пациентов, месяцев
I	1	30	30
II	3	86, 99, 184	123
III	2	100, 98	99

Известно, что пациенты детского возраста со СМА распределились по полу и типам СМА следующим образом: 1 мальчик имел I тип СМА (100 %), 1 девочка (33 %) и 2 мальчика (67 %) имели II тип, III тип обнаружили у 1 девочки (50 %) и 1 мальчика (50 %) (рис. 3).

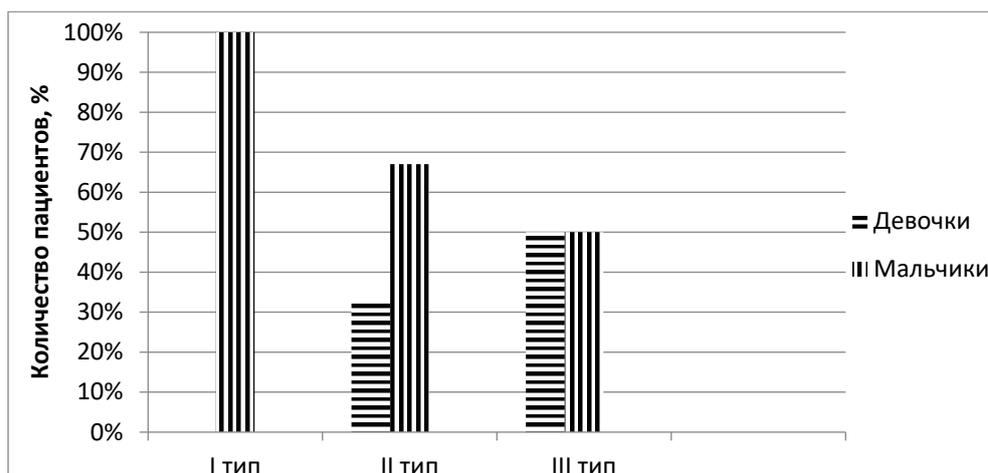


Рис. 3. Распределение пациентов по полу и типам СМА

Окончательный диагноз был уточнен у детей в разные годы, а патогенетическая терапия Нусинерсеном начата в мае 2020 г. (рис. 4).

Клинически выявлено, что пациент детского возраста со СМА I типа, относящийся к дошкольному периоду, не мог держать голову, сидеть, стоять, переворачиваться с одного бока на другой до момента начала терапии. Дети со СМА II типа младшего школьного возраста не могли сгибать бедро в тазобедренном суставе, отводить руки до горизонтального положения, вращать плечом, сгибать и разгибать руку в плечевом суставе. У ребенка со СМА III

типа старшего школьного возраста были замечены тремор рук и головы, фасцикулярные подергивания в периоральных мышцах.

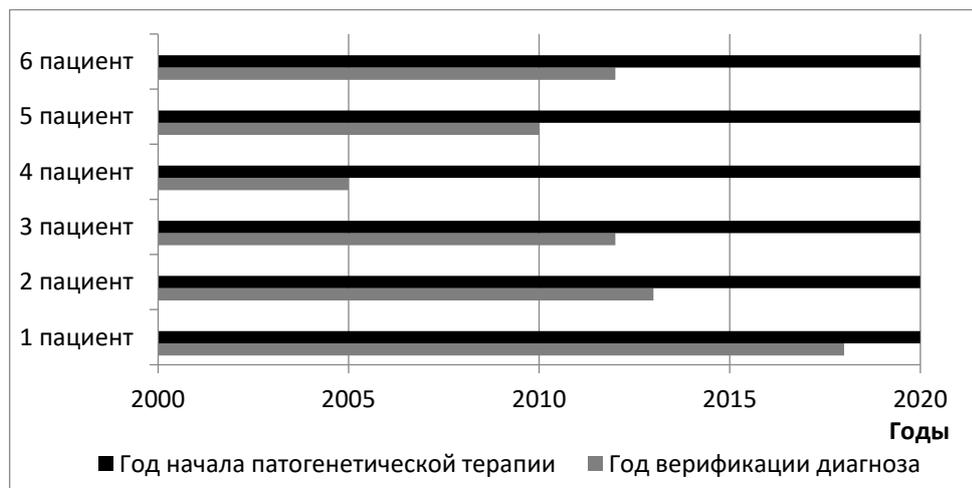


Рис. 4. Длительность периода от момента верификации диагноза до начала патогенетической терапии

По заключению бригады врачей-специалистов и результатам лабораторных анализов не выявлено таких побочных явлений, как гиперчувствительность, головная боль, асептический менингит, рвота, боли в спине, описанных в инструкции к препарату.

При применении патогенетической терапии препаратом Нусинерсен у пациентов со СМА I–III типов была отмечена положительная динамика: ребенок дошкольного возраста может держать голову, начинает сидеть, переворачиваться с одного бока на другой, пытается стоять с поддержкой взрослых. Исчезли подергивания в мышцах спины.

У четырех детей младшего школьного возраста наблюдаются улучшения со стороны проксимальных мышц ног, тазового и плечевого пояса. Появляется возможность сгибать и разгибать бедро в тазобедренном суставе. Также было замечено, что дети стали отводить руки до горизонтального положения, сгибать и разгибать руку в плечевом суставе.

У одного ребенка старшего школьного возраста прекратились тремор рук и головы, а также фасцикулярные подергивания в периоральных мышцах.

На фоне лечения препаратом Нусинерсен отмечалась положительная динамика в виде постепенного нарастания мышечной силы, улучшения мышечного тонуса, походки, координации и появления новых моторных навыков.

Средняя исходная оценка по шкале HFMSE у пациентов детского возраста до момента начала патогенетической терапии Нусинерсеном составила $19 \pm 1,29$ балла, через год после начала патогенетической терапии Нусинерсеном средняя оценка стала $21,1 \pm 1,16$ балла, что проявлялось положительной динамикой в виде постепенного нарастания мышечной силы у детей со СМА I–III типов. В 2022 г. оценка составляет уже $22 \pm 1,13$ балла, что проявляется в улучшении мышечного тонуса, походки, координации и появлении новых моторных навыков у детей со СМА I–III типов (рис. 5). Кроме то-

го, родители и законные представители пациентов отмечают положительную динамику, связанную с увеличением выносливости пациентов детского возраста со СМА во время проведения реабилитационных мероприятий.

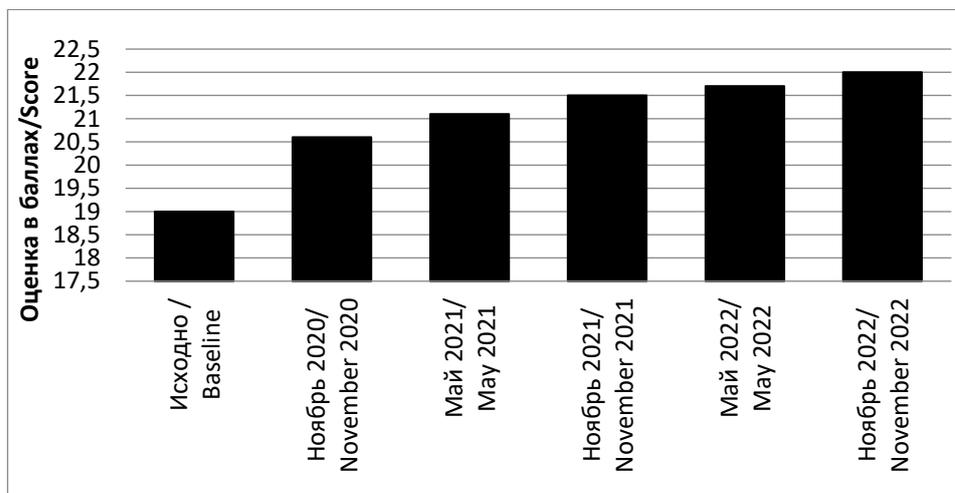


Рис. 5. Диаграмма оценки моторных функций по шкале HFMSE у обследованных пациентов детского возраста со СМА I–III типов, получающих терапию препаратом Нусинерсен

Обсуждение

При сравнении исследованных пациентов детского возраста со СМА по гендерному признаку обнаружено, что девочек было в 2 раза меньше, чем мальчиков. Обнаружено также, что чаще всего встречался II тип СМА, а IV тип данного орфанного заболевания не определялся у изученных пациентов детского возраста. Детей с I типом СМА было в 3 раза меньше, чем детей со II типом, и в 2 раза меньше, чем пациентов со СМА III типа.

Изучая возраст обследованных пациентов к началу патогенетической терапии, заметили, что терапия препаратом Нусинерсен назначалась детям со СМА I типа в более раннем возрасте (30 месяцев), чем пациентам со СМА III типа (99 месяцев) и II типа (123 месяца).

СМА I типа имелась у 1 мальчика (100 %), II тип представлен 2 мальчиками (67 %) и 1 девочкой (33 %), в III типе мальчиков и девочек равное количество (50 %).

Моторные функции по шкале HFMSE у обследованных пациентов детского возраста со СМА I–III типов, получающих терапию препаратом Нусинерсен, имели положительную динамику: с мая 2020 г. до ноября 2022 г. оценка возросла на 3 балла.

Заключение

Среди обследованных детей г. Пензы со СМА девочек оказалось в 2 раза меньше, чем мальчиков.

В 50 % случаев у пациентов детского возраста выявлялся II тип СМА.

Патогенетическая терапия препаратом Нусинерсен была назначена изученным пациентам одновременно в мае 2020 г.

Продемонстрированы эффективность и безопасность применения патогенетической терапии препаратом Нусинерсен у пациентов детского возраста со спинальной мышечной атрофией I–III типов в разных возрастных группах в клинической практике.

Динамическое наблюдение за пациентами детского возраста позволило выявить рост положительной динамики в виде постепенного нарастания мышечной силы, улучшения мышечного тонуса, походки, координации, появления новых моторных навыков и исчезновения тремора рук и головы, фасцикулярных подергиваний в периоральных мышцах, что подтверждается объективной оценкой по шкале моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMS).

Таким образом, введение препарата Нусинерсен в патогенетическую терапию СМА у пациентов детского возраста оказывает существенное влияние на качество их жизни. Комплексный подход к терапии пациентов детского возраста со СМА, включающий в себя патогенетическую терапию и мультидисциплинарность, способствует достижению лучших результатов лечения.

Список литературы

1. Артемьева С. Б., Кузенкова Л. М., Ильина Е. С. [и др.]. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России // Вятский медицинский вестник. 2022. Т. 10. С. 35–41. doi: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
2. Васильева Т. П., Зинченко Р. А., Комаров И. А. [и др.]. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации // Педиатрия. 2020. Т. 99, № 4. С. 229–237. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237
3. Витковская И. П., Зеленова О. В., Стерликов С. А. [и др.]. Первое проспективное многоцентровое не интервенционное исследование распространенности спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 3. С. 393–409. doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-393-409
4. Киселев В. Н., Александров Н. Ю., Короткевич М. М. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России // Нервно-мышечные болезни. 2018. Т. 1, № 8. С. 10–19. doi: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38
5. Коледаева Е. В., Береснева А. А., Онучина Ю. Н. Применение этиотропного и патогенетического препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии I типа // Вятский медицинский вестник. 2022. № 3. С. 96–99. doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-96-99
6. Шаймурзин М. Р. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики // International Neurological Journal. 2021. Т. 23, № 4. С. 73–80. doi: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174056
7. Шашель В. А., Фирсова В. Н., Трубилина М. М. [и др.]. Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы // Медицинский вестник Юга России. 2021. Т. 12, № 2. С. 28–35. doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35
8. Mercuri E., Finkel R., Muntoni F. [et al.]. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care // Neuromuscular Disorders. 2018. Vol. 28. P. 103–115.
9. Finkel R., Mercuri E., Meyer O. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics // Neuromuscular Disorders. 2018. Vol. 28. P. 197–207.

10. Williams L. Spinal Muscular Atrophy in the Age of Gene Therapy // AACN Adv Crit Care. 2020. Vol. 31 (1). P. 86–91. doi: 10.4037/aacnacc2020436

References

1. Artem'eva S.B., Kuzenkova L.M., Il'ina E.S. et al. Effectiveness and safety of the drug nusinersen within the framework of the expanded access program in Russia. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka medical bulletin*. 2022;10:35–41. (In Russ.). doi: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
2. Vasil'eva T.P., Zinchenko R.A., Komarov I.A. et al. Prevalence and issues of diagnosing rare (orphan) diseases among the child population of the Russian Federation. *Pediatriya = Pediatrics*. 2020;99(4):229–237. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237
3. Vitkovskaya I.P., Zelenova O.V., Sterlikov S.A. et al. The first prospective multicenter non-interventional study of the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern problems of health care and medical statistics*. 2022;(3):393–409. (In Russ.). doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-393-409
4. Kiselev V.N., Aleksandrov N.Yu., Korotkevich M.M. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases*. 2018;1(8):10–19. doi: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38
5. Koledaeva E.V., Beresneva A.A., Onuchina Yu.N. Using etiotropic and pathogenetic drugs for the treatment of spinal muscular atrophy type I. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka medical bulletin*. 2022;(3):96–99. (In Russ.). doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-96-99
6. Shaymurzin M.R. Spinal muscular atrophy in children: epidemiology, phenotypic features and modern possibilities of early clinical and instrumental diagnosis. *International Neurological Journal*. 2021;23(4):73–80. (In Russ.). doi: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174056
7. Shashel' V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M. et al. Orphan diseases and related problems. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021;12(2):28–35. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35
8. Mercuri E., Finkel R., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:103–115.
9. Finkel R., Mercuri E., Meyer O. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28:197–207.
10. Williams L. Spinal Muscular Atrophy in the Age of Gene Therapy. *AACN Adv Crit Care*. 2020;31(1):86–91. doi: 10.4037/aacnacc2020436

Информация об авторах / Information about the authors

Людмила Александровна Мусатова

кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой педиатрии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: musatova-1970@mail.ru

Lyudmila A. Musatova

Candidate of medical sciences, head of the
sub-department of pediatrics, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Людмила Ивановна Краснова

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: lik72@list.ru

Lyudmila I. Krasnova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of pediatrics, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ольга Алексеевна Понятова

заведующий неврологическим
отделением, Пензенская областная
детская клиническая больница
имени Н. Ф. Филатова (Россия,
г. Пенза, ул. Бекешская, 43)

E-mail: pediatrikafedra@yandex.ru

Olga A. Ponyatova

Head of the department of neurology,
Penza Regional Children's Clinical
Hospital named after N.F. Filatova
(43 Bekeshskaya street, Penza, Russia)

Ирина Викторовна Палькова

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: pediatrikafedra@yandex.ru

Irina V. Pal'kova

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Дарья Сергеевна Хаярова

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: pediatrikafedra@yandex.ru

Dar'ya S. Khayarova

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 11.09.2023

Принята к публикации / Accepted 03.10.2023

УДК 616.12-008.46

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-13

Возможности применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы)

И. А. Бабкина¹, Л. И. Саламова², В. Э. Олейников³

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹innalevina@mail.ru, ²l.salyamova@yandex.ru, ³kafterpmi2014@pnzgu.ru

Аннотация. Инфаркт миокарда остается одной из наиболее частых причин развития хронической сердечной недостаточности. Современным инновационным лечением пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – класса антидиабетических лекарственных средств. Данный обзор посвящен изучению и прогнозу влияния дапаглифлозина и эмпаглифлозина на качество жизни пациентов с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью. Особое внимание в обзоре уделено анализу некоторых плейотропных эффектов препаратов в клинических исследованиях пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца, а также в экспериментальных работах на животных. Систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Поиск проводился в электронных базах данных PubMed, eLibrary.ru без ограничений по дате издания публикаций. Последний поиск осуществлен 10 августа 2023 г.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, качество жизни, сердечно-сосудистый прогноз

Для цитирования: Бабкина И. А., Саламова Л. И., Олейников В. Э. Возможности применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 123–136. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-13

The possibilities of using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of patients with cardiovascular diseases (literature review)

I.A. Babkina¹, L.I. Salyamova², V.E. Oleynikov³

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

¹innalevina@mail.ru, ²l.salyamova@yandex.ru, ³kafterpmi2014@pnzgu.ru

Abstract. Myocardial infarction remains one of the most common causes of chronic heart failure. Modern innovative treatment of patients with high cardiovascular risk is the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors - a class of antidiabetic drugs. This review is

devoted to the study of dapagliflozin and empagliflozin effect on the quality of life and prognosis in patients with myocardial infarction and chronic heart failure. Special attention in the review is paid to the analysis of some pleiotropic effects of drugs in clinical studies of patients with various variants of coronary heart disease, as well as in experimental studies on animals. The systematic review was carried out in accordance with the recommendations and reporting provisions for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). The search was conducted in PubMed electronic databases, elibrary.ru without restrictions on the date of publication of publications. The last search was carried out on August 12, 2023.

Keywords: myocardial infarction, chronic heart failure, empagliflozin, dapagliflozin, quality of life, cardiovascular prognosis

For citation: Babkina I.A., Salyamova L.I., Oleynikov V.E. The possibilities of using sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of patients with cardiovascular diseases (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):123–136. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-13

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из важнейших проблем современной кардиологии в связи с быстрым увеличением числа пациентов с данной патологией, в том числе вследствие высокой распространенности сердечно-сосудистых (СС) заболеваний [1–3]. Данный синдром затрагивает 64,3 млн человек во всем мире [4]. Ожидается, что число больных будет возрастать по мере старения населения [1, 5].

Несмотря на использование современных препаратов с антире моделирующим действием, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) остается в числе основных причин ХСН. Так, по данным исследования ЭПОХА–ХСН, в 63,3 % заболевание развивается вследствие ишемической болезни сердца, в 16,6 % – сахарного диабета (СД), 15,8 % – ИМ [6]. Патогенез ХСН многогранен и может быть связан с иммуновоспалительными, нейрогормональными механизмами, эндотелиальной дисфункцией, коморбидностью и другими факторами [7–10].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, в настоящее время активно применяющийся у больных СС-патологией в сочетании с СД и без [8, 11–13]. В частности, в нескольких крупных рандомизированных исследованиях продемонстрирован кардио- и нефропротективный эффект данной группы лекарственных средств у пациентов с различными вариантами ХСН [14–19].

Влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистый прогноз пациентов с ХСН

Важные результаты были получены при изучении иНГЛТ-2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина у больных с ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ≤ 40 % и >40 %, независимо от наличия или отсутствия СД [20, 21].

Исследование DAPA-HF было направлено на анализ эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) в сочетании с СД 2-го типа и без него [22]. Согласно результатам риск смерти от СС причин или обострения ХСН (госпитализация или обращение за неотложной помощью) был ниже в группе активного лече-

ния по сравнению с группой плацебо, независимо от наличия или отсутствия СД. Следует подчеркнуть, что терапия дапаглифлозином сопровождалась снижением частоты каждого из компонентов комбинированной конечной точки [23].

Цель исследования DELIVER заключалась в оценке эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с ХСН с сохраненной (ХСНсФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) [24]. Частота декомпенсации заболевания или СС смерти в основной группе составила 16,4 % против 19,5 % в контрольной группе ($p < 0,001$). Преимущества иНГЛТ-2 были достигнуты за счет частоты декомпенсаций ХСН, в то время как достоверных различий по смертности между группами выявлено не было [25].

В исследование EMPEROR-Preserved включали пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >40 %, у которых изучали влияние эмпаглифлозина на первичный исход (СС смертность и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) [26]. В течение 26,2 месяцев наблюдения первичная конечная точка в основной группе зарегистрирована в 13,8 % случаев против 17,1 % группы плацебо ($p < 0,001$). Следует отметить, что этот эффект был связан с более низкой общей частотой госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе эмпаглифлозина [21].

Отличительной особенностью исследования EMPEROR-Reduced было изучение эффективности эмпаглифлозина у больных тяжелой ХСНнФВ (преимущественно с ФВ ЛЖ ≤ 30 %) [27]. Частота первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть от СС причин или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, была ниже в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Причем влияние препарата на первичный исход не зависело от наличия или отсутствия СД [20]. По результатам данного исследования экспертами Российской Федерации были опубликованы резолюции по включению эмпаглифлозина в стандарт лечения больных ХСНнФВ наряду с дапаглифлозином [28–32].

Сводные данные по исследованиям DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced представлены в табл. 1.

Влияние иНГЛТ-2 на качество жизни пациентов с ХСН

Важным критерием эффективности проводимой фармакотерапии у пациентов с ХСН является уменьшение выраженности симптомов заболевания [8, 25].

В исследовании DAPA-HF качество жизни у больных с ХСНнФВ на фоне применения дапаглифлозина оценивали с помощью Канзасского опросника (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – KCCQ). В группе активного лечения был выявлен выраженный регресс клинических проявлений заболевания по сравнению с группой плацебо [23, 33]. В исследовании DELIVER выявлена схожая благоприятная динамика опросника KCCQ у пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ на фоне терапии дапаглифлозином [25].

По результатам исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved лечение эмпаглифлозином также характеризовалось улучшением качества жизни больных ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 40 % и >40 % по данным KCCQ [20, 34, 35].

Таблица 1

Сводные данные по исследованиям DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced

Параметр	Исследование			
	DAPA-HF	DELIVER	EMPEROR-Preserved	EMPEROR-Reduced
1	2	3	4	5
иНГЛТ-2	дапаглифлозин	дапаглифлозин	эмпаглифлозин	эмпаглифлозин
ФВ ЛЖ	ХСН с ФВ ≤ 40 %	ХСН с ФВ >40 %	ХСН с ФВ >40 %	ХСН с ФВ ≤ 40 %
Количество пациентов, <i>n</i>	4744	6263	5988	3730
Средняя длительность наблюдения	18,2 месяцев	2,3 года	26,2 месяцев	16 месяцев
Отношение рисков (95 % доверительный интервал)				
Первичная конечная точка	0,74 (0,65–0,85) <i>p</i> < 0,001	0,82 (0,73–0,92) <i>p</i> < 0,001	0,79 (0,69–0,90) <i>p</i> < 0,001	0,75(0,65–0,86) <i>p</i> < 0,001
Сердечно-сосудистая смерть	0,82 (0,69–0,98)	0,88 (0,74–1,05)	0,91 (0,76–1,09)	0,92 (0,75–1,12)
Декомпенсация ХСН	0,70 (0,59–0,83)	0,79 (0,69–0,91)	0,71 (0,60–0,83)	0,70 (0,58–0,85)

Перспектива применения иНГЛТ-2 у пациентов после ИМ

Поскольку ИМ является одной из основных причин возникновения ХСН, представляет несомненный интерес изучение эффективности и безопасности раннего назначения иНГЛТ-2 в данной когорте пациентов.

В исследование ЕММУ включали больных с острым ИМ (ОИМ) и уровнем креатинфосфокиназы >800 Ед/л. По результатам рандомизации пациентам назначали эмпаглифлозин или плацебо в течение первых 72 ч после чрескожного коронарного вмешательства. В группе активного лечения через 26 недель выявлено значительное улучшение систолической и диастолической функций ЛЖ по данным эхокардиографии. Однако различий в частоте конечных точек зарегистрировано не было [36].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMBODY эмпаглифлозин назначали пациентам с ОИМ и СД 2-го типа. На фоне 24-недельной терапии иНГЛТ-2 выявлено значительное улучшение параметров, характеризующих активность симпатической и парасимпатической нервной системы по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы [37].

В исследовании А. А. Некрасова и соавторов у пациентов с ИМ и сопутствующим СД 2-го типа, принимавших эмпаглифлозин в течение 12 месяцев, отмечалась меньшая тяжесть формирующейся в постинфарктном периоде ХСН по сравнению с контрольной группой, что подтверждалось более выраженным приростом пройденного расстояния по результатам теста 6-минутной ходьбы [38].

Целью другого исследования было изучение влияния дапаглифлозина на частоту повторной госпитализации по поводу СН у пациентов с ОИМ

и СД 2-го типа. Средняя продолжительность наблюдения составила 540 дней. Частота наступления указанной конечной точки оказалась ниже в группе лечения иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо [39].

Возможные механизмы влияния иНГЛТ-2 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Преимущества иНГЛТ-2 у пациентов с СС заболеваниями связаны с их плейотропными эффектами, такими как снижение артериального давления, улучшение структурно-функциональных характеристик артериальной стенки, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, снижение оксидативного стресса, влияние на ремоделирование предсердий и желудочков, миокардиальный фиброз и рядом других свойств [40–44].

Влияние иНГЛТ-2 на структурно-функциональные характеристики левого желудочка. Согласно исследованию Еmра-HEART у пациентов с СД 2-го типа и ишемической болезнью сердца терапия эмпаглифлозином в течение 6 месяцев привела к снижению индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по сравнению с плацебо [45].

По данным исследования ЕMРА-TROPISM, применение эмпаглифлозина у больных ХСНнФВ без СД на протяжении 6 месяцев сопровождалось значительным уменьшением конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов ЛЖ, ММЛЖ [46].

В исследовании SUGAR-DM-HF включали пациентов с ХСНнФВ в сочетании с СД 2-го типа или предиабетом. Лечение эмпаглифлозином в течение 36 недель наблюдения характеризовалось снижением индексов КДО и КСО ЛЖ, а также уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [47].

Антиремоделирующее действие эмпаглифлозина также было продемонстрировано у пациентов после ИМ. Так, в исследовании ЕММУ уменьшение КСО и КДО ЛЖ, улучшение ФВ ЛЖ, показателей диастолической функции было более выраженным в группе активного лечения по сравнению с плацебо [36]. В свою очередь среднее значение NT-proBNP оказалось на 15 % ниже на фоне терапии эмпаглифлозином после поправки на исходную концентрацию лабораторного показателя, пол и наличие диабета [36].

Влияние иНГЛТ-2 на показатели миокардиального фиброза. Уменьшение выраженности миокардиального фиброза на фоне иНГЛТ-2 было продемонстрировано в экспериментальных работах на животных. В исследовании на мышах применение дапаглифлозина в течение 4 недель после ИМ сопровождалось улучшением не только структуры и функции сердца, но и уменьшением выраженности фиброза сердца [48].

В экспериментальном исследовании на кроликах с ХСН и нормогликемией продемонстрирован схожий эффект дапаглифлозина путем ингибирования сигнального пути трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ /Smad). В частности, помимо снижения уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и ММЛЖ, повышения ФВ ЛЖ, препарат снижал экспрессию белков коллагена-I, коллагена-III, α -гладкомышечного актина (α -SMA) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) по сравнению с периндоприлом [49].

Результаты изучения эмпаглифлозина у мышей с СД 2-го типа также выявили подавление окислительного стресса и миокардиального фиброза по-

средством ингибирования пути TGF- β 1/Smad и активации редокс-чувствительной сигнальной системы Nrf2/ARE [50, 51].

Влияние иНГЛТ-2 на маркеры воспаления. Терапия иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН и СД 2-го типа приводит к снижению воспалительной реакции, что имеет потенциальную ценность для улучшения сердечной функции и прогноза пациентов. Так, через 4 недели терапии дапаглифлозином наблюдалось более выраженное снижение фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с плацебо [52].

В экспериментальном исследовании на мышах с ИМ четырехнедельное лечение дапаглифлозином также сопровождалось ингибированием воспалительных цитокинов и апоптоза миокарда. В частности, выявлено снижение экспрессии TGF- β 1, TNF- α , моноцитарного хемотаксического протеина-1, молекулы клеточной адгезии сосудов-1, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, IL-6, IL-1 β [48].

Заключение

Таким образом, согласно результатам крупных рандомизированных исследований дапаглифлозин и эмпаглифлозин улучшают сердечно-сосудистый прогноз и качество жизни больных ХСН с различной ФВ ЛЖ, независимо от наличия или отсутствия СД. Продолжающиеся в настоящее время исследования иНГЛТ-2 в постинфарктном периоде позволят определить их эффективность и, вероятно, в дальнейшем ускорить внедрение в клиническую практику. Кроме того, предстоит уточнить механизмы кардиопротективного действия иНГЛТ-2 у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией.

Список литературы

1. Andersen M. J., Borlaug B. A. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges // *Curr Cardiol Rep*. 2014. Vol. 16, № 7. P. 501. doi: 10.1007/s11886-014-0501-8
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. Vol. 392, № 10159. P. 1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Нестеров В. С., Урванцева И. А., Воробьев А. С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения // *Лечащий врач*. 2018. № 7. С. 11.
4. Groenewegen A., Rutten F. H., Mosterd A., Hoes A. W. Epidemiology of heart failure // *Eur J Heart Fail*. 2020. Vol. 22, № 8. P. 1342–1356. doi: 10.1002/ejhf.1858
5. Lippi G., Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure // *AME Medical Journal*. 2020. Vol. 5, № 15. P. 15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03
6. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. [и др.]. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
7. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. [et al.]. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37, № 27. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
 9. Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Карпухина Е. В. [и др.]. Сердечная недостаточность с сохраненной и незначительно нарушенной фракцией выброса и сердечно-сосудистые события: патогенетические взаимосвязи как часть сердечно-сосудистого континуума // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № S2. С. 337–342. doi: 10.18087/cardio.2404
 10. Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 9. С. 106–110. doi: 10.17116/terarkh2016889106-110
 11. Канорский С. Г. Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа // *Медицинский Совет*. 2022. Т. 16, № 17. С. 44–51. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-44-51
 12. Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review // *Adv Ther*. 2022. Vol. 39, № 2. P. 845–861. doi: 10.1007/s12325-021-01989-z
 13. Udell J. A., Jones W. S., Petrie M. C. [et al.]. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79, № 20. P. 2058–2068. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.353
 14. McDonagh T., Metra M. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2021 // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 1. С. 5168. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
 15. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. [и др.]. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. М., 2021. Вып. 10. doi: 10.14341/DM12802
 16. Kurczyński D., Hudzik B., Jagosz M. [et al.]. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors-from the Treatment of Diabetes to Therapy of Chronic Heart Failure // *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022. Vol. 9, № 7. P. 225. doi: 10.3390/jcdd9070225
 17. Wanner C., Lachin J. M., Inzucchi S. E. [et al.]. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease // *Circulation*. 2018. Vol. 137, № 2. P. 119–129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
 18. Zeller C., Anker S. D., Butler J. [et al.]. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 4. P. 310–321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685
 19. Jhund P. S., Solomon S. D., Docherty K. F. [et al.]. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 4. P. 298–309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391
 20. Packer M., Anker S. D., Butler J. [et al.]. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, № 15. P. 1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
 21. Anker S. D., Butler J., Filippatos G. [et al.]. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, № 16. P. 1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
 22. McMurray J. J., DeMets D. L., Inzucchi S. E. [et al.]. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced

- left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) // *Eur J Heart Fail.* 2019. Vol. 21, № 5. P. 665–675. doi: 10.1002/ejhf.1432
23. McMurray J. J., Solomon S. D., Inzucchi S. E. [et al.]. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381, № 21. P. 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
 24. Solomon S. D., de Boer R. A., DeMets D. [et al.]. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial // *Eur J Heart Fail.* 2021. Vol. 23, № 7. P. 1217–1225. doi: 10.1002/ejhf.2249
 25. Solomon S. D., McMurray J. J., Claggett B. [et al.]. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 387, № 12. P. 1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
 26. Anker S. D., Butler J., Filippatos G. [et al.]. EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial // *Eur J Heart Fail.* 2020. Vol. 22, № 12. P. 2383–2392. doi: 10.1002/ejhf.2064
 27. Packer M., Butler J., Filippatos G. S. [et al.]. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial // *Eur J Heart Fail.* 2019. Vol. 21, № 10. P. 1270–1278. doi: 10.1002/ejhf.1536
 28. Галявич А. С., Фомин И. В., Гайсин И. П. [и др.]. Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т. 26, № 4S. С. 4791. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4791
 29. Батюшин М. М., Вачугова А. А., Гиляревский С. Р. [и др.]. Результаты исследования EMPEROR-Reduced – инструмент улучшения оказания помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция регионального научного совещания экспертов Южного Федерального округа // *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021. Т. 2, № 2. С. 104–110. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-104-110
 30. Лебедева А. Ю., Котешкова О. М., Джигоева О. Н. [и др.]. Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED. Резолюция онлайн совещания экспертов Москвы // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021. Т. 17, № 1. С. 165–168. doi: 10.20996/1819-6446-2021-01-03
 31. Барбараш О. Л., Гарганеева А. А., Гоголашвили Н. Г. [и др.]. Резолюция совещания экспертов Сибирского федерального округа «Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность» по результатам исследования EMPEROR-Reduced // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021. Т. 10, № 1. С. 103–108. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-103-108
 32. Терещенко С. Н., Шестакова М. В., Агеев Ф. Т. [и др.]. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25, № 5. С. 3919. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3919
 33. Kosiborod M. N., Jhund P. S., Docherty K. F. [et al.]. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial // *Circulation.* 2020. Vol. 141, № 2. P. 90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
 34. Butler J., Anker S. D., Filippatos G. [et al.]. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with

- heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, № 13. P. 1203–1212. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1007
35. Butler J., Filippatos G., Jamal Siddiqi T. [et al.]. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial // *Circulation*. 2022. Vol. 145, № 3. P. 184–193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812
 36. von Lewinski D., Kolesnik E., Tripolt N. J. [et al.]. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, № 41. P. 4421–4432. doi: 10.1093/eurheartj/ehac494
 37. Shimizu W., Kubota Y., Hoshika Y. [et al.]. EMBODY trial investigators. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2020. Vol. 19, № 1. P. 148. doi: 10.1186/s12933-020-01127-z
 38. Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Стронгин Л. Г. [и др.]. Влияние эмпаглифлозина на развитие хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным 12-месячного проспективного исследования // *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22, № 4. С. 348–357. doi: 10.14341/DM10099
 39. Mao L., Cai D., Chi B. [et al.]. Dapagliflozin reduces risk of heart failure rehospitalization in diabetic acute myocardial infarction patients: a propensity score-matched analysis // *Eur J Clin Pharmacol*. 2023. Vol. 79, № 7. P. 915–926. doi: 10.1007/s00228-023-03495-3
 40. Scheen A. J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol. 16, № 10. P. 556–577. doi: 10.1038/s41574-020-0392-2
 41. Cowie M. R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control // *Nat Rev Cardiol*. 2020. Vol. 17, № 12. P. 761–772. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8
 42. Anker S. D., Khan M. S., Shahid I. [et al.]. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism // *Eur J Heart Fail*. 2021. Vol. 23, № 8. P. 1250–1255. doi: 10.1002/ejhf.2279
 43. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. [et al.]. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, № 22. P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 44. Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа // *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24, № 3. С. 291–299. doi: 10.14341/DM12541
 45. Verma S., Mazer C. D., Yan A. T. [et al.]. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial // *Circulation*. 2019. Vol. 140, № 21. P. 1693–1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
 46. Santos-Gallego C. G., Vargas-Delgado A. P., Requena-Ibanez J. A. [et al.]. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, № 3. P. 243–255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
 47. Lee M. M., Brooksbank K. J., Wetherall K. [et al.]. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF) // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 6. P. 516–525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186
 48. Wang K., Li Z., Sun Y. [et al.]. Dapagliflozin Improves Cardiac Function, Remodeling, Myocardial Apoptosis, and Inflammatory Cytokines in Mice with Myocardial Infarction // *J Cardiovasc Transl Res*. 2022. Vol. 15, № 4. P. 786–796. doi: 10.1007/s12265-021-10192-y

49. Chen X., Yang Q., Bai W. [et al.]. Dapagliflozin Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting the TGF- β 1/Smad Signaling Pathway in a Normoglycemic Rabbit Model of Chronic Heart Failure // *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 873108. doi: 10.3389/fphar.2022.873108
50. Li C., Zhang J., Xue M. [et al.]. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart // *Cardiovasc Diabetol.* 2019. Vol. 18, № 1. P. 15. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2
51. Зенков Н. К., Колпаков А. Р., Меньщикова Е. Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2015. Т. 35, № 5. С. 5–25.
52. Wang C., Qin Y., Zhang X. [et al.]. Effect of Dapagliflozin on Indicators of Myocardial Fibrosis and Levels of Inflammatory Factors in Heart Failure Patients // *Dis Markers.* 2022. Vol. 2022. P. 5834218. doi: 10.1155/2022/5834218

References

1. Andersen M.J., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(7):501. doi: 10.1007/s11886-014-0501-8
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Nesterov V.S., Urvantseva I.A., Vorob'ev A.S. Chronic heart failure: modern problems and ways to solve them. *Lechashchiy vrach = Attending doctor.* 2018;(7):11. (In Russ.)
4. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–1356. doi: 10.1002/ejhf.1858
5. Lippi G., Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal.* 2020;5(15):15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03
6. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of observation? Results of the EPOKHA-CHF research. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(4):4–14. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Russian Society of Cardiology (RSC). Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
9. Nekrasov A.A., Timoshchenko E.S., Karpukhina E.V. et al. Heart failure with preserved and slightly impaired ejection fraction and cardiovascular events: pathogenetic relationships as part of the cardiovascular continuum. *Kardiologiya = Cardiology.* 2017;57(S2):337–342. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2404
10. Tokmachev R.E., Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2016;88(9):106–110. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2016889106-110
11. Kanorskiy S.G. New principles for the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. *Meditinskiy Sovet = Medical council.* 2022;16(17):44–51. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-44-51

12. Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022;39(2):845–861. doi: 10.1007/s12325-021-01989-z
13. Udell J.A., Jones W.S., Petrie M.C. et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(20):2058–2068. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.353
14. McDonagh T., Metra M. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2021. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5168. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
15. Dedov I.L., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom = Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus.* Moscow, 2021;10. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12802
16. Kurczyński D., Hudzik B., Jagosz M. et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors-from the Treatment of Diabetes to Therapy of Chronic Heart Failure. *J Cardio-vasc Dev Dis.* 2022;9(7):225. doi: 10.3390/jcdd9070225
17. Wanner C., Lachin J.M., Inzucchi S.E. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018;137(2):119–129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
18. Zeller C., Anker S.D., Butler J. et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021;143(4):310–321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685
19. Jhund P.S., Solomon S.D., Docherty K.F. et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298–309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391
20. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
21. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
22. McMurray J.J., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):665–675. doi: 10.1002/ejhf.1432
23. McMurray J.J., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
24. Solomon S.D., de Boer R.A., DeMets D. et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1217–1225. doi: 10.1002/ejhf.2249
25. Solomon S.D., McMurray J.J., Claggett B. et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
26. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2383–2392. doi: 10.1002/ejhf.2064
27. Packer M., Butler J., Filippatos G.S. et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition

- with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1270–1278. doi: 10.1002/ejhf.1536
28. Galyavich A.S., Fomin I.V., Gaysin I.R. et al. Approaches to the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of the online council of experts of the Volga Federal District. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4S):4791. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4791
 29. Batyushin M.M., Vachugova A.A., Gilyarevskiy S.R. et al. Findings from the EMPEROR-Reduced study provide a tool for improving care for patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of the regional scientific meeting of experts of the Southern Federal District. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(2):104–110. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-104-110
 30. Lebedeva A.Yu., Koteshkova O.M., Dzhioeva O.N. et al. Additional options in the treatment of patients with chronic heart failure. From the EMPA-REG OUTCOME study to the EMPEROR-REDUCED study. Resolution of the online meeting of Moscow experts. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):165–168. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2021-01-03
 31. Barbarash O.L., Garganeeva A.A., Gogolashvili N.G. et al. Resolution of the meeting of experts of the Siberian Federal District “Empagliflozin and heart failure” based on the results of the EMPEROR-Reduced study. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudistyykh zabolevaniy = Complex issues of cardiovascular diseases.* 2021;10(1):103–108. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-103-108
 32. Tereshchenko S.N., Shestakova M.V., Ageev F.T. et al. The feasibility of prescribing dapagliflozin for the prevention of adverse outcomes of chronic heart failure in patients with reduced ejection fraction. Resolution of the expert council. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3919. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3919
 33. Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F. et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2020;141(2):90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
 34. Butler J., Anker S.D., Filippatos G. et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1203–1212. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1007
 35. Butler J., Filippatos G., Jamal Siddiqi T. et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2022;145(3):184–193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812
 36. von Lewinski D., Kolesnik E., Tripolt N.J. et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4421–4432. doi: 10.1093/eurheartj/ehac494
 37. Shimizu W., Kubota Y., Hoshika Y. et al. EMBODY trial investigators. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):148. doi: 10.1186/s12933-020-01127-z
 38. Nekrasov A.A., Timoshchenko E.S., Strongin L.G. et al. The effect of empagliflozin on the development of chronic heart failure after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus according to a 12-month prospective study. *Sakharnyy diabet = Diabetes.* 2019;22(4):348–357. (In Russ.). doi: 10.14341/DM10099
 39. Mao L., Cai D., Chi B. et al. Dapagliflozin reduces risk of heart failure rehospitalization in diabetic acute myocardial infarction patients: a propensity score-matched analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(7):915–926. doi: 10.1007/s00228-023-03495-3

40. Scheen A.J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(10):556–577. doi: 10.1038/s41574-020-0392-2
41. Cowie M.R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761–772. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8
42. Anker S.D., Khan M.S., Shahid I. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1250–1255. doi: 10.1002/ejhf.2279
43. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoal504720
44. Mkrtumyan A.M., Markova T.N., Mishchenko N.K. Cardioprotective mechanisms of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. *Sakharnyy diabet = Diabetes.* 2021;24(3):291–299. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12541
45. Verma S., Mazer C.D., Yan A.T. et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693–1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
46. Santos-Gallego C.G., Vargas-Delgado A.P., Requena-Ibanez J.A. et al. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243–255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
47. Lee M.M., Brooksbank K.J., Wetherall K. et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516–525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186
48. Wang K., Li Z., Sun Y. et al. Dapagliflozin Improves Cardiac Function, Remodeling, Myocardial Apoptosis, and Inflammatory Cytokines in Mice with Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(4):786–796. doi: 10.1007/s12265-021-10192-y
49. Chen X., Yang Q., Bai W. et al. Dapagliflozin Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting the TGF- β 1/Smad Signaling Pathway in a Normoglycemic Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Front Pharmacol.* 2022;13:873108. doi: 10.3389/fphar.2022.873108
50. Li C., Zhang J., Xue M. et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):15. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2
51. Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Men'shchikova E.B. The redux-sensitive Keap1/Nrf2/ARE system as a pharmacological target for cardiovascular pathology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;35(5):5–25. (In Russ.)
52. Wang C., Qin Y., Zhang X. et al. Effect of Dapagliflozin on Indicators of Myocardial Fibrosis and Levels of Inflammatory Factors in Heart Failure Patients. *Dis Markers.* 2022;2022:5834218. doi: 10.1155/2022/5834218

Информация об авторах / Information about the authors

Инна Александровна Бабкина
аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

Inna A. Babkina
Postgraduate student, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

E-mail: innalevina@mail.ru

Людмила Ивановна Салымова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: l.salyamova@yandex.ru

Lyudmila I. Salyamova

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of therapy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Валентин Элевич Олейников

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kafterpmi2014@pnzgu.ru

Valentin E. Oleynikov

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of therapy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 01.09.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 03.10.2023

Принята к публикации / Accepted 30.10.2023

УДК 616.12-008.313.2
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-14

Комплексный анализ качества жизни пациентов с синдромом старческой астении в сочетании с фибрилляцией предсердий и железодефицитной анемией

Л. Ф. Бурмистрова¹, М. В. Петров², И. Я. Моисеева³,
И. А. Комиссаренко⁴, О. Н. Сисина⁵

^{1,2,3,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия

¹lamax-69@mail.ru, ²mikh.petrov1@yandex.ru, ³moiseeva_pharm@mail.ru,
⁴komisarenko@mail.ru, ⁵olganikolaevna58@bk.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Оценка качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с железодефицитной анемией и старческой астенией в современной литературе представлена недостаточно. При этом именно качество жизни является итоговой целью любой методики лечения. Определение подобной взаимосвязи в клинической практике является актуальной проблемой. Целью нашей работы было изучение уровня качества жизни пациентов с синдромом старческой астении в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) и железодефицитной анемией. *Материалы и методы.* Основная группа включала 48 пациентов с синдромом старческой астении в сочетании с ФП и железодефицитной анемией, также были сформированы две контрольные группы (в группу 1 вошли 39 пациентов с синдромом старческой астении и ФП; группу 2 составил 41 пациент с синдромом старческой астении без выраженных коморбидных патологий), во всех группах определены показатели качества жизни по валидизированному опроснику SF-36. *Результаты.* Достоверная разница уровня качества жизни между основной группой и группой 1 контроля получена по следующим показателям: PF – $41,1 \pm 22,3$ и $49,8 \pm 23,1$; RP – $40,2 \pm 23,5$ и $48,5 \pm 20,9$; GH – $41,4 \pm 24,8$ и $48,4 \pm 22,1$; VT – $42,1 \pm 26,7$ и $49,9 \pm 23,5$; RE – $41,1 \pm 18,8$ и $49,3 \pm 19,3$. При этом пациенты основной группы имели более низкий статус качества жизни относительно контрольной группы 2 абсолютно по всем шкалам: PF – $41,1 \pm 22,3$ и $62,5 \pm 24,6$; RP – $40,2 \pm 23,5$ и $57,5 \pm 22,1$; GH – $41,4 \pm 24,8$ и $55,7 \pm 20,8$; VT – $42,1 \pm 26,7$ и $57,4 \pm 25,2$; SF – $43,5 \pm 22,2$ и $55,4 \pm 26,8$; MH – $46,8 \pm 19,5$ и $57,5 \pm 25,9$; RE – $41,1 \pm 18,8$ и $58,4 \pm 26,6$; BP – $43,6 \pm 20,3$ и $63,2 \pm 25,6$. *Выводы.* Определено влияние железодефицитной анемии на ряд оценочных шкал качества жизни (PF, RP, GH, VT, RE), которые отражают как физический, так и психосоциальный аспекты жизнедеятельности. В качестве скрининга на основании валидизированного опросника SF-36 на первом этапе необходимо определить показатели PF, RP, GH, VT, RE как наиболее достоверно отражающие влияние железодефицитной анемии на качество жизни.

Ключевые слова: качество жизни, фибрилляция предсердий, железодефицитная анемия

Для цитирования: Бурмистрова Л. Ф., Петров М. В., Моисеева И. Я., Комиссаренко И. А., Сисина О. Н. Комплексный анализ качества жизни пациентов с синдромом старческой астении в сочетании с фибрилляцией предсердий и железодефицитной анемией // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 137–144. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-14

Comprehensive analysis of the life quality in patients with senile asthnia syndrome in combination with atrial fibrillation and iron deficiency anemia

L.F. Burmistrova¹, M.V. Petrov², I.Ya. Moiseeva³, I.A. Komissarenko⁴, O.N. Sisina⁵

^{1,2,3,5}Penza State University, Penza, Russia

⁴Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

¹lamax-69@mail.ru, ²mikh.petrov1@yandex.ru, ³moiseeva_pharm@mail.ru,

⁴komisarenko@mail.ru, ⁵olganikolaevna58@bk.ru

Abstract. *Background.* Assessment of the life quality in patients with atrial fibrillation in combination with iron deficiency anemia and senile asthenia (SA) is insufficiently presented in the modern literature. At the same time, it is the quality of life that is the final goal of any treatment method. Determining such a relationship in clinical practice is an urgent problem. The purpose of the research was to study the level of the life quality in patients with frailty syndrome in combination with atrial fibrillation (AF) and iron deficiency anemia (IDA). *Materials and methods.* The main group included 48 patients with SA syndrome in combination with AF and IDA, 2 control groups were also formed (1 – 39 patients with SA and AF, 2 – 41 patients with SA syndrome without pronounced comorbid pathologies), in all groups, QL indicators were determined according to the validated SF-36 questionnaire. *Results.* A significant difference in the level of the life quality between the main group and control group 1 was obtained according to the following indicators: PF – 41.1 ± 22.3 and 49.8 ± 23.1 , RP – 40.2 ± 23.5 and 48.5 ± 20.9 , GH – 41.4 ± 24.8 and 48.4 ± 22.1 , VT – 42.1 ± 26.7 and 49.9 ± 23.5 , RE – 41.1 ± 18.8 and 49.3 ± 19.3 . At the same time, patients of the main group had a lower quality of life compared to the 2nd control group on absolutely all scales: PF – 41.1 ± 22.3 and 62.5 ± 24.6 , RP – 40.2 ± 23.5 and 57.5 ± 22.1 , GH – 41.4 ± 24.8 and 55.7 ± 20.8 , VT – 42.1 ± 26.7 and 57.4 ± 25.2 , SF – 43.5 ± 22.2 and 55.4 ± 26.8 , MH – 46.8 ± 19.5 and 57.5 ± 25.9 , RE – 41.1 ± 18.8 and 58.4 ± 26.6 , BP – 43.6 ± 20.3 and 63.2 ± 25.6 . *Conclusions.* The influence of IDA on a number of assessment scales of the life quality (PF, RP, GH, VT, RE) is determined, which reflect both the physical and psychosocial aspects of life. As a screening based on the validated SF-36 questionnaire, at the first stage it is necessary to determine the indicators PF, RP, GH, VT, RE as the most reliable reflection of the effect of IDA on the life quality.

Keywords: quality of life, atrial fibrillation, iron deficiency anemia

For citation: Burmistrova L.F., Petrov M.V., Moiseeva I.Ya., Komissarenko I.A., Sisina O.N. Comprehensive analysis of the life quality in patients with senile asthnia syndrome in combination with atrial fibrillation and iron deficiency anemia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):137–144. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-14

Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся аритмий [1, 2]. Распространенность данной аритмии составляет около 0,6 %, при этом характерно прогрессивное увеличение ее встречаемости у старших возрастных групп [3, 4]. ФП страдают 2,3 % населения в возрасте 40–60 лет, после 65 лет – 5,9 %, а распространенность в популяции старше 80 лет составляет до 15 % [5, 6]. Риск развития ФП увеличивается с возрастом, так как происходит жировая инфильтрация синоатриального узла [7], а также нарушение расслабления желудочков приводит к увеличению

предсердий. Кроме того, у данной группы пациентов увеличивается частота заболеваний, что является фактором риска развития ФП.

Понятие синдрома старческой астении (СА) было введено в 2000-х гг. в качестве характеристики состояния истощения компенсаторных возможностей организма, и методики прогнозирования неблагоприятных исходов в популяции пожилых людей. Развитию данной концепции послужило понимание гетерогенности лиц пожилого и старческого возраста, и осознание, что далеко не только паспортный возраст и наличие коморбидных нозологий определяют методику ведения данных пациентов [8, 9].

При этом анемия и дефицит железа являются распространенными состояниями у пациентов с СА и ФП. Кроме того, новые данные свидетельствуют о том, что наличие анемии может быть связано с худшим исходом у этих пациентов [8, 10]. Роль анемии и дефицита железа была широко изучена при других сердечно-сосудистых состояниях, таких как сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. В частности, восполнение железа у пациентов с сердечной недостаточностью в настоящее время является установленным методом лечения [11]. Однако, несмотря на сильную двунаправленную взаимосвязь между ФП и сердечной недостаточностью, последствия анемии и дефицита железа при ФП и СА практически не изучены. Эта область имеет механистическое и клиническое значение, поскольку лечение этих состояний может облегчить симптомы и улучшить прогноз у растущего числа пациентов с ФП и СА.

Оценка качества жизни (КЖ) пациентов с ФП в сочетании с железodefицитной анемией (ЖДА) и СА в современной литературе представлена недостаточно. При этом именно качество жизни является итоговой целью любой методики лечения. Определение подобной взаимосвязи в клинической практике является актуальной проблемой.

Таким образом, тема данной научной работы вызывает несомненный интерес с последующей оптимизацией диагностики, лечения и прогнозирования течения данной аритмии.

Целью нашей работы было изучение уровня КЖ пациентов с синдромом СА в сочетании с ФП и ЖДА.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Клинической больницы № 6 им. Г. А. Захарьина г. Пензы. На первом этапе проводилось анкетирование для скрининга ФП, ЖДА, а также комплексная гериатрическая оценка. После выявления синдрома СА и определения предполагаемых ФП и ЖДА на основании анкетирования в данной выборке пациентов проводились следующие исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (эхо-КГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), определение сывороточного Fe, трансферрина и ферритина. Затем была сформирована основная группа, включающая 48 пациентов с синдромом СА в сочетании с ФП и ЖДА, а также две контрольные группы (в группу 1 вошли 39 пациентов с СА и ФП, группу 2 составил 41 пациент с синдромом СА без выраженных коморбидных патологий).

Критерии включения в исследование:

1. Наличие одного или нескольких из следующих критериев:
 - фибрилляция предсердий;

- наличие синдрома старческой астении;
- наличие идиопатической железодефицитной анемии.

2. Наличие подписанного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Трепетание предсердий.
2. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 3 месяцев.
3. Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе.
4. Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность.
5. Наличие пороков сердца.
6. Непереносимость антиаритмической терапии.
7. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

На следующем этапе во всех группах определены показатели качества жизни по валидизированному опроснику SF-36. Данный метод позволяет оценить физические и психосоциальные аспекты КЖ по 8 шкалам (физическое функционирование (PF); общее состояние здоровья (GH); ролевое физическое функционирование (RP); жизненная активность (VT); ролевое эмоциональное функционирование (RE); психическое здоровье (MH); интенсивность боли (BP); социальное функционирование (SF)), каждая из которых имеет градацию от 0 до 100, где 100 состояние полного здоровья.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для описания количественных переменных при нормальном распределении применяли среднее выборочное значение плюс-минус стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенной комплексной гериатрической оценки показали, что распространенность синдрома СА среди пациентов многопрофильного стационара составила 38,5 %. Что касается работ, посвященных эпидемиологии СА, результаты сильно разнятся. Так, например, в результате когортного исследования, проведенного в США в 2012 г., встречаемость СА составила от 4 до 59,1 %. Согласно работе В. Santos-Eggimann и соавторов распространенность СА в ряде стран следующая: Германия – 66,4 %, Бельгия – 40 %, Швейцария – 50 %, Финляндия – 60 %, США – 55 %. Такую особенность можно связать с различными методиками диагностического алгоритма, а также с особенностями выборки обследуемых групп. Тем не менее полученные результаты указывают на крайне высокую распространенность синдрома СА среди пациентов многопрофильного стационара, что лишний раз подчеркивает актуальность данной работы.

После завершения этапа скрининга были сформированы три группы обследуемых – основная группа, включающая 48 пациентов с синдромом СА в сочетании с ФП и ЖДА, а также две контрольных группы (группа 1 – 39 пациентов с СА и ФП, группа 2 – 41 пациент с синдромом СА без выраженных коморбидных патологий). Средний возраст больных основной группы составил $71,2 \pm 4,7$ года, мужчин – 41,7 % ($n = 20$), женщин – 58,3 % ($n = 28$); средний возраст пациентов контрольной группы 1 – $71,6 \pm 4,2$ года,

мужчин – 41,0 % ($n = 16$), женщин – 59,0 % ($n = 23$); средний возраст пациентов контрольной группы 2 – $70,1 \pm 4,9$ года, мужчин – 41,4 % ($n = 17$), женщин – 58,6 % ($n = 24$). В каждой группе определены показатели КЖ (табл. 1).

Таблица 1

Комплексная оценка качества жизни исследуемых групп пациентов

Показатель	Основная группа ($n = 48$)	Группа 1 контроля ($n = 39$)	Группа 2 контроля ($n = 41$)	<i>p</i>		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
PF	$41,1 \pm 22,3$	$49,8 \pm 23,1$	$62,5 \pm 24,6$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
RP	$40,2 \pm 23,5$	$48,5 \pm 20,9$	$57,5 \pm 22,1$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
GH	$41,4 \pm 24,8$	$48,4 \pm 22,1$	$55,7 \pm 20,8$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
VT	$42,1 \pm 26,7$	$49,9 \pm 23,5$	$57,4 \pm 25,2$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
SF	$43,5 \pm 22,2$	$47,1 \pm 21,3$	$55,4 \pm 26,8$	$> 0,05$	$\leq 0,05$	$> 0,05$
MH	$46,8 \pm 19,5$	$49,2 \pm 20,7$	$57,5 \pm 25,9$	$> 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
RE	$41,1 \pm 18,8$	$49,3 \pm 19,3$	$58,4 \pm 26,6$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$> 0,05$
BP	$43,6 \pm 20,3$	$47,2 \pm 21,2$	$63,2 \pm 25,6$	$> 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$

Достоверная разница уровня КЖ между основной группой и группой 1 контроля получена по следующим показателям: PF – $41,1 \pm 22,3$ и $49,8 \pm 23,1$; RP – $40,2 \pm 23,5$ и $48,5 \pm 20,9$; GH – $41,4 \pm 24,8$ и $48,4 \pm 22,1$; VT – $42,1 \pm 26,7$ и $49,9 \pm 23,5$; RE – $41,1 \pm 18,8$ и $49,3 \pm 19,3$. То есть определяется влияние ЖДА на ряд оценочных шкал КЖ, которые отражают как физический, так и психосоциальный аспекты жизнедеятельности. Больные, имеющие сочетание ФП, СА и ЖДА, отмечали худшее физическое состояние при выполнении рутинной деятельности, более низкое самоопределение собственного здоровья и перспектив лечения, а также худший эмоциональный статус относительно пациентов с синдромом СА в сочетании с ФП, но без сопутствующей ЖДА. При этом пациенты основной группы имели более низкий статус КЖ относительно больных с синдромом СА без выраженных коморбидных нозологий абсолютно по всем шкалам: PF – $41,1 \pm 22,3$ и $62,5 \pm 24,6$; RP – $40,2 \pm 23,5$ и $57,5 \pm 22,1$; GH – $41,4 \pm 24,8$ и $55,7 \pm 20,8$; VT – $42,1 \pm 26,7$ и $57,4 \pm 25,2$; SF – $43,5 \pm 22,2$ и $55,4 \pm 26,8$; MH – $46,8 \pm 19,5$ и $57,5 \pm 25,9$; RE – $41,1 \pm 18,8$ и $58,4 \pm 26,6$; BP – $43,6 \pm 20,3$ и $63,2 \pm 25,6$. Что касается влияния ФП на качество жизни пациентов с синдромом СА, то полученная достоверная разница коснулась всех шкал физического аспекта здоровья, тогда как психосоциальная сфера имела достойные результаты только по одному показателю: PF – $49,8 \pm 23,1$ и $62,5 \pm 24,6$; RP – $48,5 \pm 20,9$ и $57,5 \pm 22,1$; GH – $48,4 \pm 22,1$ и $55,7 \pm 20,8$; VT – $49,9 \pm 23,5$ и $57,4 \pm 25,2$; BP – $47,2 \pm 21,2$ и $63,2 \pm 25,6$.

Таким образом, полученные результаты позволяют разработать скрининговый диагностический алгоритм определения КЖ у пациентов с синдромом СА в сочетании с ФП и ЖДА. В качестве скрининга на основании валидизированного опросника SF-36 на первом этапе необходимо определить показатели PF, RP, GH, VT, RE как наиболее достоверно отражающие влияние ЖДА на КЖ. Данная методика несколько упрощает оценку качества жизни у данной категории больных, а также позволяет осуществлять динамический контроль эффективности терапии в качестве дополнительного метода.

Заключение

Распространенность синдрома СА среди пациентов многопрофильного стационара составила 38,5 %.

Определяется влияние ЖДА на ряд оценочных шкал КЖ (PF, RP, GH, VT, RE), которые отражают как физический, так и психосоциальный аспекты жизнедеятельности. Больные, имеющие сочетание ФП, СА и ЖДА, отмечали худшее физическое состояние при выполнении рутинной деятельности, более низкое самоопределение собственного здоровья и перспектив лечения, а также худший эмоциональный статус относительно пациентов с синдромом СА в сочетании с ФП, но без сопутствующей ЖДА.

В качестве скрининга на основании валидизированного опросника SF-36 на первом этапе необходимо определить показатели PF, RP, GH, VT, RE как наиболее достоверно отражающие влияние ЖДА на КЖ. Данная методика несколько упрощает оценку качества жизни у данной категории больных, а также позволяет осуществлять динамический контроль эффективности терапии в качестве дополнительного метода.

Список литературы

1. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113. P. 359–364.
2. Zhang L., Gallagher R., Neubeck L. Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: A review // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. Vol. 22. P. 987–1002.
3. Walters T. E., Wick K., Tan G., Mearns M., Joseph S. A., Morton J. B., Sanders P., Bryant C., Kistler P. M., Kalman J. M. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors // *Int. J. Cardiol.* 2019. Vol. 279. P. 84–89.
4. Essebag V., Azizi Z., Alipour P., Khaykin Y., Leong-Sit P., Sarrazin J.-F., Sturmer M., Morillo C., Terricabras M., Amit G. Relationship between quality of life and burden of recurrent atrial fibrillation following ablation: CAPCOST multicentre cohort study // *Europace.* 2020. Vol. 22. P. 1017–1025.
5. Fransson E. I., Nordin M., Magnusson Hanson L. L., Westerlund H. Job strain and atrial fibrillation—Results from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health and meta-analysis of three studies // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018. Vol. 25. P. 1142–1149.
6. Fu Y., He W., Ma J., Wei B. Relationship between psychological factors and atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic review // *Medicine.* 2020. Vol. 99. P. e19615.
7. Lip G. Y. H. The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management // *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. Vol. 14. P. 627–628.
8. Kim Y. J., Han K. D., Cho K. H. Anemia and health-related quality of life in South Korea: Data from the Korean national health and nutrition examination survey 2008–2016 // *BMC Public Health.* 2019. Vol. 19. P. 735.
9. Петров М. В., Белугина Т. Н., Бурмистрова Л. Ф. Оценка качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемическим синдромом // *Вестник Башкирского государственного медицинского университета.* 2022. № 5. С. 53–56.
10. Yoshimori A., Hisashi O., Masahiro E., Mitsuru I., Moritake I., Nobutoyo M., Akiko F. Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry) // *The American Journal of Cardiology.* 2020. Vol. 134. P. 74–82.
11. Hanna-Rivero N., Tu S. J., Elliott A. D. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation // *BMC Cardiovasc Disord.* 2022. Vol. 22 (1). P. 204.

References

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med.* 2002;113:359–364.
2. Zhang L., Gallagher R., Neubeck L. Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: A review. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22:987–1002.
3. Walters T.E., Wick K., Tan G., Mearns M., Joseph S.A., Morton J.B., Sanders P., Bryant C., Kistler P.M., Kalman J.M. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors. *Int. J. Cardiol.* 2019;279:84–89.
4. Essebag V., Azizi Z., Alipour P., Khaykin Y., Leong-Sit P., Sarrazin J.-F., Sturmer M., Morillo C., Terricabras M., Amit G. Relationship between quality of life and burden of recurrent atrial fibrillation following ablation: CAPCOST multicentre cohort study. *Europace.* 2020;22:1017–1025.
5. Fransson E.I., Nordin M., Magnusson Hanson L.L., Westerlund H. Job strain and atrial fibrillation—Results from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health and meta-analysis of three studies. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;25:1142–1149.
6. Fu Y., He W., Ma J., Wei B. Relationship between psychological factors and atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2020;99:e19615.
7. Lip G.Y.H. The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:627–628.
8. Kim Y.J., Han K.D., Cho K.H. Anemia and health-related quality of life in South Korea: Data from the Korean national health and nutrition examination survey 2008–2016. *BMC Public Health.* 2019;19:735.
9. Petrov M.V., Belugina T.N., Burmistrova L.F. Assessment of the life quality in elderly and senile patients with chronic heart failure and anemic syndrome. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Bashkir State Medical University.* 2022;(5):53–56. (In Russ.)
10. Yoshimori A., Hisashi O., Masahiro E., Mitsuru I., Moritake I., Nobutoyo M., Akiko F. Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry). *The American Journal of Cardiology.* 2020;134:74–82.
11. Hanna-Rivero N., Tu S.J., Elliott A.D. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):204.

Информация об авторах / Information about the authors

Лариса Федоровна Бурмистрова

кандидат медицинских наук, доцент,
и.о. заведующего кафедрой
поликлинической терапии
и мобилизационной подготовки
в здравоохранении, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: lamaх-69@mail.ru

Larisa F. Burmistrova

Candidate of medical sciences, associate
professor, acting head of the sub-department
of polyclinic therapy and mobilization
training in healthcare, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Михаил Владимирович Петров

старший преподаватель кафедры
поликлинической терапии
и мобилизационной подготовки
в здравоохранении, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: mikh.petrov1@yandex.ru

Инесса Яковлевна Моисеева

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей
и клинической фармакологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Ирина Арсеньевна Комиссаренко

доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии и профилактической
медицины, Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А. И. Евдокимова (Россия,
г. Москва, ул. Долгоруковская, 4)

E-mail: komisarenko@mail.ru

Ольга Николаевна Сисина

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры поликлинической терапии
и мобилизационной подготовки
в здравоохранении, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: olganikolaevna58@bk.ru

Mikhail V. Petrov

Senior lecturer of the sub-department
of polyclinic therapy and mobilization
training in healthcare, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Inessa Ya. Moiseeva

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of general
and clinical pharmacology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Irina A. Komissarenko

Doctor of medical sciences, professor
of the sub-department of therapy
and preventive medicine, Moscow State
Medical and Dental University named after
A.I. Evdokimov (4 Dolgorukovskaya street,
Moscow, Russia)

Ol'ga N. Sisina

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of polyclinic therapy and mobilization
training in healthcare, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 07.09.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 11.10.2023

Принята к публикации / Accepted 15.11.2023

УДК 616.132

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-15

Оценка эффективности полипилл-терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, перенесших новую коронавирусную инфекцию

В. Э. Олейников¹, И. В. Авдеева², К. И. Павленко³^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия¹v.oleynikof@gmail.com, ²eliseeva.iv1@gmail.com, ³ksenia-p2017@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Изучена динамика показателей артериального давления (АД), липидного профиля и артериальной ригидности на фоне 12 недель полипилл-терапии, включающей периндоприл, индапамид и розувастатин. *Материалы и методы.* Обследовано 40 больных с артериальной гипертензией и дислипидемией, перенесших COVID-19. Завершили период наблюдения 35 пациентов (87,5 %). Всем больным измеряли офисное АД по методу Короткова. Проводили биохимический анализ крови с определением общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов. Рассчитывали уровень холестерина липопротеидов низкой плотности. С помощью аппланационной тонометрии регистрировали систолическое (СДАО), диастолическое (ДДАО) и пульсовое (ПДАО) давление в аорте, каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ). *Результаты.* На фоне полипилл-терапии в течение 12 недель отмечено снижение систолического АД на 18 %, диастолического АД – на 17 %. Целевые цифры АД (<140 и 90 мм рт.ст.) через 4 недели лечения достигнуты у 30 пациентов (85,7 %), через 12 недель – у 34 больных (97,1 %). Также отмечено снижение общего холестерина на 39,6 %, триглицеридов – на 27,7 %, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности – на 51,2 %. Целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности достигли 23 пациента (65,7 %). По данным аппланационной тонометрии зарегистрировано достоверное уменьшение показателей центральной гемодинамики: СДАО – на 17,5 %, ДДАО – на 12,9 %, ПДАО – на 17,6 %, а также снижение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны на 10,1 %. *Выводы.* Полипилл-терапия в течение 12 недель продемонстрировала значимое улучшение параметров липидного профиля, снижение офисного и центрального АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, артериальная ригидность, липидный профиль, полипилл-терапия, COVID-19

Для цитирования: Олейников В. Э., Авдеева И. В., Павленко К. И. Оценка эффективности полипилл-терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 145–154. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-15

Evaluation of the polypill therapy effectiveness in patients with arterial hypertension and dyslipidemia who underwent COVID-19

V.E. Oleynikov¹, I.V. Avdeeva², K.I. Pavlenko³^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia¹v.oleynikof@gmail.com, ²eliseeva.iv1@gmail.com, ³ksenia-p2017@mail.ru

Abstract. *Background.* To study the dynamics of blood pressure (BP), lipid profile and arterial stiffness after 12 weeks of polypill therapy, including perindopril, indapamide and rosuvastatin. *Materials and methods.* 40 patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia who underwent COVID-19 were included. 35 persons (87.5%) completed the follow-up period. All patients had their office blood pressure measured using the Korotkov method. A biochemical blood test was performed to determine total cholesterol, high-density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG). The level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) was calculated. With the applanation tonometry, systolic (SDao), diastolic (DDao) and pulse (PDao) pressure in the aorta, carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf) were recorded. *Results.* Against the background of polypill therapy, a decrease in systolic blood pressure by 18% and diastolic blood pressure by 17% was noted for 12 weeks. The target BP (<140 and 90 mmHg) were achieved in 30 patients (85.7%) after 4 weeks of treatment, and in 34 patients (97.1%) after 12 weeks. There was also a decrease in OS by 39.6%, TG – by 27.7%, LDL cholesterol – by 51.2%. The target levels of LDL cholesterol were reached by 23 patients (65.7%). According to the data of applanation tonometry, a significant decrease in the indicators of central hemodynamics was recorded: SDao – by 17,5%, DDao – by 12,9%, PDao – by 17,6%, as well as a decrease in PWVcf by 10,1%. *Conclusions.* Taking polypill therapy for 12 weeks demonstrated a significant improvement in the parameters of the lipid profile, a decrease in office and central blood pressure.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, arterial stiffness, lipid profile, polypill therapy, COVID-19

For citation: Oleynikov V.E., Avdeeva I.V., Pavlenko K.I. Evaluation of the polypill therapy effectiveness in patients with arterial hypertension and dyslipidemia who underwent COVID-19. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskii nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):145–154. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-15

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019) за короткий промежуток времени превратилась в общемировую проблему. За период с конца 2019 г. по настоящее время зарегистрировано более 768 млн случаев заболевания, что обуславливает высокий интерес к изучению его последствий [1].

Доказано взаимное негативное влияние COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. С одной стороны, у коморбидных пациентов выше риск тяжелого течения инфекции severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), с другой – возможно появление новых или усугубление уже имеющихся ССЗ [2].

Особое внимание направлено на пациентов с наличием артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе. Известно, что в остром периоде COVID-19 вновь развившаяся АГ составляет около 15–30 % [3]. У половины пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, развиваются отдаленные последствия, получившие название «постковидный синдром» (post-acute sequelae of COVID-19) [4]. Так, по данным регистра АКТИВ, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у 6,4 % пациентов регистрируют появление новых заболеваний, из которых на долю АГ приходится 46,7 % [5].

Основным патогенетическим механизмом, объясняющим взаимосвязь ССЗ, в том числе АГ, с худшим прогнозом течения COVID-19, является вовлечение рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ-2), которые экспрессируются не только в эпителиальных клетках альвеол, но и

в эндотелиоцитах [6]. Внедрение вируса SARS-CoV-2 сопровождается повреждением эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и увеличением артериальной ригидности [7].

Кроме того, у 40 % больных с АГ регистрируется дислипидемия [8], что требует назначения статинов в дополнение к антигипертензивной терапии. Полипилл – таблетка, включающая антигипертензивные и гиполипидемические препараты и являющаяся перспективным решением данной проблемы. Кроме того, по современным представлениям, прием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и статинов является безопасным как в остром периоде COVID-19, так и после выздоровления [9].

Цель исследования: изучение динамики показателей артериального давления (АД), липидного профиля и артериальной ригидности на фоне 12 недель полипилл-терапии, включающей периндоприл, индапамид и розувастатин.

Материалы и методы

В открытое, одноцентровое, проспективное исследование включено 40 больных в возрасте от 35 до 65 лет. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Критерии включения: возраст 35–65 лет, АГ I–II степени, дислипидемия. Обязательным было отсутствие эффективной антигипертензивной и гиполипидемической терапии и наличие подтвержденного COVID-19 (положительный мазок SARS-Cov-2 в течение последних 6 месяцев методом полимеразной цепной реакции).

Критерии невключения: симптоматическая АГ, гипертоническая болезнь III степени, тяжелые нарушения функции почек и печени, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, инсулинозависимый сахарный диабет, известная аллергия к ингибиторам АПФ, тиазидоподобным диуретикам, статинам.

Обследование пациентов проводили после 10 дней отмывочного периода (визит 1), через 4 недели (визит 2) и 12 недель (визит 3) полипилл-терапии. Лечение начинали с дозировки препарата 4 + 1,25 + 20 мг/сут, на 4-й неделе при неэффективности лечения дозу увеличивали до 8 + 2,5 + 20 мг/сут.

Всем больным измеряли офисное АД по методу Короткова 3-кратно с нахождением среднего значения.

В биохимическом анализе крови определяли общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ). По формуле Фридвальда рассчитывали уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Ригидность артериальной стенки и показатели центрального давления оценивали методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Регистрировали систолическое (СД_{ао}), диастолическое (ДД_{ао}) и пульсовое (ПД_{ао}) давление в аорте, каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью лицензионной версии программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении результаты представлены в виде $M \pm SD$,

данные анализировали, применяя параметрический критерий *t* Стьюдента. В случае асимметричного распределения значения представляли *Me* (*Q* 25%; *Q* 75%), использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. При сравнении качественных признаков использовали χ^2 -критерий. В качестве порога статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Завершили период наблюдения 35 больных (87,5 %) – 17 мужчин (48,6 %) и 18 женщин (51,4 %). Средний возраст составил 52 (47; 59) года. Выбыли из исследования четыре пациента в связи с низкой приверженностью, одна больная – из-за развития сухого кашля.

Длительность АГ составила в среднем 10 лет (от 0 до 30 лет). АГ I степени регистрировалась у 6 (17 %), II степени – у 29 (83 %), впервые выявленная АГ – у 9 (25,7 %) пациентов. В соответствии со шкалой SCORE-2 высокий риск ССЗ документирован у 15 больных (42,8 %), очень высокий – у 20 (57,2 %). К 12-й неделе терапии 16 человек (45,7 %) получали препарат в дозе 4 + 1,25 + 20 мг/сут., 19 (54,3 %) – в дозе 8 + 2,5 + 20 мг/сут.

На фоне полипилл-терапии в течение 12 недель отмечено снижение систолического АД (САД) на 18 %, диастолического АД (ДАД) – на 17 % ($p < 0,001$). Достоверных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) не выявлено (табл. 1). Целевой уровень (ЦУ) АД (<140/90 мм рт.ст.) на визите 2 достигнут у 30 (85,7%) пациентов, на визите 3 – у 34 (97,1 %) больных.

Таблица 1
Динамика офисного АД, ЧСС на фоне полипилл-терапии

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	<i>p</i>
САД, мм рт.ст.	152,3 ± 7,7	126 (121; 138)	124,6 ± 8,2	$p_{0-4\text{нед}} < \mathbf{0,001}$ $p_{0-12\text{нед}} < \mathbf{0,001}$
ДАД, мм рт.ст.	94,5 ± 6,3	80,6 ± 7,4	78 (74; 80)	$p_{0-4\text{нед}} < \mathbf{0,001}$ $p_{0-12\text{нед}} < \mathbf{0,001}$
ЧСС, уд/мин	78,1 ± 7,9	76 (64; 80)	74 (68; 78)	$p_{0-4\text{нед}} = 0,056$ $p_{0-12\text{нед}} = 0,164$

Примечание. *p* – отличия между визитами.

Анализ биохимического анализа крови продемонстрировал значимое улучшение параметров липидного профиля: снижение ОХС на 39,6 %, ТГ – на 27,7 %, ХС ЛПНП – на 51,2 % ($p = 0,001$) (рис. 1). В зависимости от сердечно-сосудистого риска ЦУ ХС ЛПНП достигли 23 пациента (65,7 %).

Согласно данным аппланационной тонометрии полипилл-терапия сопровождалась достоверным уменьшением показателей центральной гемодинамики: СДао – на 17,5 %, ДДао – на 12,9 %, ПДао – на 17,6 %, а также снижением кФСРПВ на 10,1 % (табл. 2).

На следующем этапе проведен подробный анализ СДао, ПДао, кФСРПВ. Показатели разделили на три группы: нормальный, повышенный и пониженный уровень в соответствии с референсными значениями в зависимости от возраста и пола, этнической принадлежности. На визите 3 фармакотерапии произошло увеличение числа пациентов с нормальным уровнем СДао на 93 % ($p < 0,001$) за счет снижения больных с высоким показателем.

Подобная динамика зарегистрирована для ПДао и кфСРПВ. Частота высоко-го показателя снизилась на 20 % ($p = 0,002$) и 43 % ($p = 0,023$) соответственно (рис. 2).

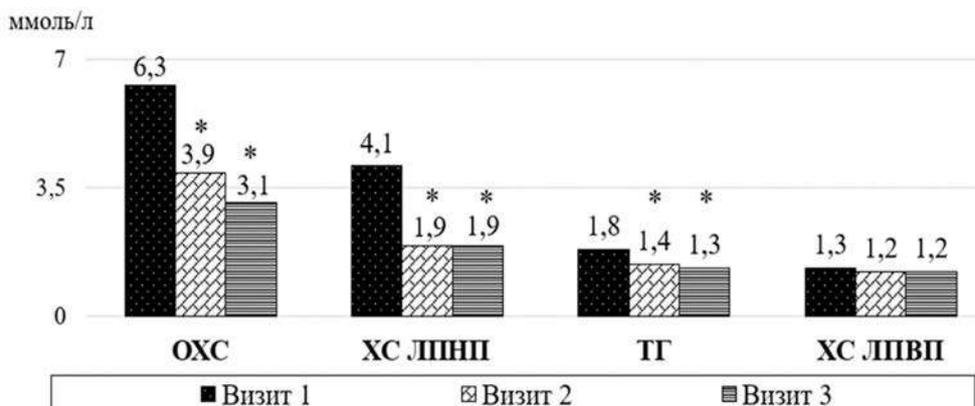


Рис. 1. Динамика липидного профиля на фоне полипилл-терапии

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверные отличия между визитами.

Таблица 2

Динамика показателей состояния сосудистого русла по данным апplanationной тонометрии на фоне полипилл-терапии

Показатель	Визит 1	Визит 3	p
СДао, мм рт.ст.	140,4 ± 10,8	115,9 ± 9,8	0,001
ДДао, мм рт.ст.	93 (91; 101)	81 (71; 81)	0,001
ПДао, мм рт.ст.	45 (40; 52)	37,1 ± 6,4	0,004
кфСРПВ	9,9 (8; 12,8)	8,9 ± 1,6	0,018

Примечания: p – отличия между визитами.

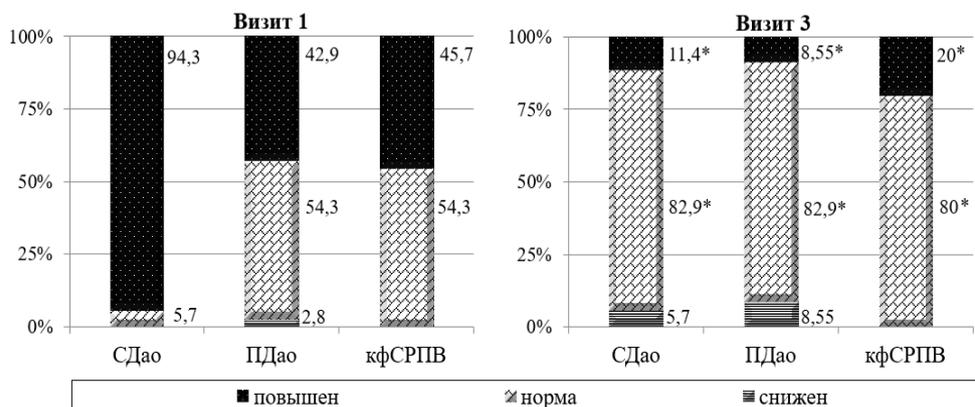


Рис. 2. Подробный анализ центрального аортального давления и жесткости на фоне полипилл-терапии

Примечание. $p < 0,05$ – достоверные отличия между визитами.

Обсуждение

Ведущей проблемой современного здравоохранения является АГ, распространенность которой в российской популяции составляет около 45 % [10]. COVID-19 вносит дополнительный негативный вклад в структуру АГ за счет ухудшения течения уже имеющейся или появления впервые выявленной АГ [11]. По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП, среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, отмечено увеличение доли АГ в 1,9 раза [12].

Согласно действующим рекомендациям по лечению АГ оптимальным является начало терапии с фиксированной комбинации блокатора РААС с антагонистом кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [13].

Показано, что использование многоцелевой таблетки, по сравнению со свободной комбинацией, приводит к дополнительному снижению смертности на 10 %, а также повышает приверженность пациентов к проводимой терапии [8].

Ингибиторы АПФ и диуретики чаще всего назначаются пациентам, что связано с высокими профилями безопасности и эффективности подобной комбинации [14]. Кроме того, показано, что терапия ингибиторами АПФ приводит к увеличению экспрессии АПФ-2, что оказывает значимый вклад в защиту сердечно-сосудистой системы при COVID-19 [3]. Доказано, что продолжение терапии блокаторами РААС в остром периоде сопровождается снижением летальности на 70 % [15].

Эффективное лечение пациентов в современной медицине – это не только достижение целевых значений АД, но и органопротекция [14]. В данном исследовании через 12 недель приема многоцелевой таблетки целевой уровень АД зафиксирован у 34 (97,1 %) пациентов, что указывает на исключительно высокую эффективность данной терапии. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП – еще одна актуальная проблема пациентов с АГ. По современным представлениям, терапия статинами оказывает прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2, а также блокирует вход вируса в клетку за счет разрушения липидных рафтов [16]. В настоящей работе полипилл-терапия продемонстрировала благоприятное влияние на параметры липидного профиля. Целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 23 пациентов (65,7 %).

Важным аспектом оценки эффективности проводимой терапии является улучшение показателей центрального давления и артериальной ригидности. В исследовании САФЕ показано, что ПДао является более надежным предиктором ССЗ, чем САД и ДАД [17]. Доказанным маркером кардиоваскулярной патологии также является высокая кфСРПВ [13]. В настоящем исследовании через 12 недель терапии отмечено снижение СДао, ДДао, ПДао, кфСРПВ, что свидетельствует о выраженном органопротективном эффекте полипилл-терапии.

Заключение

Пациенты с АГ, перенесшие COVID-19, находятся в центре внимания врачей и ученых за счет взаимного отягчающего влияния этих заболеваний. Кроме того, зачастую у таких больных обнаруживают наличие дислипидемии.

С учетом беспрецедентных масштабов пандемии COVID-19 и высокой распространенности АГ как одного из проявлений постковидного синдрома требуется эффективная терапия, влияющая одновременно на несколько факторов риска сердечно-сосудистых катастроф. Средством решения данной проблемы является полипилл-терапия, включающая антигипертензивные и гиполипидемические средства.

Полипилл-терапия, включающая периндоприл, индапамид и розувастатин, в течение 12 недель продемонстрировала значимое улучшение параметров липидного профиля, уменьшение офисного и центрального АД, снижение артериальной ригидности. Планируется продолжение исследования для уточнения предварительных данных по органопротективным свойствам полипилл-терапии.

Список литературы

1. COVID-19 Coronavirus pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus> (дата обращения: 23.07.2023).
2. Мамедов М. Н., Родионова Ю. В., Явелов И. С. [и др.]. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 20 (3). С. 73–86. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2849
3. Драпкина О. М., Васильева Л. Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 19 (3). С. 319–326. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2580
4. Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: «постковидный синдром» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. № 21 (6). С. 22–31. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3299
5. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. [и др.]. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. № 26 (10). С. 86–98. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708
6. Мартынов М. Ю., Боголепова А. Н., Ясаманова А. Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021. № 121 (6). С. 93–99. doi: 10.17116/jnevro202112106193
7. Sardu C., Gambardella J., Morelli M. [et al.]. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence // J Clin Med. 2020. Vol. 9 (5). P. 1417. doi: 10.3390/jcm9051417
8. Кашгалап В. В. Медикаментозная терапия артериальной гипертонии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2022. № 27 (11). С. 68–75. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5285
9. Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М. [и др.]. Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. № 21 (3). С. 80–91. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3195
10. Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н. [и др.]. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 // Российский кардиологический журнал. 2020. № 25 (3). С. 98–108. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3745

11. Чазова И. Е., Блинова Н. В., Жернакова Ю. В. [и др.]. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром // Системные гипертензии. 2022. № 19 (3). С. 5–13. doi: 10.38109/2075-082X-2022-3-5-13
12. Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А. [и др.]. Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID 19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 20 (8). С. 16–22. doi: 10.15829/17288800-2021-3106
13. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. [и др.]. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. № 25 (3). С. 149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
14. Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е. [и др.]. Эффективная терапия артериальной гипертензии с позиции пациентоориентированной медицины // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. № 22 (4). С. 94–103. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3539
15. Zhang P., Zhu L., Cai J. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 // *Circ Res*. 2020. Vol. 126. P. 1671–1681. doi: 10.1161/circresaha.120.317134
16. Reiner Z., Hatamipour M., Banach M. [et al.]. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction // *Arch Med Sci*. 2020. Vol. 16. P. 490–496. doi: 10.5114/aoms.2020.94655
17. Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Хадзегова А. Б. [и др.]. Сравнительная оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на жесткость аорты у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 13 (2). С. 76–79. doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-76-79

References

1. *COVID-19 Coronavirus pandemic*. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus> (accessed 23.07.2023).
2. Mamedov M.N., Rodionova Yu.V., Yavelov I.S. et al. Coronavirus infection from the point of view of an interdisciplinary approach. Round table. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;(20):73–86. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2849
3. Drapkina O.M., Vasil'eva L.E. Controversial issues in the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;(19):319–326. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2580
4. Kim O.T., Drapkina O.M., Rodionova Yu.V. Publication activity of researchers in medical specialties in Russian during the COVID-19 pandemic: “post-Covid syndrome”. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;(21):22–31. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3299
5. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of the post-Covid period. Results of the international registry “Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected SARS-CoV-2 (AKTIV SARSCoV-2)”. Preliminary data (6 months follow-up). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;(26):86–98. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708
6. Martynov M.Yu., Bogolepova A.N., Yasamanova A.N. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;(121):93–99. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112106193

7. Sardu C., Gambardella J., Morelli M. et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417
8. Kashtalap V.V. Drug therapy of arterial hypertension and dyslipidemia: the possibilities of the drug Lipertans (based on the example of clinical observation). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;(27):68–75. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5285
9. Sayutina E.V., Butorova L.I., Tuaeва E.M. et al. The place of blockers of the reninangiotensin-aldosterone system and statins in the treatment of patients with cardiovascular pathology in the era of COVID-19. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;(21):80–91. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3195
10. Rotar' O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N. et al. Adherence to treatment and control of arterial hypertension as part of the Russian screening campaign MMM19. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;(25):98–108. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3745
11. Chazova I.E., Blinova N.V., Zhernakova Yu.V. et al. Consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and post-Covid syndrome. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2022;(19):5–13. (In Russ.). doi: 10.38109/2075-082X-2022-3-5-13
12. Luk'yanov M.M., Martsevich S.Yu., Pulin A.A. et al. Dynamics of age indicators, frequency of comorbid cardiovascular and non-cardiac diseases among patients hospitalized for COVID 19 during the epidemic wave (register data TARGET-VIP). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;(20):16–22. (In Russ.). doi: 10.15829/17288800-2021-3106
13. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;(25):149–218. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
14. Podzolkov V.I., Vetluzhskaya M.V., Bragina A.E. et al. Effective therapy of arterial hypertension from the perspective of patient-centered medicine. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2023;(22):94–103. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3539
15. Zhang P., Zhu L., Cai J. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671–1681. doi: 10.1161/circresaha.120.317134
16. Reiner Z., Hatamipour M., Banach M. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16:490–496. doi: 10.5114/aoms.2020.94655
17. Shupenina E.Yu., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B. et al. Comparative assessment of the effect of the main classes of antihypertensive drugs on aortic stiffness in patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;(13):76–79. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-76-79

Информация об авторах / Information about the authors

Валентин Эливич Олейников

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Valentin E. Oleynikov

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of therapy,
Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

E-mail: kafterpmi2014@pnzgu.ru

Ирина Владимировна Авдеева

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: eliseeva.iv1@gmail.com

Irina V. Avdeeva

Candidate medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of therapy, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ксения Игоревна Павленко

аспирант, ассистент кафедры терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ksenia-p2017@mail.ru

Kseniya I. Pavlenko

Postgraduate student, assistant
of the sub-department of therapy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 24.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 18.09.2023

Принята к публикации / Accepted 10.10.2023

АНАТОМИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ

ANATOMY AND ANTHROPOLOGY

УДК 572.7:902

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-16

Антропологические материалы из погребения № 4 Куликовского кургана

О. А. Калмина¹, Д. С. Иконников², О. В. Калмин³, Р. Е. Головин⁴, О. О. Калмин⁵

^{1,2,3,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

⁴Мордовский республиканский объединенный краеведческий музей имени И. Д. Воронина, Саранск, Россия

²ikonnikof-ds@mail.ru, ³kalmin_ov@pnzgu.ru, ⁵kalmin.o.o@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Исследование антропологических материалов, принадлежавших людям отдаленных исторических эпох, является важным источником информации об образе жизни, культуре и состоянии медицины древности. Целью работы является реконструкция морфологических особенностей индивида, жившего в бронзовом веке, и характера физических нагрузок, которые он испытывал в процессе жизнедеятельности. *Материалы и методы.* Приводятся результаты изучения антропологических материалов из погребения № 4 кургана I Куликовской курганной группы (Республика Мордовия, территория городского округа г. Саранска). Материалы представлены черепом, правой тазовой костью и правой и левой бедренными костями. На всех костях наблюдаются заметные посмертные разрушения. На черепе практически полностью разрушен лицевой скелет. Исследование антропологических материалов производилось визуально и метрически. Измерения осуществлялись в соответствии с общепринятой методикой Р. Мартина. *Результаты.* В ходе исследования антропологические материалы были тщательно исследованы и измерены. Были установлены пропорции черепа и длина тела индивида. На многих костях прослеживались следы патологических изменений и так называемые индикаторы механического стресса. На черепе обнаружена двусторонняя патология cribra orbitalia. На затылочной кости имеются следы слабо выраженной манифестации проатланта. На обоих бедренных костях прослеживаются признаки гонартроза и следы воспалительных процессов. *Выводы.* Исследуемый скелет, вероятнее всего, принадлежал женщине 35–45 лет. Длина тела индивида составляла приблизительно 160,5 см. На черепе и костях посткраниального скелета прослеживаются следы множественных патологических изменений и так называемые индикаторы механического стресса. Многие из них являются результатом чрезмерных физических нагрузок, которые испытывал индивид.

Ключевые слова: палеопатология, скелет, индикаторы механического стресса, физические нагрузки

Для цитирования: Калмина О. А., Иконников Д. С., Калмин О. В., Головин Р. Е., Калмин О. О. Антропологические материалы из погребения № 4 Куликовского кургана // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 155–168. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-16

Anthropological materials from burial № 4 of the Kulikovo mound

O.A. Kalmina¹, D.S. Ikonnikov², O.V. Kalmin³, R.E. Golovin⁴, O.O. Kalmin⁵

^{1,2,3,5}Penza State University, Penza, Russia

⁴Mordovia Republican United Museum of local History
named after I.D. Voronin, Saransk, Russia

²ikonnikov-ds@mail.ru, ³kalmin_ov@pnzgu.ru, ⁵kalmin.o.o@gmail.com

Abstract. *Background.* The study of anthropological materials of people of distant historical epochs is an important source of information about the lifestyle, culture and state of medicine in antiquity. The study of anthropological materials of people of distant historical epochs is an important source of information about the lifestyle, culture and state of medicine in antiquity. The purpose of the work is to reconstruct the morphological characteristics of the individual of the Bronze Age and the character his the physical stress in the process of life. *Materials and methods.* The work introduces the results of the complex study of anthropological materials from burial № 4 of burial mound I of the Kulikovo group of burial mounds (Republic of Mordovia, the territory of the urban district of Saransk). Materials are consist of the skull, right pelvic bone, and right and left femurs. All bones show marked post-mortem destruction. The facial skeleton of the skull is destroyed. The study of anthropological materials was carried out visually and metrically. The measurements were carried out in accordance with the generally accepted method of R. Martin. *Results.* During the study, anthropological materials were carefully examined and measured. The proportions of the skull and the length of the individual's body were determined. Traces of pathological changes and the indicators of mechanical stress were traced on many bones. A bilateral pathology "cribra orbitalia" was found on the skull. The occipital bone showed the trace of manifestatio proatlantis. Signs of gonarthrosis and traces of inflammatory processes are found on the femur bones. *Conclusion.* The examined skeleton, could belong to a woman of 35-45 years old. The length of the individual's body was approximately 160.5 cm. Traces of multiple pathological changes and indicators of mechanical stress were traced on the skull and bones of the postcranial skeleton. Many of them are the result of intense physical activity of the individual.

Keywords: paleopathology, skeleton, indicators of mechanical stress, physical activity

For citation: Kalmina O.A., Ikonnikov D.S., Kalmin O.V., Golovin R.E., Kalmin O.O. Anthropological materials from burial № 4 of the Kulikovo mound. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):155–168. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-16

Исследование костных останков людей может многое рассказать об индивиду, которому они принадлежали. В частности, это касается некоторых важных моментов его образа жизни и состояния здоровья. Особый интерес такое исследование приобретает, когда объектом изучения становятся останки людей, живших в отдаленные исторические периоды.

Это связано, во-первых, с тем, что, исследуя древность, мы часто сталкиваемся с ограниченностью источниковой базы для исторических рекон-

струкций. Нередко в этих условиях данные палеоантропологии становятся почти единственным информационным ресурсом для исторической реконструкции. Во-вторых, чем к более отдаленной эпохе относятся антропологические материалы, тем, зачастую, ярче и рельефнее на них проявляются маркеры образа жизни людей того времени. Это касается и следов патологических изменений (которые у людей древности встречаются заметно чаще), и так называемых индикаторов механического стресса.

В данной работе на примере исследования неполного скелета индивида, проживавшего на территории Восточной Европы в бронзовом веке, увязываются морфологические особенности костей человека с характером его жизнедеятельности. Исследуемый скелет происходил из погребения № 4 Куликовского I кургана.

Куликовская курганная группа располагается в окрестностях села Куликовка. В настоящее время населенный пункт входит в состав Городского округа г. Саранска. Куликовский I курган был исследован в 1980 г. новострочной археологической экспедицией, существовавшей в 1979–1982 гг. при Мордовском научно-исследовательском институте языка, литературы, истории и экономики (МНИИЯЛИЭ, ныне Научно-исследовательский институт гуманитарных наук при Правительстве Республики Мордовии) и работавшей в зонах строительства оросительных мелиоративных систем [1].

Всего под курганом было обнаружено восемь погребений. Индивид в погребении № 4 находился в могильной яме в сильно скорченном положении. Предположительно, конечности были стянуты путами [1]. Кроме того, в заполнении могильной ямы находились ребра лошади, очевидно, представлявшие собой сопроводительную пищу [1].

Куликовский I курган относится к срубной культурно-исторической области. В современной науке срубные памятники Посурья и Примокшанья чаще всего датируют XVII–XVI вв. до н.э. [1]. Если датировка точна, то материалы Куликовского кургана следует относить к концу первой половины – середине II тыс. до н.э. Основой хозяйства культурно-исторической области принято считать придомное пойменное животноводство при вспомогательной роли охоты и рыболовства. Земледелие возникало только локально [2].

Постоянное место хранения антропологических материалов из Куликовского I кургана – фонды Мордовского республиканского объединенного краеведческого музея им. И. Д. Воронина. Исследование проводилось в антропологической лаборатории кафедры «Анатомия человека» Медицинского института Пензенского государственного университета.

Цель данного исследования состоит в том, чтобы осуществить максимально полную реконструкцию морфологических особенностей и характера физических нагрузок, которые испытывал индивид, захороненный в погребении № 4 Куликовского кургана.

Материалы и методы

Антропологические материалы из исследуемого погребения представлены мозговым отделом черепа, правой тазовой костью, правой и левой бедренными костями. На **черепе** практически полностью посмертно утрачен лицевой скелет. В области мозгового отдела прослеживается несколько локальных участков посмертных разрушений. На **правой тазовой кости** посмертно утрачены большая часть лобковой кости и ветвь седалищной кости. В обла-

сти крыла подвздошной кости прослеживаются деформирующие трещины. На **бедренных костях** видны локальные участки посмертных разрушений, в основном локализирующиеся в проксимальной части кости и в области надмышцелков. Кости преимущественно имеют светло-коричневый цвет. На черепе, в области лобной чешуи, выше левого лобного бугра, прослеживается небольшое зеленоватое пятно с размытыми границами, появившееся в результате длительного контакта кости с каким-то медным или бронзовым предметом.

Антропологические материалы были исследованы визуально и метрически в соответствии с общепринятой краниометрической и остеометрической методикой Рудольфа Мартина [3–5].

Результаты

С большой долей вероятности можно утверждать, что антропологические материалы принадлежали одному индивиду, вероятнее всего женщине, на что прежде всего указывает сглаженная форма черепа с умеренно выраженным рельефом и развитыми лобными буграми. Правая тазовая кость несет следы заметных посмертных повреждений, поэтому возможности ее использования для половой диагностики ограничены. Определение возраста индивида затрудняется посмертной утратой лицевого скелета и некоторыми аномалиями облитерации швов свода черепа. Наиболее вероятный возрастной диапазон составляет 35–45 лет.

Мозговой отдел **черепа** (табл. 1) отличается большой величиной. Его поперечный (8. Март.) и высотный (17. Март.) диаметры большие, продольный (1. Март.) – очень большой. Череп имеет долихокранное строение (76,2) и характеризуется очень сильно выступающим лбом (Биом. SubNβ) и очень резкой горизонтальной профилировкой на уровне назо-малярного угла (77. Март.). Скуловой диаметр (45. Март.) средний, а верхняя ширина лица (43. Март.) – большая на рубеже со средними.

Таблица 1
Метрические характеристики черепа из погребения № 4

1. Продольный диаметр	8. Поперечный диаметр	17. Высотный диаметр	5. Длина основания черепа	9. Наименьшая ширина лба	10. Наибольшая ширина лба	11. Ширина основания черепа	12. Ширина затылка	29. Лобная хорда	30. Теменная хорда	31. Затылочная хорда
187,0	142,5	132,0	99,0	98,0	123,0	116,0	113,0	117,0	120,0	92,0
24. Поперечная дуга пор.-бр.-пор.	25. Сагитальная дуга	26. Лобная дуга	27. Теменная дуга	28. Затылочная дуга	23. Горизонтальная окружность через глабеллу	7. Длина затылочного отверстия	16. Ширина затылочного отверстия	SubNb. Высота изгиба лба	Высота изгиба затылка	45. Скуловой диаметр
324,0	386,0	137,0	134,0	106,0	524,0	36,2	30,4	31,4	29,3	125,0

Окончание табл. 1

43. Верхняя ширина лица	102,5	17:8. Высотно-поперечный указатель	92,6	27:26. Дуговой теменно-лобный указатель	97,8	30:1. Теменно-продольный указатель	64,2
20. Ушная высота	119,0	20:1. Высотно-продольный (от пориона) указатель	63,6	28:26. Дуговой затылочно-лобный указатель	77,4	12:30. Теменной широтно-продольный указатель	94,2
77. Назо-малярный угол	136,0	20:8. Высотно-поперечный (от пориона) указатель	83,5	28:27. Дуговой затылочно-теменной указатель	79,1	31:28. Указатель изгиба затылка	86,8
SC. Симолитическая ширина	12,6	1:25. Продольно-сагиттальный указатель	48,4	Sub№:29. Указатель выпуклости лба	26,8	31:1. Затылочно-продольный указатель	49,2
Форма черепа сверху	эллипс.	(29+30+31):1. Указатель суммы трех хорд	175,9	29:26. Указатель изгиба лба	85,4	12:8. Затылочно-поперечный указатель	79,3
Надпереносье по Р. Мартину	2	5:1. Базиллярно-продольный указатель	52,9	29:1. Лобно-продольный указатель	62,6	12:31. Затылочный широтно-продольный указатель	122,8
Надбровные дуги	1	5:25. Базиллярно-сагиттальный указатель	25,6	9:8. Лобно-поперечный указатель	68,8	16:7. Указатель затылочного отверстия	84,0
Наружный затылочный бугор по П. Брока	2	5:30. Базиллярно-теменной указатель	82,5	10:8. Коронально-поперечный указатель	86,3	45:8. Поперечный фацио-церебральный указатель	87,7
Сосцевидный отросток	2	11:8. Аурикулярно-поперечный указатель	81,4	9:10. Широтный лобный указатель	79,7	9:45. Лобно-скуловой указатель	78,4
8:1. Поперечно-продольный указатель	76,2	12:9. Затылочно-лобный указатель	115,3	10:29. Лобный широтно-продольный указатель	105,1	10:45. Коронально-скуловой указатель	98,4
17:1. Высотно-продольный указатель	70,6	12:10. Затылочно-корональный указатель	91,9	30:27. Указатель изгиба темени	89,6	9:43. Фронто-малярный указатель	95,6

Несмотря на большую величину, череп отличается слабо выраженным рельефом и создает общее впечатление грацильности. Заметно выражены теменные и особенно лобные бугры. Надпереносье и надбровные дуги были выражены слабо.

На верхнем краю правой и левой глазниц прослеживается слабо выраженная *cibra orbitalia*. Этиология этой патологии до настоящего времени

не вполне ясна, однако наиболее часто предполагаемой причиной называется анемия раннего детского возраста [6, 7].

На наружной поверхности лобной чешуи, выше лобных бугров, в парасагитальной области обеих лобных костей наблюдаются мультиформные мелкоочаговые сливающиеся разрастания наружной компакты (рис. 1,*а*). В отдельных случаях они приобретают форму небольших возвышений округлой, овальной и полосовидной формы со сглаженной вершиной диаметром до 3,5 мм при высоте до 0,4 мм. Образования могут быть результатом перистальной реакции хронического воспалительного посттравматического характера.

Отчетливо на всем протяжении выражена височная линия, что говорит о сравнительно сильном развитии жевательных мышц. Верхняя выйная линия подчеркнута, наружный затылочный бугор выражен на 2 балла. Хорошо заметна наивысшая выйная линия. На основании черепа имеются умеренные проявления манифестации проатланта в виде уплощенного утолщения задней полуокружности и подчеркнутого рельефа передней полуокружности большого затылочного отверстия (рис. 1,*б*). У индивида были сравнительно сильно развиты как аутохтонные, так и поверхностные мышцы шеи.



Рис. 1. Следы патологических изменений на черепе: *а* – мелкоочаговые разрастания компакты на наружной поверхности лобной чешуи; *б* – следы манифестации проатланта по краю большого затылочного отверстия

На **правой тазовой кости** подчеркнуты края ушковидной поверхности и выражена крестцово-подвздошная бугристость (рис. 2,*б*). Подчеркнуто также место прикрепления крестцово-бугорной связки. Ягодичные линии выражены умеренно (рис. 2,*а*).

В области подвздошного крыла наиболее отчетливо выражены места прикрепления квадратной мышцы поясницы, мышцы, выпрямляющей позвоночник, и наружной косой мышцы живота. Заметно выражена бугристость в области седалищного бугра, особенно в месте начала двуглавой мышцы живота. В целом заметно выражен рельеф в местах прикрепления мышц, отвечающих за сгибание поясницы и вращение туловища в стороны.



Рис. 2. Правая тазовая кость: *a* – крыло подвздошной кости, наружная поверхность; *б* – ушковидная поверхность и крестцово-подвздошная бугристость

Бедренные кости имеют асимметричное строение. Правая несколько длиннее левой (табл. 2) и, одновременно, грацильнее ее (что находит свое выражение в уменьшении окружности середины диафиза и в значениях верхних сагиттального и поперечного диаметров диафиза).

Таблица 2

Метрические характеристики
посткраниального скелета из погребения № 4

Правая тазовая кость			Бедренная правая кость				
9. Высота подвздошной кости	12. Ширина подвздошной кости	22. Наибольший диаметр вертлужной впадины	1. Наибольшая длина	2. Длина в естественном положении	6а. Сагиттальный диаметр середины диафиза	7а. Поперечный диаметр середины диафиза	10. Верхний сагиттальный диаметр диафиза
134,5	150,0	52,0(?)	436,0	431,0	22,0	25,0	24,0
Бедренная правая кость							
9. Верхний поперечный диаметр диафиза	8. Окружность середины диафиза	19. Сагиттальный диаметр головки	8:2. Указатель массивности	(6а+7а):2. Указатель прочности	6а:7а. Указатель поперечного срединного сечения диафиза	10:9. Указатель платиметрии	Угол скрученности
30,0	75,0	40,5	17,4	10,9	88,0	80,0	22,0

Окончание табл. 2

Бедренная левая кость							
1. Наибольшая длина	2. Длина в естественном положении	6а. Сагиттальный диаметр середины диафиза	7а. Поперечный диаметр середины диафиза	10. Верхний сагиттальный диаметр диафиза	9. Верхний поперечный диаметр диафиза	8. Окружность середины диафиза	18. Вертикальный диаметр головки
429,0	426,0	24,0	26,0	24,0	31,0	78,0	42,0
Бедренная левая кость							
19. Сагиттальный диаметр головки	8:2. Указатель массивности	(6а+7а):2. Указатель прочности	6а:7а. Указатель поперечного сечения диафиза	10:9. Указатель платимерии	(18+19):2. Указатель массивности головки	19:18. Указатель поперечного сечения головки	Угол скрученности
41,5	18,3	11,7	92,3	77,4	19,6	98,8	4,0

Длина тела индивида определена по наибольшей длине бедренной кости шестью различными способами (табл. 3). Данная величина колеблется от 157,0 до 163,3 см. Так как представители срубной археологической культуры в целом характеризовались сравнительно высоким ростом [8–10], то наиболее адекватными следует считать результаты, полученные способами А. Тельккя, С. Дюпертюи и Д. Хэддена и М. Троттер и Г. Глезер, разработанными для населения с относительно большой длиной тела. Средняя арифметическая величин, определенных этими тремя способами, составляет 160,5 см.

Таблица 3
Длина тела индивида, определенная различными способами

Способ	Правая кость	Левая кость	Среднее
Способ Е. Ролле	163,6	160,7	162,2
Способ Л. Мануврие*	158,2	156,9	157,6
Способ К. Пирсона и А. Ли	157,6	156,3	157,0
Способ А. Тельккя*	158,0	156,6	157,3
Способ С. Дюпертюи и Д. Хэддена для европеоидов	164,1	162,5	163,3
Способ М. Троттер и Г. Глезер для европеоидов	161,8	160,1	161,0

Примечание. * От результатов вычислений отнято 20 мм, чтобы получить длину тела живого индивида.

Угол торзона правой кости составляет 22°, левой 4°. Оба угла определены с известной погрешностью из-за посмертных разрушений. Но разница значений обеих величин не может быть объяснена только этим обстоятельством.

На бедренных костях выражены места прикрепления капсулы тазобедренного сустава (особенно на передней поверхности) и капсулы коленного сустава. Головка левой бедренной кости имеет грибовидную форму. Подчеркнуты места прикрепления большой, средней и малой ягодичных мышц, квадратной мышцы бедра, короткой приводящей, подвздошно-поясничной и гребенчатых мышц. У индивида были хорошо развиты мышцы, отвечающие за приведение и отведение бедра, и его вращение кнаружи. На обеих костях заметно подчеркнуты места прикрепления крестообразных связок.

В области дистального эпифиза правой бедренной кости прослеживается нетипичное углубление в виде дугообразной борозды шириной до 8 мм, направленной изгибом назад, и как бы охватывающей надколенниковую поверхность сзади и снизу и отделяющей ее от суставной поверхности обоих мыщелков (рис. 3,а). На левой бедренной кости наблюдается аналогичное вдавление, выраженное несколько слабее. Описанные образования свидетельствуют о формировании гонартроза.

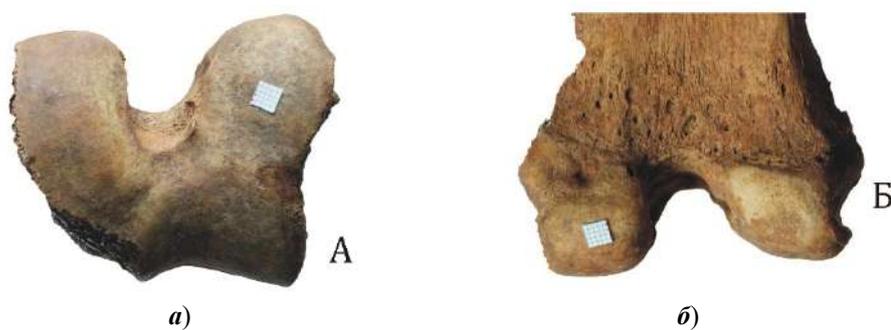


Рис. 3. Дистальный эпифиз правой бедренной кости: *а* – передне-нижняя поверхность мыщелков; *б* – задняя поверхность мыщелков со следами воспалительного процесса

На заднем крае дистальной части правой бедренной кости, выше медиального мыщелка, в области прикрепления суставной капсулы наблюдается нетипичное полусферическое углубление диаметром около 3 мм. На поверхности углубления и рядом с ним прослеживается множество мелких питательных отверстий (рис. 3,б). Предположительно, образование представляет собой следы хронизации воспалительного процесса в заднем верхнем медиальном завороте коленного сустава (гонит).

На левой бедренной кости наблюдается повышенная порозность межмышцелковой ямки с крупными питательными отверстиями (возможно, следы остеомиелита) (рис. 4).

Обсуждение

Как уже было сказано, с большой долей вероятности элементы неполного скелета принадлежали женщине. Определение возраста индивида затруднено тем, что скелет сохранился не полностью. Наиболее вероятный возрастной диапазон 35–45 лет может быть завышен, так как некоторые изменения, интерпретируемые как возрастные, могут представлять собой результат чрезмерной физической активности.



Рис. 4. Дистальная часть левой бедренной кости (вид сзади) с повышенной порозностью межмыщелковой ямки

О том, что индивид испытывал значительные физические нагрузки, свидетельствует выраженный рельеф в местах прикрепления связок и мышц, а также рельеф затылочной кости в области большого затылочного отверстия, где наряду с проявлениями манифестации проатланта имеются выраженные места прикрепления аутохтонной мускулатуры подзатылочной области, с заметным развитием верхних выйных и наивысших выйных линий, что подтверждает усиленное развитие шейных мышц.

Характер деятельности и образа жизни индивида может быть в общих чертах установлен исходя из характера рельефа в местах прикрепления связок и мышц. Индивид испытывал заметные нагрузки на мышцы, сгибающие позвоночный столб в поясничном отделе и приводящие и отводящие бедро, одновременно вращающие его кнаружи. Кроме того, активно работали коленные суставы.

Вероятно, деятельность индивида была связана с транспортировкой тяжестей. По-видимому, результатом чрезмерных нагрузок стало формирование двустороннего гонартроза и начало воспалительных процессов области обоих коленных суставов. Очевидно, ограниченная подвижность в каждом из них возникла задолго до смерти индивида. Возможно, именно хромотой следует объяснить характерную асимметрию бедренных костей, в том числе разницу значений угла торзиона.

На основе индикаторов механического стресса можно сделать ряд догадок о том, как именно индивид осуществлял транспортировку тяжелых предметов. Наличие мультиформных мелкоочаговых разрастаний наружной компакты лобной чешуи наводят на мысль, что, в некоторых случаях, индивид осуществлял транспортировку тяжестей при помощи ремня, перекинутого через лоб. Груз при этом находился за спиной. Такой способ транспортировки широко применялся у различных народов Африки, Северной и Южной Америки и Азии [11]. На территории России он длительное время бытовал у некоторых коренных народностей Сибири, в частности у коряков [12]. По данным, собранным Отисом Мейсоном, налобный ремень мог фиксироваться

либо над переносом, либо в области брегмы (рис. 5). Нередко налобный ремень комбинировался с другими способами фиксации груза на спине, например, с плечевыми ремнями [11].

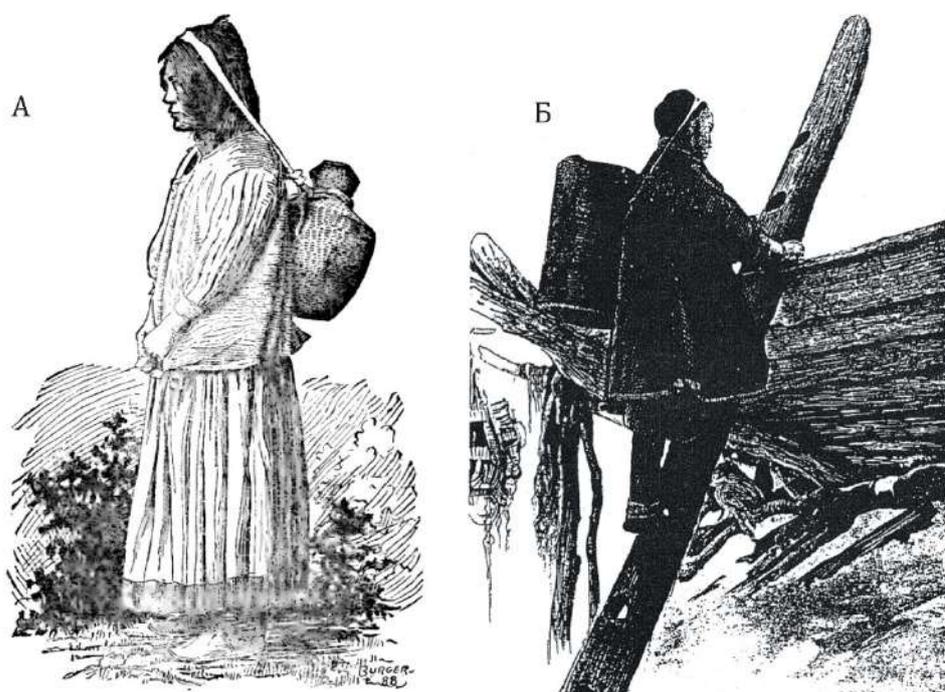


Рис. 5. Использование налобного ремня для транспортировки груза: *a* – индейской женщиной из племени апачей [11]; *б* – чукотской женщиной [12]

Такой практикой переноса тяжестей можно гипотетически объяснить активность мышц, отвечающих за сгибание позвоночного столба вперед и в стороны, так как наклон корпуса вперед был необходим в момент, когда индивид поднимался на ноги после того, как груз был зафиксирован у него на спине [11]. Активность мышц, сгибающих позвоночный столб вперед, могла также иметь место в том случае, если индивид занимался транспортировкой тяжестей путем волочения, подтягивая за собой груз при помощи ремня или бечевы. Для этого могли использоваться приспособления, конструктивно напоминающие волокуши или сани.

Заключение

Женщина, захороненная в погребении № 4 Куликовского кургана, характеризовалась сравнительно высоким ростом (около 160,5 см). При жизни она испытывала сильные физические нагрузки. В частности, были активно задействованы мышцы поясницы и нижней конечности. У индивида прослеживаются следы патологических изменений воспалительного и дегенеративного характера (гонартроз) на правом и левом коленных суставах. На передней поверхности лобной чешуи прослеживались мультиформные утолщения наружного компактного слоя кости, скорее всего, образовавшиеся в результате хронической воспалительной периостальной реакции на постоянно трав-

мирующее трение налобного ремня, при помощи которого индивид осуществлял транспортировку тяжестей.

Список литературы

1. Археология Мордовского края. Каменный век, эпоха бронзы : монография / под общ. ред. В. В. Ставицкого и В. Н. Шитова. Саранск : Изд-во НИИ гуманитарных наук при Правительстве Республики Мордовии, 2008. 551 с.
2. Горбунов В. С. Срубная общность Восточной Европы. Уфа, 2006. 191 с.
3. Martin R. Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der antropologischen Methoden. B. 2. Krianiologie, Osteologie. 2 Auflage, Vermehrte. Jena : Verlag von Gustav Fisher, 1928. 1182 s.
4. Алексеев В. П., Дебец Г. Ф. Краниология. Методика антропологических исследований. М. : Наука, 1964. 127 с.
5. Алексеев В. П. Остеометрия. Методика антропологических исследований. М. : Наука, 1966. 250 с.
6. Бочкарева И. В., Калмина О. А., Иконников Д. С. [и др.]. Cribra orbitalia как показатель железодефицитного состояния // Актуальные проблемы медицинской науки и образования : материалы конференции IV межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 23–24 мая 2013 г.). Пенза, 2013. С. 21–28.
7. Калмина О. А., Бочкарева И. В., Панюшкина Л. И. [и др.]. К вопросу о природе возникновения cribra orbitalia у населения Пензы конца XVII – середины XIX вв. // XIV Лебедевские чтения : материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 350-летию со дня основания г. Пензы «XIV Лебедевские чтения» (Пенза, 25 апреля 2013 г.). Пенза : ГУМНИЦ, 2013. С. 294–297.
8. Дебец Г. Ф. Палеоантропология СССР. М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1948. 389 с.
9. Кодукторова Т. С. Материалы по палеоантропологии Украины // Антропологический сборник. Вып. 1. М. : Изд-во АН СССР, 1956. С. 166–203.
10. Кондукторова Т. С. Антропология населения Украины мезолита, неолита и эпохи бронзы. М. : Наука, 1973. 123 с.
11. Mason O. T. The Human Beast of Burden // Report of the United States National Museum, under the direction of the Smithsonian Institution. 1887. Washington : Government Printing Office, 1889. P. 237–295
12. Иохельсон В. И. Коряки: Материальная культура и социальная организация. СПб. : Наука, 1997. 237 с.

References

1. Stavitskiy V.V., Shitov V.N. (eds.). *Arkheologiya Mordovskogo kraja. Kamennyy vek, epokha bronzy: monografiya = Archeology of the Mordovian region. Stone Age, Bronze Age: monograph*. Saransk: Izd-vo NII gumanitarnykh nauk pri Pravitel'stve Respubliki Mordovii, 2008:551. (In Russ.)
2. Gorbunov V.S. *Srubnaya obshchnost' Vostochnoy Evropy = Srubnaya community of Eastern Europe*. Ufa, 2006:191. (In Russ.)
3. Martin R. *Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der antropologischen Methoden. B. 2. Krianiologie, Osteologie. 2 Auflage, Vermehrte*. Jena: Verlag von Gustav Fisher, 1928:1182.
4. Alekseev V.P., Debets G.F. *Kraniologiya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy = Craniology. Methodology of anthropological research*. Moscow: Nauka, 1964:127. (In Russ.)
5. Alekseev V.P. *Osteometriya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy = Osteometry. Methodology of anthropological research*. Moscow: Nauka, 1966:250. (In Russ.)
6. Bochkareva I.V., Kalmina O.A., Ikonnikov D.S. et al. Cribra orbitalia as an indicator of iron deficiency. *Aktual'nye problemy meditsinskoj nauki i obrazovaniya: materialy kon-*

- ferentsii IV mezhhregional'noy nauchnoy konferentsii «Aktual'nye problemy meditsinskoy nauki i obrazovaniya» (Penza, 23–24 maya 2013 g.) = Current problems of medical science and education: proceedings of the 4th Interregional scientific conference “Current problems of medical science and education” (Penza, May 23-24, 2013). Penza, 2013:21–28. (In Russ.)*
7. Kalmina O.A., Bochkareva I.V., Panyushkina L.I. et al. On the question of the nature of the occurrence of orbital curvature among the population of Penza at the end of the 17th – middle of 19th centuries. *XIV Lebedevskie chteniya: materialy regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 350-letiyu so dnya osnovaniya g. Penzy «XIV Lebedevskie chteniya» (Penza, 25 aprelya 2013 g.) = The 14th Lebedevskiye readings: proceedings of the Interregional scientific and practical conference, dedicated to the 350th anniversary of the city Penza founding “The 14th Lebedevskiye readings” (Penza, April 25, 2013). Penza: GUMNITs, 2013:294–297. (In Russ.)*
 8. Debets G.F. *Paleoantropologiya SSSR = Paleoanthropology of the USSR*. Moscow; Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1948:389. (In Russ.)
 9. Koduktorova T.S. Materials on paleoanthropology of Ukraine. *Antropologicheskii sbornik. Vyp. 1 = Anthropological collection. Issue 1*. Moscow: Izd-vo AN SSSR, 1956:166–203. (In Russ.)
 10. Koduktorova T.S. *Antropologiya naseleniya Ukrainy mezolita, neolita i epokhi bronzy = Anthropology of the Ukrainian population of the Mesolithic, Neolithic and Bronze Ages*. Moscow: Nauka, 1973:123. (In Russ.)
 11. Mason O.T. The Human Beast of Burden. *Report of the United States National Museum, under the direction of the Smithsonian Institution. 1887*. Washington: Government Printing Office, 1889:237–295
 12. Iokhel'son V.I. *Koryaki: Material'naya kul'tura i sotsial'naya organizatsiya = Koryaks: Material culture and social organization*. Saint Petersburg: Nauka, 1997:237. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Ольга Анатольевна Калмина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Ol'ga A. Kalmina

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the sub-
department of human anatomy, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Дмитрий Сергеевич Иконников

кандидат исторических наук,
заведующий антропологической
лабораторией кафедры анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

Dmitriy S. Ikonnikov

Candidate of historical sciences, head
of the anthropological laboratory
of the sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: ikonnikof-ds@mail.ru

Олег Витальевич Калмин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

Oleg V. Kalmin

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Роман Евгеньевич Головин

научный сотрудник сектора археологии,
Мордовский республиканский
объединенный краеведческий музей
имени И. Д. Воронина» (Россия,
г. Саранск, ул. Саранская, 2)

Roman E. Golovin

Researcher at the archeology sector,
Mordovia Republican United Museum
of local History named after I.D. Voronin
(2 Saranskaya street, Saransk, Russia)

Олег Олегович Калмин

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Oleg O. Kalmin

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

E-mail: kalmin.o.o@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 12.09.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 18.10.2023

Принята к публикации / Accepted 09.11.2023

УДК 611.231-072.1

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-17

Варианты морфологии и расположения карины бифуркации трахеи: данные бронхоскопии

М. Л. Штейнер

Самарская городская больница № 4, Самара, Россия
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
iishte@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Исследование посвящено изучению вариантов морфологии и расположения карины бифуркации трахеи, а также изучению отдельных вопросов их клинического значения. *Материалы и методы.* Проанализированы результаты 21792 первичные бронхоскопии (100,00 %) за период с 2006 по 2022 г. Изучались морфологические варианты кия бифуркации трахеи и варианты его положения. Для оценки клинической значимости варианта расположения карины изучалась возможность его взаимосвязи с локализацией инородных тел в правом или левом отделах трахеобронхиального дерева, а также с таким осложнением интубации трахеи, как интубация правого главного бронха. Для этого использовался критерий независимости хи-квадрат. *Результаты.* В большинстве случаев выявлен мембранозный вариант карины – 13313 наблюдений (61,090 %); второе место занимает хрящевой вариант – 7128 наблюдений (32,710 %); смешанный вариант карины обнаружен в 1351 наблюдении (6,200 %). Наиболее часто киль бифуркации имел левое парамедианное положение – в 11837 случаях (54,318 %); срединное положение выявлено в 8975 случаях (41,185 %); правое парамедианное положение отмечено в 980 наблюдениях (4,497 %). Зависимости аспирации инородного тела в правую или левую бронхиальную систему от положения кия бифуркации трахеи не выявлено. Выявленная взаимосвязь левого парамедианного положения кия бифуркации трахеи с интубацией правого главного бронха (как осложнения интубации трахеи) имеет статистически значимый характер. *Выводы.* Наиболее частым морфологическим вариантом строения кия бифуркации трахеи является мембранозный, а наиболее частым положением кия – левое парамедианное. При наличии интубации правого главного бронха увеличение удельного веса левого парамедианного положения в генеральной совокупности является статистически значимым. Связи между локализацией инородных тел трахеобронхиального дерева и вариантов положения кия бифуркации трахеи выявлено не было. Информацию о положении кия бифуркации трахеи надо отражать в протоколе эндоскопического исследования.

Ключевые слова: карина бифуркации трахеи, хрящевой вариант, мембранозный вариант, срединное положение, парамедианное положение

Для цитирования: Штейнер М. Л. Варианты морфологии и расположения карины бифуркации трахеи: данные бронхоскопии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4 С. 169–177. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-17

Carina of trachea morphology and location variants: bronchoscopy data

M.L. Shteyner

Samara City Hospital № 4, Samara, Russia
Samara State Medical University, Samara, Russia
iishte@yandex.ru

Abstract. *Background.* The study is devoted to the carina of trachea morphology and location variants and the specific aspects of their clinical significance. *Materials and methods.* The results of 21792 primary bronchoscopies (100.00%) from 2006 to 2022 were analyzed. Carina of trachea morphology and location variants were studied. The potential relationship with the foreign bodies' localization in the tracheobronchial tree as well as the intubation of the right main bronchus was evaluated to assess the clinical significance of the location variants. For this, the chi-square independence test was used. *Results.* In most cases, a membranous variant of the carina was detected – 13313 observations (61.090%); the second place is occupied by the cartilaginous variant – 7128 observations (32.710%); the mixed variant of the carina was found in 1351 observations (6.200%). Most often, carina had the left paramedian position - 11837 observations (54.318%); the median position was found in 8975 observations (41.185%); the right paramedian position was noted in 980 cases (4.497%). The dependence between foreign body location in the tracheobronchial tree and the carina position was not revealed. The identified relationship between the carina location and intubation of the right main bronchus (as a tracheal intubation complication) is statistically significant. *Conclusions.* The most frequent morphological carina structure variant is the membranous one, and the most frequent position of the carina is the left paramedian. Information about the carina location should be reflected in the protocol of endoscopy.

Keywords: karina tracheal bifurcation, cartilaginous variant, membranous variant, middle position, paramedian position

For citation: Shteyner M.L. Carina of trachea morphology and location variants: bronchoscopy data. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):169–177. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-17

Введение

В эндоскопической эндобронхиальной пропеедевтике большое внимание уделяется области бифуркации трахеи. Эта область является одним из ведущих анатомических ориентиров в процессе визуального эндобронхиального обследования; там сосредоточена самая мощная рефлексогенная зона в нижних дыхательных путях и вторая по мощности рефлексогенная зона (первая находится в области голосовых складок) [1–5].

Анатомические особенности этой анатомической области в целом хорошо изучены. В классической эндобронхиальной пропеедевтике киль бифуркации трахеи (карина), который расположен у места деления трахеи на правый и левый главные бронхи, рассматривается как один из базовых анатомических ориентиров [2, 3, 6, 7]. В киле бифуркации различают гребень, а также передний и задний треугольники. Слизистая оболочка в области переднего и заднего треугольников интенсивного красного цвета, причем слизистая заднего треугольника выглядит более темной.

Внешний вид гребня киля бифуркации имеет две морфологические формы: хрящевую или мембранозную. Описаны и варианты смешанного строения. В зависимости от морфологической основы гребень карины может быть тонким и заостренным (при мембранозном варианте) или же утолщенным (при хрящевом варианте). Визуально различают киль бифуркации нескольких видов: парусовидный, килевидный и седловидный (S-образный).

Первый имеет вид паруса, достаточно высоко выдающийся в пространство трахеи, истонченный. Считается, что он ассоциирован с астеническим телосложением, морфологически он является мембранозным. Килевидный вариант более короткий и плотный, отражает чаще всего нормостеническое телосложение. Седловидный вариант отличает характерную форму, широкий гребень и исключительно хрящевую основу [2, 3, 6–8].

При этом показано, что попытки привязать варианты строения и морфологию кия бифуркации трахеи к тем или иным конституциональным особенностям не носят характер статистической достоверности [9–11].

Достаточно хорошо описаны патологические процессы в области бифуркации трахеи, которые способны вызвать нарушения проходимости воздухопроводящих путей в целом, так как заинтересованными оказываются главные бронхи. Прежде всего это опухолевые процессы легких и средостения [12, 13]. При этом местоположение гребня трахеальной шпоры меняется в зависимости от объемных изменений долей легких или легких в целом, например при легочных резекциях различного объема или реконструктивных операциях [14, 15]. Вместе с тем практически не изучен вопрос о влиянии анатомических особенностей положения кия бифуркации на возникновение тех или иных клинических ситуаций, что позволяет рассматривать тематику настоящей работы как актуальную.

Целью исследования явилось изучение по итогам эндобронхиального осмотра вариантов морфологии бифуркации трахеи, их соотношения друг с другом, а также вариантов положения кия бифуркации. Кроме того, предпринята попытка найти взаимосвязь между отдельными клиническими ситуациями (в частности, возникающими при ведении реаниматологических пациентов) и вариантами положения кия бифуркации трахей.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование вариантов морфологии и расположения карины бифуркации трахеи по материалам 21792 первичных лечебно-диагностических бронхоскопий (100,000 %), выполненных в эндоскопическом кабинете Самарской городской больницы № 4 за 17-летний период (с 2006 по 2022 г. включительно). При этом в двух пульмонологических отделениях было выполнено 14003 первичные лечебно-диагностические бронхоскопии (64,258 %), в неврологическом отделении – 483 бронхоскопии (2,217 %); в отделении ревматологии – 35 бронхоскопий (0,161 %). 1152 первичные лечебно-диагностические бронхоскопии (5,287 %) были выполнены во время функционирования коронавирусного госпиталя (с 17.05.2020 по 05.06.2022). 6119 первичных лечебно-диагностических бронхоскопий (28,080 %) было сделано в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (в эти показатели вошли и данные по ОРИТ коронавирусного госпиталя). Из реанимационных пациентов в 1101 (5,053 %) случае бронхоскопия выполнялась у пациентов коронавирусного госпиталя.

Первичные лечебно-диагностические бронхоскопии выполнялись по общепринятым показаниям.

Из исследования исключались случаи центрального рака легкого и лимфомы средостения, при которых была непосредственно заинтересована карина бифуркации трахеи. Кроме того, из исследования были исключены

пациенты с выявленной патологией, которая способствует изменению положения кия бифуркации трахеи (оперированные легкие (лоб- или пульмонэктомии), ателектазы легкого или доли любого генеза (от внутрипросветных опухолей бронхов до инородных тел); объемный процесс в средостении).

Для изучения возможной связи между локализацией аспирированного инородного тела трахеобронхиального дерева (правая или левая бронхиальные системы) и положения карины бифуркации трахеи, а также связи между вариантами положения кия бифуркации и таким осложнением эндотрахеальной интубации, как интубация правого главного бронха, у исследуемого контингента пациентов использовался критерий независимости хи-квадрат [16]. Выбор именно этих двух клинических ситуаций объясняется предположением, что в данном случае положение кия бифуркации трахеи потенциально может влиять на локализацию этих остро развивающихся процессов в конкретной бронхиальной системе правого или левого легкого.

Бронхоскопия проводилась фибробронхоскопами BF-1TE60 (Olympus, Япония), FB-18RBS (Pentax, Япония), а также комбинированным бронхоскопом MAF-TE (Olympus, Япония), с помощью которого выполнялись эндобронхиальные фотографии.

Все бронхологические вмешательства проводились на фоне различных вариантов респираторной протекции.

2. Результаты и их обсуждение

Сводные результаты морфологического строения и вариантов положения кия бифуркации трахеи представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты морфологического строения и вариантов положения кия бифуркации трахеи

А. Морфологические варианты кия бифуркации трахеи		
Хрящевая*	Мембранозная**	Смешанная
7128 (32,710 %)	13313 (61,090 %)	1351 (6,200 %)
Б. Варианты расположения кия бифуркации трахеи		
Срединное положение	Левое парамедианное положение**	Правое парамедианное положение*
8975 (41,185 %)	11837 (54,318 %)	980 (4,497 %)
Общее количество наблюдений: 21792 (100,00 %)		

Примечание. *На рис. 1 представлен хрящевой вариант строения кия при его правом парамедианном положении; **На рис. 2 представлен мембранозный вариант строения кия при его левом парамедианном положении.

В число наблюдений вошло 34 случая выявления инородных тел трахеобронхиального дерева. Их локализация в различных отделах трахеобронхиального дерева, а также варианты положения кия бифуркации трахеи в этих случаях представлены в табл. 2.

Процентный состав вариантов расположения кия бифуркации трахеи оказался близок к таковому в общей группе обследованных пациентов. При использовании критерия независимости хи-квадрат статистически значимой связи локализации инородных тел трахеобронхиального дерева и варианта

расположения килья бифуркации трахеи не выявлено (статистика хи-квадрат равна 0,6656; значение p при этом равно 0,716911).



Рис. 1. Карина бифуркации трахеи. Хрящевой вариант. Имеется типичная для этого варианта закругленность килья; хорошо контурирован хрящевой каркас трахеи и крупных бронхов. Килья находится в правом парамедианном положении; незначительно прикрывает вход в правый главный бронх



Рис. 2. Карина бифуркации трахеи. Мембранозный вариант. Карина истонченная, резко заострена и подчеркнута. В самом килье не просматривается хрящевой каркас. Левое парамедианное положение смещает килья в сторону левого главного бронха, несколько прикрывая вход в него

Таблица 2

Локализация инородных тел трахеобронхиального дерева и варианты положения кия бифуркации трахеи при их обнаружении*

Отделы трахеобронхиального дерева	Варианты расположения кия бифуркации трахеи		
	Срединное положение	Левое парамедианное положение	Правое парамедианное положение
Правые отделы трахеобронхиального дерева**	6 (17,647 %)	10 (29,412 %)	2 (5,883 %)
Общее количество эпизодов аспирации в правые отделы трахеобронхиального дерева: 18 (52,942 %)			
Левые отделы трахеобронхиального дерева***	4 (11,765 %)	11 (32,353 %)	1 (2,942 %)
Общее количество эпизодов аспирации в левые отделы трахеобронхиального дерева: 16 (47,058 %)			
Общее количество наблюдений: 34 (100,000 %)			

Примечание. *Проценты указаны отдельно для этого раздела исследования. **Среди правосторонних локализаций фигурировали главный бронх – 2 (5,883 %), промежуточный бронх – 6 (17,647 %), нижнедолевой бронх – 6 (17,647 %), среднедолевой бронх – 1 (2,942%), сегментарный бронх В₆ – 1 (2,942 %), сегментарный бронх В₉ – 2 (5,883 %). ***Среди левосторонних локализаций фигурировали верхнедолевой бронх – 2 (5,883 %), язычковый бронх – 1 (2,942 %), промежуточный бронх – 4 (11,765 %), сегментарный бронх В₆ – 2 (5,883 %), добавочный левый кардиальный бронх – 1 (2,942 %), нижнедолевой бронх – 4 (11,765 %), сегментарный бронх В₁₀ – 1 (2,942 %), сочетанная аспирация сегментарных бронхов В₉ и В₁₀ – 1 (2,942 %)

Среди интубированных пациентов по итогам проведения первичной лечебно-диагностической бронхоскопии интубация правого главного бронха как осложнение эндотрахеальной интубации выявлена в 126 эпизодах (0,579 %).

Частота того или иного варианта расположения кия бифуркации трахеи в этой подгруппе пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 3

Распределение вариантов расположения кия бифуркации трахеи у пациентов с интубированным правым главным бронхом*

Общее количество пациентов с интубированным правым главным бронхом во время эндотрахеальной интубации	Варианты расположения кия бифуркации трахеи		
	Срединное положение	Левое парамедианное положение	Правое парамедианное положение
126 (100,00 %)	28 (22,223 %)	98 (77,778 %)	–

Примечание. *Проценты указаны отдельно для этого раздела исследования

В данной подгруппе пациентов процентное соотношение вариантов расположения кия бифуркации трахеи существенно отличается от соотношения вариантов в общей группе. Среди пациентов с интубированным правым главным бронхом отсутствует правое парамедианное положение кия

бифуркации трахеи. Заметно снижается в абсолютном положении количество эпизодов срединного положения кия и заметно увеличивается процент выявления левого парамедианного положения. Статистика хи-квадрата оказалась равной 28,1089; при этом $p < 0,00001$. Использование критерия независимости хи-квадрат показывает, что связь положения кия бифуркации и интубации правого главного бронха является статистически значимой ($p < 0,05$). Разумеется, это не позволяет исключить другие факторы риска, в частности различных углов отхождения правого и левого главного бронхов от трахеи, но то, что левое парамедианное положение кия бифуркации трахеи, прикрывая вход в левый главный бронх, как минимум предотвращает его интубацию, представляется очевидным.

Заключение

Наиболее частым морфологическим вариантом строения кия бифуркации трахеи является мембранозный, а наиболее частым положением кия – левое парамедианное.

При наличии интубации правого главного бронха (как осложнения интубации трахеи) увеличение удельного веса левого парамедианного положения в генеральной совокупности является статистически значимым.

Связи между локализацией инородных тел трахеобронхиального дерева и вариантов положения кия бифуркации трахеи выявлено не было.

Доказанная клиническая значимость варианта положения кия бифуркации трахеи указывает на необходимость обязательного отражения этой информации в протоколе эндоскопического исследования.

Список литературы

1. Алтыпармаков А. Бронхоскопия и бронхография : пер. с болг. М. : Медгиз, 1961. 127 с.
2. Лукомский Г. И., Шулутко М. Л., Виннер М. Г., Овчинников А. А. Бронхопульмонология. М. : Медицина, 1982. 399 с.
3. Oho K., Amemiya R. Practical Fiberoptic Bronchoscopy. 2nd ed. Tokyo : Igakyo-Shoin, 1984. 156 p.
4. Филиппов В. П., Черниченко Н. В. Бронхоскопия при заболеваниях легких : монография. М. : БИНОМ, 2014. 184 с.
5. Черниченко Н. В. Диагностическая бронхоскопия : в руководстве по респираторной медицине / под ред. А. Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Литтера, 2017. Т. 1. С. 302–314.
6. Gonlugur U., Efeoglu T., Kaptanoglu M., Akkurt I. Major anatomical variations of the tracheobronchial tree: bronchoscopic observation // Anat. Sci. Int. 2005. Vol. 80 (2). P. 111–115.
7. Minnich D. J., Mathisen D. J. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi // Thorac. Surg. Clin. 2007. Vol. 17 (4). P. 571–585.
8. Штейнер М. Л., Жестков А. В., Биктагиров Ю. И. [и др.]. Практические вопросы анатомии дыхательных путей в бронхоскопической практике : учеб. пособие. Самара : ООО «Вектор», 2019. 162 с.
9. Haskin P. H., Goodman L. R. Normal tracheal bifurcation angle: a reassessment // Amer. J. Roentgenol. 1982. Vol. 139 (5). P. 879–882.
10. Gonlugur U., Efeoglu T., Kaptanoglu M., Akkurt I. Major anatomical variations of the tracheobronchial tree: bronchoscopic observation // Anat. Sci. Int. 2005. Vol. 80 (2). P. 111–115.

11. Karabulut N. CT assessment of tracheal carinal angle and its determinants // *Brit. J. Radiol.* 2005. Vol. 78 (933). P. 787–790.
12. Котляров П. М. Виртуальная бронхоскопия в мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахеи // *Пульмонология.* 2016. Т. 26, № 3. С. 261–262.
13. Bouanzoul M. A. A voluminous tumour of the tracheal bifurcation // *Respirol. Case Rep.* 2022. Vol. 10 (8). P. e.1003.
14. Virk J. S., Zhang H., Nouraei R., Sandhu G. Prosthetic reconstruction of the trachea: a historical perspective // *World. J. Clin. Cases.* 2017. Vol. 5. P. 128–133.
15. Васюков М. Н. Топографо-анатомические изменения бифуркации трахеи после лобэктомии // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2018. Т. 11, № 4. С. 242–246.
16. Лагутин М. Б. Наглядная математическая статистика : учеб. пособие. М. : БИНОМ, Лаборатория базовых знаний, 2007. 352 с.

References

1. Altyparmakov A. *Bronkhoskopiya i bronkhografiya: per. s bolg. = Bronchoscopy and bronchography: translated from Bulgarian.* Moscow: Medgiz, 1961:127. (In Russ.)
2. Lukomskiy G.I., Shulutko M.L., Vinner M.G., Ovchinnikov A.A. *Bronhopul'monologiya = Bronchopulmonology.* Moscow: Meditsina, 1982:399. (In Russ.)
3. Oho K., Amemiya R. *Practical Fiberoptic Bronchoscopy.* 2nd ed. Tokyo: Igaky-Shoin, 1984:156.
4. Filippov V.P., Chernichenko N.V. *Bronkhoskopiya pri zabolevaniyakh legkikh: monografiya = Bronchoscopy for lung diseases: monograph.* Moscow: BINOM, 2014:184. (In Russ.)
5. Chernichenko N.V. *Diagnosticheskaya bronkhoskopiya: v rukovodstve po respiratornoy meditsine. 2-e izd., pererab. i dop. = Diagnostic bronchoscopy: in a guide to respiratory medicine. The 2nd edition, revised and supplemented.* Moscow: Littera, 2017;1:302–314. (In Russ.)
6. Gonlugur U., Efeoglu T., Kaptanoglu M., Akkurt I. Major anatomical variations of the tracheobronchial tree: bronchoscopic observation. *Anat. Sci. Int.* 2005;80(2):111–115.
7. Minnich D.J., Mathisen D.J. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thorac. Surg. Clin.* 2007;17(4):571–585.
8. Shteyner M.L., Zhestkov A.V., Biktagirov Yu.I. et al. *Prakticheskie voprosy anatomii dykhatel'nykh putey v bronkhoskopicheskoy praktike: ucheb. posobie = Practical issues of the anatomy of the respiratory tract in bronchoscopic practice: textbook.* Samara: OOO «Vektor», 2019:162. (In Russ.)
9. Haskin P.H., Goodman L.R. Normal tracheal bifurcation angle: a reassessment. *Amer. J. Roentgenol.* 1982;139(5):879–882.
10. Gonlugur U., Efeoglu T., Kaptanoglu M., Akkurt I. Major anatomical variations of the tracheobronchial tree: bronchoscopic observation. *Anat. Sci. Int.* 2005;80(2):111–115.
11. Karabulut N. CT assessment of tracheal carinal angle and its determinants. *Brit. J. Radiol.* 2005;78(933):787–790.
12. Kotlyarov P.M. Virtual bronchoscopy in multislice computed tomography in the diagnosis of tumor lesions of the trachea. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2016;26(3):261–262. (In Russ.)
13. Bouanzoul M.A. A voluminous tumour of the tracheal bifurcation. *Respirol. Case Rep.* 2022;10(8):e.1003.
14. Virk J.S., Zhang H., Nouraei R., Sandhu G. Prosthetic reconstruction of the trachea: a historical perspective. *World. J. Clin. Cases.* 2017;5:128–133.
15. Vasyukov M.N. Topographic and anatomical changes in the tracheal bifurcation after lobectomy. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of experimental and clinical surgery.* 2018;11(4):242–246. (In Russ.)

16. Lagutin M.B. *Naglyadnaya matematicheskaya statistika: ucheb. posobie = Visual mathematical statistics: textbook*. Moscow: BINOM, Laboratoriya bazovykh znaniy, 2007:352. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Михаил Львович Штейнер

доктор медицинских наук, доцент,
врач-эндоскопист эндоскопического
кабинета, Самарская городская
больница № 4 (Россия, г. Самара,
ул. Мичурина, 125); доцент кафедры
хирургии с курсом эндоскопии института
профессионального образования,
Самарский государственный
медицинский университет (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: iishte@yandex.ru

Mikhail L. Shteyner

Doctor of medical sciences, associate
professor, physician-endoscopist
of the endoscopic office, Samara City
Hospital № 4 (125 Mitchurina street,
Samara, Russia); associate professor
of the sub-department of surgery with
the course of endoscopy at the Institute
of Professional Education, Samara State
Medical University (89 Chapayevskaya
street, Samara, Russia)

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / The author declares no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 29.03.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 25.05.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

MORBID ANATOMY

УДК 616-01/09

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-18

Реакция тканей паранефральной области на внедрение ксеноперикардальной пластины

О. В. Калмин¹, В. И. Никольский², М. Г. Федорова³, А. В. Никольский⁴

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

⁴Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

¹kalmin_ov@pnzgu.ru, ²nvi61@yandex.ru, ³fedorovamerry@gmail.com,

⁴nikolsky.anton1982@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Проведено исследование реакции тканей паранефральной области на внедрение имплантата из ксеноматериала. Цель исследования: выявить закономерности течения воспалительных и репаративных процессов в паранефральной области при внедрении ксеноперикардального имплантата. *Материалы и методы.* Экспериментальное исследование проведено на кроликах породы шиншилла, которым были в паранефральную область внедрены фрагменты ксеноперикарда. *Результаты.* Количество нейтрофильных лейкоцитов (основных клеток экссудативной фазы воспаления) максимально в ранние сроки после операции – на 7-е сут $29,25 \pm 1,28$ клеток в поле зрения. Число лимфоидных и макрофагальных элементов достигает максимума через три месяца после операции – $19,3 \pm 2,2$ лимфоцитов, затем снижается. Собственная соединительная ткань растет на протяжении всего срока исследования, к шестому месяцу достигая относительной площади $69,9 \pm 3,7$ %. *Выводы.* Ксеноперикардальная пластина вызывает в тканях организма адекватный ответ, ее внедрение приводит к формированию плотной соединительной ткани, позволяющей, однако, сохранить подвижность почки.

Ключевые слова: ксеноперикард, имплантация, воспаление, заживление

Для цитирования: Калмин О. В., Никольский В. И., Федорова М. Г., Никольский А. В. Реакция тканей паранефральной области на внедрение ксеноперикардальной пластины // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 178–187. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-18

Response of the paranephral region tissues to the implementation of the xenopericardial plate

O.V. Kalmin¹, V.I. Nikol'skiy², M.G. Fedorova³, A.V. Nikol'skiy⁴

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

⁴City Aleksandrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

¹kalmin_ov@pnzgu.ru, ²nvi61@yandex.ru, ³fedorovamerry@gmail.com,

⁴nikolsky.anton1982@gmail.com

© Калмин О. В., Никольский В. И., Федорова М. Г., Никольский А. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* A study was made of the response of the tissues of the perirenal region to the introduction of an implant made of xenomaterial. The purpose of the study is to identify patterns in the course of inflammatory and reparative processes in the perinephric region during the introduction of a xenopericardial implant. *Materials and methods.* An experimental study was carried out on rabbits of the Chinchilla breed, in which xenopericard fragments were introduced into the pararenal region. *Results.* The number of neutrophilic leukocytes (the main cells of the exudative phase of inflammation) is maximal in the early stages after surgery - on the 7th day 29.25 ± 1.28 cells in the field of view. The number of lymphoid and macrophage elements reaches a maximum three months after the operation - 19.3 ± 2.2 lymphocytes, then decreases. Own connective tissue grows throughout the entire period of the study, reaching a relative area of $69.9 \pm 3.7\%$ by the sixth month. *Conclusions:* xenopericardial plate causes an adequate response in body tissues, its introduction leads to the formation of dense connective tissue, which, however, allows maintaining kidney mobility.

Keywords: xenopericardium, implantation, inflammation, healing

For citation: Kalmin O.V., Nikol'skiy V.I., Fedorova M.G., Nikol'skiy A.V. Response of the paranephral region tissues to the implementation of the xenopericardial plate. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):178–187. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-18

Введение

Выбор материалов для разного рода пластических и реконструктивных вмешательств в настоящее время достаточно широк. В том числе завоевали популярность биологические ксеноматериалы, обработанные тем или иным способом [1]. В исследовании для внедрения в паранефральную область применен как пластический материал ксеноперикарда «Кардиоплант». Сырье, полученное из очищенного перикарда крупного рогатого скота для изготовления имплантата, проходит сложную многоступенчатую обработку по запатентованной технологии. Благодаря этому из них полностью удаляются все носители антигенности – клеточные элементы и гликозаминогликаны [2, 3].

Данный материал нашел применение во многих сферах, чаще всего он используется в сердечно-сосудистой хирургии [4, 5]. Однако в литературе есть данные и о его применении в других областях: пластике диафрагмальных грыж [6], ахиллова сухожилия [7], герниопластике [8]. Таким образом, исследование реакции ткани паранефральной области на внедрение ксеноперикарда может представлять интерес.

Цель исследования: выявить закономерности течения воспалительных и репаративных процессов в паранефральной области при внедрении ксеноперикардального имплантата.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 15 половозрелых кроликов-самцов породы шиншилла массой до 3,5 кг.

Исследование было проведено на базе Лунинской районной станции по борьбе с болезнями животных в соответствии с принципами гуманного обращения с животными.

Под общей анестезией производили необходимые разрезы и помещали подготовленные имплантаты между мышцами, позадипочечной фасцией и почкой. В качестве исследуемого материала использовали ксеноперикард

производства ООО «Кардиоплант» (г. Пенза). Из эксперимента животных выводили через 7, 14, 30 сут, 3 и 6 месяцев после операции. Из зоны имплантации полипропиленовой сетки и ксеноперикарда получали по четыре образца ткани размером 5×5 мм, которые помещали в 10 % раствор нейтрального забуференного формалина.

Фрагменты иссеченного материала кроликов, полученные в ходе экспериментальных исследований, после обработки буферным раствором обезвоживали растворами спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 7–8 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином.

Светооптическое исследование окрашенных срезов проводили с помощью микроскопа фирмы Carl Zeiss под увеличением от 40 до 400 раз. Морфометрическое исследование выполняли с использованием фотографической насадки к микроскопу Axioskop.

Посредством программ Axiovision и Image Tool v.3.0 на микрофотографиях проводили подсчет следующих элементов:

- количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов;
- количество фибробластов, фиброцитов;
- относительная площадь новообразованных сосудов микроциркуляторного русла;
- относительная площадь соединительной ткани.

Результаты подсчетов заносили в специально разработанный протокол исследования и обрабатывали вариационно-статистическими методами с помощью программных пакетов Micromed Statistica и StatSoft Statistica

Результаты исследований

7-е сут

Через неделю после имплантации ксеноперикардальной пластины в образцах тканей наблюдается преимущественно нейтрофильная инфильтрация с примесью лимфоцитарных элементов. Даже на столь раннем сроке прослеживается отличие морфометрических данных, полученных с разных сторон ксеноперикарда. Число нейтрофильных лейкоцитов с гладкой и шероховатой его сторон примерно одинаково (различия здесь не являются достоверными), а вот в отношении лимфоцитов и макрофагов отличия очевидны и достаточно значительны (табл. 1).

Таблица 1

Изменения тканей в зоне имплантации биологического протеза на 7-е сут после операции

Морфометрические данные	Паранефральная область	
	Мышечно-фасциальный комплекс	Почка
Нейтрофильные лейкоциты (в поле зрения)	$29,25 \pm 1,28$	$27,77 \pm 0,85$
Лимфоциты (в поле зрения)	$10,79 \pm 0,51$	$3,5 \pm 0,33$
Макрофаги (в поле зрения)	$2,93 \pm 0,22$	$1,6 \pm 0,11$
Площадь поперечного сечения сосудов микроциркуляторного русла (%)	$6,07 \pm 1,11$	$1,93 \pm 0,02$

В толще мышечно-фасциального комплекса, окружающего почку и прилежащего к ксеноперикарду, через 7 сут после операции образуется молодая грануляционная ткань, богатая тонкостенными кровеносными сосудами. Измерение относительной площади поперечного сечения данных сосудов является важным прогностическим критерием в послеоперационном периоде. В данном случае относительная площадь сосудистого русла со стороны мышечно-фасциального комплекса значительно превышает данный показатель со стороны почки. Здесь сосуды образуются только по краям протеза, там где есть контакт с собственной соединительной тканью, но не там, где имплантат соприкасается с почкой (рис. 1).

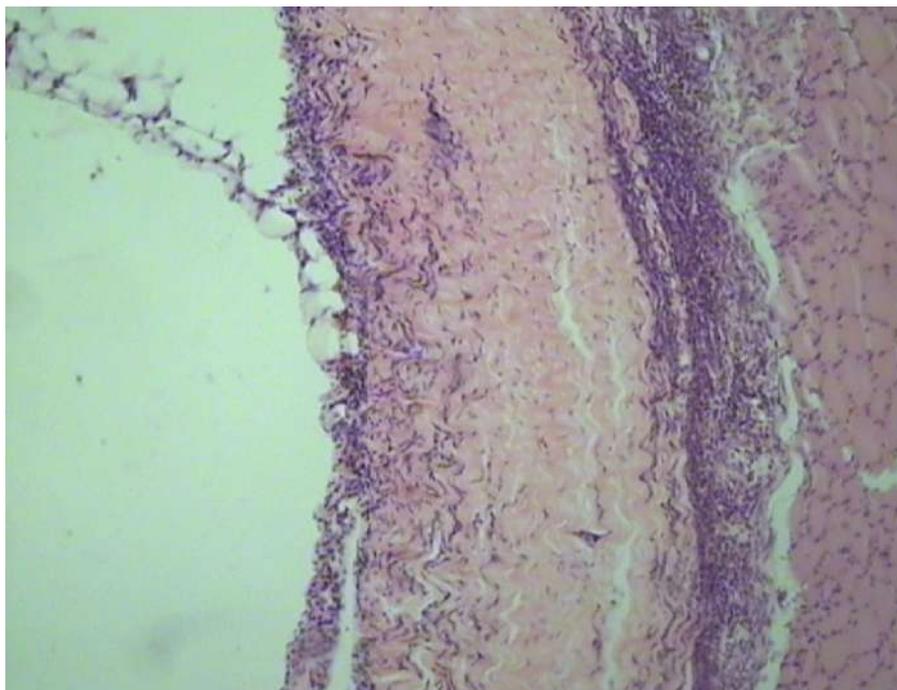


Рис. 1. Ксеноперикардальная пластина в паранефральном пространстве. Умеренная воспалительная инфильтрация. 7-е сут после операции, окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 100$

14-е сут

Через две недели после имплантации ксеноперикардальной пластины нейтрофильная инфильтрация достоверно снижается, а лимфоцитарная возрастает. При этом нейтрофильные лейкоциты обнаруживаются только с шероховатой стороны ксеноперикарда, гладкая его сторона свободна от нейтрофильной инфильтрации, а число лимфоидных элементов со стороны почки увеличивается не так значительно, как с противоположной.

Количество макрофагов с обеих сторон протеза изменяется незначительно, данный показатель определяется отдельными клетками в поле зрения.

Площадь поперечного сечения сосудов незначительно увеличивается с обеих сторон ксеноперикардальной пластины, оставаясь меньшей со стороны почки.

Развитие соединительной ткани показывает наличие и количество ее собственных клеток – фиброцитов и фибробластов. При этом фибробласты считаются более синтетически активными, в большей степени участвующими в синтезе межклеточного вещества, а фиброциты ближе к дефинитивным формам (табл. 2).

Таблица 2

Клетки воспалительного ряда в зоне имплантации биологического протеза на 14-е сут после операции

Показатель	Паранефральная область	
	Мышечно-фасциальный комплекс	Почка
Нейтрофильные лейкоциты (в поле зрения)	18,78 ± 2,31	–
Лимфоциты (в поле зрения)	14,29 ± 1,38	5,06 ± 1,09
Макрофаги (в поле зрения)	3,01 ± 0,25	2,4 ± 0,31
Площадь поперечного сечения сосудов микроциркуляторного русла (%)	6,76 ± 1,05	2,82 ± 0,03
Фибробласты (в поле зрения)	47,2 ± 0,86	17,5 ± 1,32
Фиброциты (в поле зрения)	34,4 ± 1,97	15,5 ± 0,23
Соотношение Фб/Фц	1,38	1,13

На 14-е сут после операции клетки соединительной ткани в большей степени сосредоточены со стороны мышечно-фасциального комплекса. Со стороны почки данный показатель достоверно меньше как для фибробластов, так и для фиброцитов. При этом наблюдается преобладание фибробластов, отношение их количества к фиброцитам составляет 1,37, что говорит об активизации синтетических процессов в данной области.

30-е сут

Через месяц от имплантации ксеноматериала нейтрофильные лейкоциты в образцах либо не обнаруживаются, либо обнаруживаются в виде единичных рассеянных элементов и подсчету не подлежат. Количество лимфоцитов продолжает увеличиваться с умеренной скоростью, но только со стороны соединительнотканного комплекса. На стороне, прилежащей к почке, обнаруживается меньшее число лимфоидных элементов, чем в более ранние сроки.

Таблица 3

Клетки воспалительного ряда в зоне имплантации биологического протеза на 30-е сут после операции

Показатель	Паранефральная область	
	Мышечно-фасциальный комплекс	Почка
Лимфоциты (в поле зрения)	17,82 ± 1,12	4,45 ± 0,31
Макрофаги (в поле зрения)	2,82 ± 0,74	–
Фибробласты (в поле зрения)	68,47 ± 3,62	10,53 ± 1,84
Фиброциты (в поле зрения)	47,72 ± 4,31	8,31 ± 2,36
Соотношение Фб/Фц	1,44	1,25
Относительная площадь волокнистого компонента (%)	18,32 ± 4,16	Незначительное число волокон

Различия в количестве макрофагов с шероховатой стороны ксеноперикарда недостоверны, однако с гладкой стороны в данном сроке макрофаги не обнаруживались.

Для оценки состояния и роста соединительной ткани в сроке 30 сут подсчитывали количество клеток фибробластического ряда, а также измеряли относительную площадь волокнистого компонента соединительной ткани, подрастающей и врастающей в протез.

Из табл. 3 видно, что число как фибробластов, так и фиброцитов значительно увеличивается по сравнению со сроком 14 сут. Сохраняется соотношение фибробластов и фиброцитов, превышающее единицу, т.е. сохраняется активность синтетических процессов. Также неизменным остается наличие различий между двумя сторонами протеза. Данные различия заметны и в отношении волокнистого компонента соединительной ткани. Если со стороны мышечно-фасциального комплекса данный показатель вполне поддается измерению, то со стороны почки мы видим незначительное количество разрозненных, рыхло лежащих волокон. Коллагеновые и эластические волокна, образующиеся в зоне операции, подрастают к шероховатой стороне ксеноперикарда и внедряются в него (рис. 2).

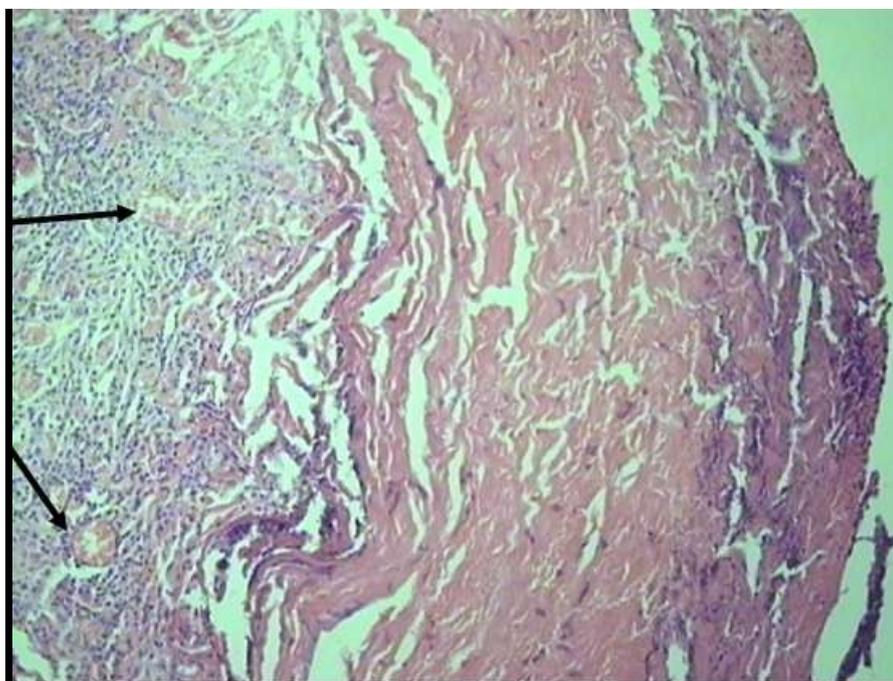


Рис. 2. В зоне имплантации ксеноперикардальной пластины новообразованная соединительная ткань в основном находится со стороны мышечно-фасциального лоскута. Видны новообразованные сосуды (указано стрелками). 30-е сут после операции; окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 100$

Три месяца

Через три месяца после имплантации комплекс тканей, окружающих почку, представляет собой плотное соединительнотканное образование, при этом сторона, прилежащая к почке, лежит свободно и не спаяна с ней. Коли-

чество лимфоцитов остается практически на том же уровне, что и в сроке 1 месяц, а вот число макрофагов незначительно увеличивается (табл. 4).

Таблица 4

Клетки воспалительного ряда в зоне имплантации биологического протеза через три месяца после операции

Показатель	Паранефральная область	
	Мышечно-фасциальный комплекс	Почка
Лимфоциты (в поле зрения)	19,33 ± 2,21	–
Макрофаги (в поле зрения)	4,82 ± 0,51	–
Фибробласты (в поле зрения)	111,12 ± 6,22	44,25 ± 1,12
Фibroциты (в поле зрения)	63,33 ± 4,47	17,64 ± 2,82
Соотношение Фб/Фц	1,76	2,58
Относительная площадь волокнистого компонента (%)	52,11 ± 3,31	12,22 ± 1,43

Продолжает активно возрастать количество фибробластов, соответственно становится больше и фиброцитов. Рост и организация соединительной ткани продолжают. На микропрепаратах видно, что собственные волокна внедряются между ксеноперикардальными и плотно прилегают к ним. Расположение волокон сохраняет признаки хаотичности, разнонаправленности, хотя структура и выглядит цельной.

Шесть месяцев

Через полгода после внедрения ксеноматериала в мышечно-фасциальный комплекс уменьшается содержание лимфоидных и макрофагальных элементов. Гладкая сторона протеза интактна и не подвержена инфильтрации (табл. 5).

Таблица 5

Клетки воспалительного ряда в зоне имплантации биологического протеза через шесть месяцев после операции

Показатель	Паранефральная область	
	Мышечно-фасциальный комплекс	Почка
Лимфоциты (в поле зрения)	11,21 ± 2,46	–
Макрофаги (в поле зрения)	2,12 ± 0,73	–
Фибробласты (в поле зрения)	154,38 ± 7,17	48,35 ± 2,81
Фibroциты (в поле зрения)	75,22 ± 6,74	23,42 ± 3,32
Соотношение Фб/Фц	2,05	2,08
Относительная площадь волокнистого компонента (%)	69,93 ± 3,77	11,87 ± 0,64

Несмотря на кажущуюся завершенность процесса заживления, количество клеток фибробластического ряда продолжает увеличиваться, хотя и менее значительными темпами. Возрастает и площадь волокнистого компонента соединительной ткани. При этом через полгода после внедрения ксенопе-

рикардиальные волокна в большой степени подверглись процессу биодegradации. На микропрепаратах они обнаруживаются в виде отдельных характерных волокон в толще новообразованной соединительной ткани.

Заключение

При имплантации в паранефральную область ксеноперикардальная пластина вызывает достаточно активные воспалительные и затем репаративные процессы.

При расположении пластины гладкой стороной к почке данная сторона сохраняет изначальное состояние и позволяет сохранить подвижность органа.

В шероховатую сторону ксеноперикарда начиная со срока в 1 месяц активно вырастают собственные новообразованные волокна и хорошо фиксируются в ней.

Ксеноперикардальная пластина подвергается процессу биодegradации в собственной соединительной ткани организма, но к шестому месяцу после операции этот процесс еще не завершен.

Список литературы

1. Елистратова А. Д., Кручинина А. Д., Клыченков С. В. Оценка упруго-прочностных характеристик образцов ксеноперикарда крупного рогатого скота, децеллюляризованного различными способами // Современная биология и биотехнология: проблемы, тенденции, перспективы : сб. докладов и тезисов Всерос. науч.-практ. конф., Волгоград, 23–25 ноября 2021 г. / редкол.: Е. А. Иванцова (председатель) [и др.]. Волгоград : Волгоградский государственный университет, 2022. С. 42–45. EDN: HDGUND
2. Галлямов Э. А., Сурков А. И., Никулин А. В. [и др.]. Применение ксеноперикарда в сочетании с NPWT (negative pressure wound therapy) в лечении распространенной эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом (клиническое наблюдение) // Хирургическая практика. 2022. № 2 (45). С. 75–83. doi: 10.38181/2223-2427-2022-2-75-83 EDN: WFSFTR
3. Резвова М. А., Овчаренко Е. А., Глушкова Т. В. [и др.]. Оценка резистентности к кальцификации ксеноперикарда, обработанного полигидроксисоединениями // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. Т. 23, № 1. С. 75–83. doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-75-83 EDN: QBBYQF
4. Амирагов Р. И., Бритиков Д. А., Бабенко С. И. [и др.]. Прогноз остаточной недостаточности на трикуспидальном клапане после протезирования створок ауто- и ксеноперикардом в различные сроки наблюдения // Бюллетень НИЦСХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022. Т. 23, № S3. С. 21. EDN: SYJFCU
5. Казанцев А. Н., Черных К. П., Багдавадзе Г. Ш. [и др.]. Подключично-сонная транспозиция и стентирование подключичной артерии в лечении стил-синдрома // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2022. № 9. С. 77–84. doi: 10.17116/hirurgia202209177 EDN: CDOYRR
6. Соколов Ю. Ю., Хаспеков Д. В., Топилин О. Г. [и др.]. Применение ксеноперикарда при врожденных и приобретенных диафрагмальных грыжах у детей // Детская хирургия. 2020. Т. 24, № 4. С. 234–238. doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-4-234-238 EDN: FIPWOC
7. Патент № 2766400 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 35/14, А61Р 19/04. Способ восстановления свежих разрывов ахиллова сухожилия / Сиваконь С. В., Сретенский С. В., Мальчовецкий А. С. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет». № 2021119286 ; заявл. 01.07.2021 ; опублик. 15.03.2022. EDN: DLGRBH

8. Титова Е. В. Влияние биологических имплантатов на качество жизни у пациентов после герниопластики // Высшая школа: научные исследования : сборник научных статей по итогам работы Межвузовского международного конгресса, Москва, 7 января 2021 г. М. : Инфинити, 2021. Т. 1. С. 72–78. EDN: MQHKDE

References

1. Elistratova A.D., Kruchinina A.D., Klychenkov S.V. Evaluation of the elastic-strength characteristics of bovine xenopericardium samples decellularized in various ways. *Sovremennaya biologiya i biotekhnologiya: problemy, tendentsii, perspektivy: sb. докладov i tezisov Vseros. nauch.-prakt. konf., Volgograd, 23–25 noyabrya 2021 g. / redkol.: E. A. Ivantsova (predsedatel') [i dr.] = Modern biology and biotechnology: problems, trends, prospects: proceedings of the All-Russian scientific and practical conference, Volgograd, November 23-25, 2021/ editorial board: E.A. Ivantsova (chairman) [and etc.]*. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy universitet, 2022:42–45. (In Russ.). EDN: HDGUND
2. Gallyamov E.A., Surkov A.I., Nikulin A.V. et al. Using the xenopericardium in combination with NPWT (negative pressure wound therapy) in the treatment of widespread pleural empyema with bronchopleural fistula (clinical observation). *Khi-rurgicheskaya praktika = Surgical practice*. 2022;(2):75–83. (In Russ.). doi: 10.38181/2223-2427-2022-2-75-83 EDN: WFSFTR
3. Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V. et al. Assessment of resistance to calcification of xenopericardium treated with polyhydroxy compounds. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(1):75–83. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-75-83 EDN: QBBYQF
4. Amiragov R.I., Britikov D.A., Babenko S.I. et al. Prognosis of residual insufficiency on the tricuspid valve after valve replacement with auto- and xenopericardium at various follow-up periods. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya = Bulletin of Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;23(S3):21. (In Russ.). EDN: SYJFCU
5. Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Bagdavazde G.Sh. et al. Subclavian-carotid transposition and stenting of the subclavian artery in the treatment of steal syndrome. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2022;(9):77–84. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202209177 EDN: CDOYRR
6. Sokolov Yu.Yu., Khaspekov D.V., Topilin O.G. et al. Using xenopericardium for congenital and acquired diaphragmatic hernias in children. *Detskaya khirurgiya = Pediatric surgery*. 2020;24(4):234–238. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-4-234–238 EDN: FIPWOC
7. Patent № 2766400 C1 Russian Federation, MPK A61B 17/00, A61K 35/14, A61P 19/04. *Sposob vosstanovleniya svezhikh razryvov akhillova sukhozhiya = A way to repair fresh ruptures of the Achilles tendon*. Sivakon' S.V., Sretenskiy S.V., Mal'chovetskiy A.S.; applicant Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Penzenskiy gosudarstvennyy universitet». № 2021119286; appl. 01.07.2021; publ. 15.03.2022. EDN: DLGRBH
8. Titova E.V. The influence of biological implants on the quality of life in patients after hernia plasty. *Vysshaya shkola: nauchnye issledovaniya: sbornik nauchnykh statey po itogam raboty Mezhvuzovskogo mezhdunarodnogo kongressa, Moskva, 7 yanvarya 2021 g. = Higher School: scientific research: proceedings of the Interuniversity International Congress, Moscow, January 7, 2021*. Moscow: Infiniti, 2021;1:72–78. (In Russ.). EDN: MQHKDE

Информация об авторах / Information about the authors

Олег Витальевич Калмин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Oleg V. Kalmin

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Mariya G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Антон Валерьевич Никольский

кандидат медицинских наук,
врач-уролог, ординатор урологического
отделения, Городская Александровская
больница (Россия, г. Санкт-Петербург,
пр-т Солидарности, 4)

E-mail: nikolsky.anton1982@gmail.com

Anton V. Nikol'skiy

Candidate of medical sciences, urologist,
attending physician of the department
of urology, City Aleksandrovskaia Hospital
(4 Solidarnosti avenue, Saint Petersburg,
Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 07.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.09.2023

Принята к публикации / Accepted 09.10.2023

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

PHYSIOPATHOLOGY

УДК 612.017.1 : 616.248-053.2 + [616.988 : 578.834.1]
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-19

Показатели гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями после перенесенной инфекции COVID-19

Н. И. Баранова¹, Л. А. Ащина², А. И. Козина³

^{1,2,3}Пензенский институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия

¹baranova.nadezhda.2014@mail.ru, ²pushino2008@yandex.ru, ³alleg_@rambler.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Бронхиальная астма (БА) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) является наиболее распространенным аллергическим заболеванием у детей. Частыми триггерами обострений данных патологий являются вирусные инфекции. Первоначально считалось, что аллергические заболевания являются факторами риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с COVID-19. Однако в настоящий момент исследования по заболеваемости COVID-19 у детей с аллергопатологией являются противоречивыми. Целью работы явилось изучение аллерго-иммунологических показателей у детей с БА в сочетании с АР после перенесенной инфекции COVID-19. *Материалы и методы.* Было обследовано 52 ребенка с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом после перенесенной инфекции COVID-19 и 30 здоровых детей, которые составили контрольную группу. Проведено изучение показателей клеточного иммунитета по субпопуляциям лимфоцитов, интерферонового статуса и показателя реакции бласттрансформации в цельной крови и гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови. Уровень IL-4 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Аллергологическое обследование включало оценку уровней общего IgE и специфических IgE-антител к бытовым, грибковым и пыльцевым аллергенам в сыворотке крови. *Результаты и выводы.* В результате проведенного исследования у детей с БА в сочетании с АР после перенесенной инфекции COVID-19 выявлен дисбаланс основных показателей иммунной системы, который характеризовался снижением клеточного иммунитета, а именно уровня субпопуляции киллеров, функционального состояния Т-лимфоцитов и индуцированной продукции IFN- γ . Нарушения в гуморальном иммунитете затронули выработку IgA, наблюдалось снижение данного показателя. Также выявлено повышение общего IgE, специфических IgE-антител к бытовым, пыльцевым и грибковым аллергенам, уровня IL-4 в сыворотке крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, COVID-19, клинико-иммунологические показатели, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, цитокины

Для цитирования: Баранова Н. И., Ащина Л. А., Козина А. И. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями после перене-

© Баранова Н. И., Ащина Л. А., Козина А. И., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Humoral and cellular immunity parameters in children with allergic diseases after COVID-19

N.I. Baranova¹, L.A. Ashchina², A.I. Kozina³

^{1,2,3}Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia

¹baranova.nadezhda.2014@mail.ru, ²pushino2008@yandex.ru, ³allek_@rambler.ru

Abstract. *Background.* Bronchial asthma (BA) combined with allergic rhinitis (AR) in children is the most common allergic disease in children. Viral infections are frequent triggers of exacerbations of these pathologies. Allergic diseases were originally thought to be risk factors for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. However, current studies on the incidence of COVID-19 in children with allergic pathology are inconsistent. The purpose of the work was to study allerge-immunological parameters in children with AD combined with AR after COVID-19 infection. *Materials and methods.* 52 children with bronchial asthma combined with allergic rhinitis after COVID-19 infection and 30 healthy children who were the control group were examined. We studied cellular immunity by subpopulations of lymphocytes, interferon status and blast-transformation reaction index in whole blood and humoral immunity (IgA, IgM, IgG) in serum. IL-4 level was determined in serum by ELISA. Allergological examination included evaluation of serum levels of total IgE and specific IgE-antibodies to domestic, fungal and pollen allergens. *Results and conclusions.* As a result of the carried out research in children with AD in combination with AR after undergoing COVID-19 infection, the imbalance of the main indices of immune system was revealed, which was characterized by decrease of cellular immunity, namely, the level of killer subpopulation, functional state of T-lymphocytes and induced production of IFN- γ . The disturbances in humoral immunity affected the production of IgA, a decrease in this index was observed. They also revealed increased total IgE, specific IgE-antibodies to domestic, pollen and fungal allergens, IL-4 level in blood serum.

Keywords: bronchial asthma, allergic rhinitis, COVID-19, clinical and immunological parameters, cellular immunity, humoral immunity, cytokines

For citation: Baranova N.I., Ashchina L.A., Kozina A.I. Humoral and cellular immunity parameters in children with allergic diseases after COVID-19. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):188–197. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-19

Введение

Бронхиальная астма (БА) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) является наиболее распространенным аллергическим заболеванием у детей. Так, по статистике, ежегодно каждый шестой ребенок с бронхиальной астмой обращается в отделение неотложной помощи, и примерно один из 20 детей госпитализируется [1]. БА у детей часто провоцируется респираторными вирусами, особенно у лиц с атопией. Отмечается, что уровень интерферона I типа, играющего ключевую роль в защите от вирусных инфекций, снижен у пациентов с аллергической бронхиальной астмой вследствие Th2-воспаления [2]. В начале пандемии COVID-19 высказывались опасения, что инфекция

SARS-CoV-2 может также привести к учащению обострений астмы у детей. Однако проведенные исследования по заболеваемости детей COVID-19 показали, что процент заболевших составил менее 10 % от общего числа подтвержденных случаев, при этом необходимость госпитализации чаще возникала у детей первого года жизни [3]. Известно, что патофизиологическим признаком астмы является хроническое воспаление дыхательных путей. Как правило, описываются два типа воспалительной астмы: аллергическая и неаллергическая. Аллергическая бронхиальная астма характеризуется эозинофильным воспалением дыхательных путей, повышенным уровнем цитокинов, таких как интерлейкин IL-4, IL-5 и IL-13, а также повышенным уровнем IgE. Проявляется аллергическая астма в более раннем возрасте, чувствительна к кортикостероидам и является распространенным фенотипом у детей. Неаллергический фенотип бронхиальной астмы чаще встречается у взрослых, менее чувствителен к кортикостероидам, имеет более позднее начало заболевания и меньше сопутствующих аллергических заболеваний. При этом экспрессия рецептора ACE2, по-видимому, зависит от фенотипа астмы. Исследование двух крупных групп пациентов с астмой выявило повышенную экспрессию гена ACE2 в бронхиальном эпителии у пациентов с неаллергической астмой [4]. Интересно, что эти пациенты также, как правило, имели более высокие известные факторы риска для COVID-19, включая гипертонию и лимфопению [5]. Это говорит о том, что неаллергическая бронхиальная астма, вероятно, связана с более высоким риском COVID-19. Другое исследование детей с БА, показало, что аллергическая сенсибилизация (положительные IgE-тесты на аллергены, кожные или сывороточные тесты) у данных пациентов была связана со снижением экспрессии ACE2 у детей [6]. Также известно, что аллергическому фенотипу бронхиальной астмы сопутствовало повышение уровня общего IgE в сыворотке крови и экспрессии IL-13, а также снижение экспрессии рецептора ACE2, что может быть причиной более низкой заболеваемости инфекцией SARS-CoV-2 у данных пациентов. Дети, по сравнению со взрослыми, имеют более низкие рецепторы ACE2 в носовом эпителии. Это может объяснить снижение заболеваемости COVID-19 среди детей [7].

Стоит отметить, что низкий процент заболеваемости COVID-19 среди детей с БА может быть связан с гиподиагностикой из-за невысокой обращаемости в медицинские учреждения пациентов с легким течением заболевания и ошибочной постановкой диагноза ОРВИ [8]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, в которых делается вывод о том, что даже в острый период заболевания COVID-19 у большинства больных не было зафиксировано обострения БА, нельзя исключать развитие постковидного синдрома у детей с БА и сопутствующим АР. В связи с этим, даже в случае легкого течения COVID-19 данные пациенты нуждаются в наблюдении и коррекции получаемого лечения [9]. Поэтому целью работы явилось изучение иммунологических показателей у детей с БА в сочетании с АР после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 ребенка в возрасте от 6 до 11 лет с диагнозом БА в сочетании с АР после перенесенной инфекции COVID-19 (средний возраст составил 8 ± 2 года). Контрольную группу составили

30 здоровых детей, не имеющих в анамнезе аллергических заболеваний в возрасте от 6 до 10 лет (средний возраст составил 8 ± 2 года). В качестве материала исследования использовали цельную венозную кровь и сыворотку крови. Исследование иммунологических показателей проводилось в научно-образовательном центре (НОЦ) ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Изучение клеточного иммунитета проводилось по показателям субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+) методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител фирмы ООО «Сорбент» (Россия) на приборе BD FACS Calibur (США). Определение концентрации IFN- γ проводилось с супернатанте стимулированных клеток цельной крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системой «IFN γ -ИФА-Бест» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия). Реакция бласттрансформации лимфоцитов проводилась с использованием митогена фитогемагглютинином (ФГА). Уровни IgA, IgG, IgM в сыворотке крови определялись методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Исследование общего IgE в сыворотке крови проводилось методом ИФА при помощи тест-системы «IgE-общий» (ЗАО «Алкор Био», Россия). Уровень специфических IgE-антител к бытовым, грибковым и пыльцевым аллергенам в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью наборов ООО НПО «Иммунотекс» (Ставрополь, Россия). IL-4 в сыворотке крови изучали методом ИФА с использованием тест-систем ООО «ЦИТОКИН» (Санкт-Петербург). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 12.0 (США). Полученные результаты были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75 перцентилей (Q 0.25 и Q 0.75). Полученные показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро – Уилка), сравнительный анализ групп оценивали по критерию Манна – Уитни. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе клинико-иммунологических показателей у детей с БА в сочетании с АР после перенесенной коронавирусной инфекции было выявлено достоверное снижение показателей абсолютного и относительного количества нейтрофилов в исследуемой группе по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1). В научных работах других авторов отмечено, что более высокий уровень нейтрофилов у больных с COVID-19 коррелировал с тяжестью заболевания. Отмечено, что нейтрофильные гранулоциты способны активировать иммунные реакции при COVID-19 за счет влияния на Т-лимфоциты и клетки моноцитарного ряда [10]. По клиническим симптомам инфекция COVID-19 у обследуемых детей имела легкое течение, что соответствовало и лабораторным показателям. Также было выявлено, что уровень абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов и относительного количества лимфоцитов у детей с БА достоверно не различался со здоровыми донорами. Вследствие этого не наблюдалось истощения лимфоцитов, что говорит о меньшей иммунной дисфункции у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 по сравнению со взрослыми. Анализ показателей клеточного иммунитета у детей с БА в сочетании с АР показал достоверно значимое снижение уровня CD3+CD8+ популяции лимфоцитов по сравнению с контрольной группой.

Показано, что CD8⁺ популяция лимфоцитов обладает высокой цитотоксической активностью, что имеет большое значение при инфекционных заболеваниях и воспалительных процессах.

Таблица 1

Характеристика показателей иммунитета у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом после перенесенной инфекции COVID-19

Показатель	Группа детей с БА и АР (n = 52)	Группа здоровых детей (n = 30)	Уровень достоверности (p)
Лейкоциты (10 ⁹)	6,1 [5,0–7,4]	7,65 [6,35–9,0]	
Лимфоциты (10 ⁹)	2,68 [2,4–3,4]	2,4 [2,0–2,7]	
Лимфоциты (%)	47,1 [36,8–51,7]	40,0 [36,0–43,0]	
Нейтрофилы (10 ⁹)	2,3 [1,8–3,0]*	4,5 [1,5–8,0]	0,00026
Нейтрофилы (%)	38,1 [32,0–45,9]*	50,0 [35,0–61,0]	0,00012
IgA (г/л)	1,05 [0,85–2,0]*	2,0 [1,42–2,27]	0,0002
IgM (г/л)	1,1 [1,0–1,4]	1,7 [0,75–2,1]	
IgG (г/л)	12,0 [9,0–14,0]	12,0 [5,8–17,8]	
IgE (МЕ/мл)	210,3 [46,0–568,7]*	11,0 [6,5–20,0]	0,000007
РБТЛ (%)	49,5 [42,5–56,0]*	68,0 [60,0–80,5]	0,00006
CD3+CD4+ (%)	41,5 [40,0–43,0]	38,0 [34,0–41,0]	
CD3CD8+ (%)	18,5 [17,0–22,0]*	30,0 [27,0–35,0]	0,000003
ИРИ	2,3 [2,1–2,47]	2,0 [1,5–2,5]	
IFN-γ спонтанный (пг/мл)	7,25 [2,0–21,0]*	1,95 [0–14,0]	0,0033
IFN-γ индуцированный (пг/мл)	709,02 [365,0–1104,0]*	901,0 [865,0–994,0]	0,042
IL-4 (пг/мл)	2,1 [1,2–5,1]	0,1 [0–2,1]	0,04

Примечание. *p* – статистически значимые различия группы больных детей с БА и контрольной группы (*p* < 0,05).

По данным научной литературы, у большинства пациентов с коронавирусной инфекцией отмечается снижение количества клеток всех субпопуляций лимфоцитов, в особенности Т-хелперов и Т-супрессоров [11, 12]. Так, проведенное исследование Сао Q. и соавторов показало снижение уровней CD4⁺ и CD8⁺ популяций Т-лимфоцитов у больных с COVID-19. Кроме того, авторы предполагают, что SARS-CoV-2 может снижать уровень лимфоцитов, что приводит к размножению вируса и распространению на ранней стадии болезни [13]. При изучении функционального состояния лимфоцитов по реакции бластной трансформации с ФГА, было выявлено, что в группе больных данный показатель был достоверно более низким по сравнению с контрольной группой. В научной литературе описано, что тяжесть течения COVID-19 имела корреляционную связь со снижением количества и функциональной активностью лимфоцитов [14]. Изучение одного из показателей интерферонового статуса, а именно IFN-γ, показало, что у детей с БА в сочетании с АР наблюдался достоверно повышенный уровень в спонтанной продукции иммунокомпетентных клеток, но сниженный уровень в индуцированной продукции. Полученные результаты согласуются с данными научной литературы [15]. Известно, что в ответ на внедрение вируса в организм активируются процессы синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, что ведет

также к высвобождению большого количества других медиаторов и развитию воспалительного процесса [16]. При этом показано, что IFN- γ играет ключевую роль в иммунитете против вирусных инфекций.

Исследование гуморальных факторов иммунитета показало достоверно более низкий уровень IgA в основной группе больных по сравнению с группой контроля. Полученный результат свидетельствовал о нарушениях системного иммунитета и согласуется с данными других авторов. Так, в работе О. В. Матющенко выявлено, что у трети детей с БА наблюдался низкий уровень общего IgA [17]. Аналогичные данные получены в работе Е. С. Мининой и В. И. Новиковой, о том, что у детей с atopической бронхиальной астмой выявлено достоверное снижение уровня IgA и повышение концентрации IgE в крови [18]. При изучении уровней IgM и IgG в основной группе больных не было выявлено достоверно значимых различий по сравнению с контрольной группой.

У пациентов с БА в сочетании с АР был выявлен статистически значимый повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых детей. Показано, что аллергическая астма связана с иммуноглобулином Е, который играет ключевую роль в аллергических реакциях, однако иногда данный показатель может быть повышен по другим причинам, таким как хронические инфекции или воспалительные заболевания [19]. Повышение данного показателя у детей с БА в сочетании с АР может указывать на наличие алергокомпонента в патогенезе данной патологии. Так, проведенное исследование специфических IgE-антител показало, что у 32 детей (61,5 %) с БА в сочетании с АР имелась поливалентная сенсibilизация (бытовая, пыльцевая, грибковая). У 11 детей (21,2 %) наблюдалась бытовая сенсibilизация. При этом в 63,6 % выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*). У 5 детей с данной патологией (9,6 %) наблюдалась пыльцевая сенсibilизация. В 80 % случаев выявлена сенсibilизация к пыльце березы. У 4 детей (7,7 %) выявлена грибковая сенсibilизация к алергенам плесневых грибов *Fusarium*, *Cladosporium*, *Alternaria*. Доказано, что в патогенезе БА ключевая роль отводится IgE – опосредуемым реакциям, так как при контакте организма с алергеном запускается каскад реакций с высвобождением ряда медиаторов, которые обуславливают клинические симптомы заболевания. Кроме того, происходит связывание высокоаффинного рецептора на поверхности базофилов и тучных клеток с IgE-антителами и повторный контакт с алергеном приводит к обострению БА [20].

Исследование IL-4 в сыворотке крови показало достоверное повышение данного показателя у детей с БА в сочетании с АР по сравнению с группой здоровых детей. Известно, что IL-4 является одним из основных цитокинов, который участвует в реализации алергического воспаления при БА у детей [21].

Заключение

Анализ алерго-иммунологических показателей у детей с бронхиальной астмой и алергическим ринитом после вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, показал дисбаланс в клеточном и гуморальном иммунитете, который характеризовался снижением субпопуляции Т-киллеров, функцио-

нального состояния лимфоцитов, уровня нейтрофилов, IgA в сыворотке крови и индуцированной продукции IFN- γ и повышением общего IgE в сыворотке крови, специфических IgE-антител к бытовым, пыльцевым и грибковым аллергенам, уровня IL-4 и спонтанной продукции IFN- γ . Назначение адекватной иммунотерапии по показателям аллерго-иммунологического обследования будет способствовать повышению эффективности терапии и снижению случаев обострения бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей после перенесенной инфекции COVID-19.

Список литературы

1. Геппе Н. А., Колосова Н. Г., Шахназарова М. Д., Малахов А. Б., Тимофеев Ю. С., Самарцева В. Г., Глазачев О. С., Гребенева И. В., Романцева Е. В., Калиновская И. И., Одинаева Н. Д. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: клинические проявления, варианты течения, подходы к терапии // *Иммунология*. 2021. № 42 (3). С. 254–260. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-254-260
2. Novak N., Cabanillas B. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2 // *Immunology*. 2020. Vol. 161 (2). P. 83–93.
3. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. [et al.]. Epidemiology of COVID-19 among children in China // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145 (6). P. e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
4. Camiolo M., Gauthier M., Kaminski N. [et al.]. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146 (2). P. 315–324.
5. Wakabayashi M., Pawankar R., Narazaki H. [et al.]. Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: molecular mechanisms and host-environmental interactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 21 (1). P. 1–7.
6. Jackson D. J., Busse W. W., Bacharier L. B. [et al.]. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146 (1). P. 203–206.
7. Галицкая М. А., Курбачёва О. М., Шиловский И. П., Никольский А. А., Никонова А. А., Дынева М. Е., Хаитов М. Р. Некоторые особенности воспаления у пациентов с атопической бронхиальной астмой при воздействии респираторных вирусов // *Иммунология*. 2020. № 41 (2). С. 154–63. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-154-163
8. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y. Y., Qu J. [et al.]. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382 (17). P. 1663–1665.
9. Мухортых В. А., Ларькова И. А., Ревякина В. А. Особенности течения COVID-19 у детей с бронхиальной астмой // *Вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. № 66 (4). С. 313–314.
10. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 27 (6). P. 883–890. P. e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
11. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. [et al.]. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. 2020. Vol. 369. P. 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
12. Saeidi A., Zandi K., Cheok Y. Y. [et al.]. T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2569. doi: 10.3389/fimmu.2018.02569
13. Cao Q., Chen Y. C., Chen C. L., Chiu C. H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics // *J Formos Med Assoc*. 2020. Vol. 119 (3). P. 670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009

14. Diao B., Wang C., Tan Y. [et al.]. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.18.20024364
15. Фролова Е. В., Филиппова Л. В., Учеваткина А. В., Пономаренко В. А., Борзова Ю. В., Шурпицкая О. А. [и др.]. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания // *Проблемы медицинской микологии*. 2021. Т. 23, № 1. С. 4–12.
16. Климов Н. А., Симбирцев А. С. COVID-19: особенности патогенеза заболевания и мишени для иммунотерапевтического воздействия // *Медицинский академический журнал*. 2020. № 20 (3). С. 75–88.
17. Матющенко О. В. Уровни IgA, IgM, IgG у детей с аллергической бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2011. Т. 10, № 2. С. 69–75.
18. Минина Е. С., Новикова В. И. Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации : монография. Витебск : ВГМУ, 2017. 275 с.
19. Железникова Г. Ф. Иммуноглобулин Е: Биологическая роль при инфекционных заболеваниях // *Медицинская иммунология*. 2002. Т. 4, № 4-5. С. 515–534.
20. Игнатова Г. Л., Блинова Е. В., Минакина О. Л. Клиническая эффективность анти-IgE-терапии у взрослых пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики // *Медицинский совет*. 2018. № 15. С. 54–58.
21. Руденко К. А., Тугуз А. Р., Татаркова Е. А. С-589Т-Полиморфизмы гена IL-4 в патогенезе бронхиальной астмы // *Вятский медицинский вестник*. 2021. № 2 (70). С. 42–47.

References

1. Gepe N.A., Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D., Malakhov A.B., Timofeev Yu.S., Samartseva V.G., Glazachev O.S., Grebeneva I.V., Romantseva E.V., Kalinovskaya I.I., Odinaeva N.D. COVID-19 in children with bronchial asthma: clinical manifestations, course options, approaches to therapy. *Immunologiya = Immunology*. 2021;(42):254–260. (In Russ.). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-254-260
2. Novak N., Cabanillas B. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2. *Immunology*. 2020;161(2):83–93.
3. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
4. Camiolo M., Gauthier M., Kaminski N. et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):315–324.
5. Wakabayashi M., Pawankar R., Narazaki H. et al. Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: molecular mechanisms and host-environmental interactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):1–7.
6. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206.
7. Galitskaya M.A., Kurbacheva O.M., Shilovskiy I.P., Nikol'skiy A.A., Nikonova A.A., Dyneva M.E., Khaitov M.R. Some features of inflammation in patients with atopic bronchial asthma when exposed to respiratory viruses. *Immunologiya = Immunology*. 2020;(41):154–63. (In Russ.). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-154-163
8. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(17):1663–1665.

9. Mukhortykh V.A., Lar'kova I.A., Revyakina V.A. Features of the course of COVID-19 in children with bronchial asthma. *Vestnik perinatologii i pediatrii = Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2021;(66):313–314. (In Russ.)
10. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
11. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369:718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
12. Saeidi A., Zandi K., Cheok Y.Y. et al. T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses. *Front Immunol*. 2018;9:2569. doi: 10.3389/fimmu.2018.02569
13. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(3):670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
14. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.18.20024364
15. Frolova E.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.V., Ponomarenko V.A., Borzova Yu.V., Shurpitskaya O.A. et al. Immunological characteristics of patients with COVID-19 depending on the severity of the disease. *Problemy meditsinskoj mikologii = Issues of medical mycology*. 2021;23(1):4–12. (In Russ.)
16. Klimov N.A., Simbirtsev A.S. COVID-19: features of the pathogenesis of the disease and targets for immunotherapeutic effects. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical academic journal*. 2020;(20):75–88. (In Russ.)
17. Matyushchenko O.V. IgA, IgM, IgG in children with allergic bronchial asthma and atopic dermatitis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2011;10(2):69–75. (In Russ.)
18. Minina E.S., Novikova V.I. *Bronkhial'naya astma u detey: osobennosti lecheniya i reabilitatsii: monografiya = Bronchial asthma in children: features of treatment and rehabilitation: monograph*. Vitebsk: VGMU, 2017:275. (In Russ.)
19. Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: Biological role in infectious diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical immunology*. 2002;4(4-5):515–534. (In Russ.)
20. Ignatova G.L., Blinova E.V., Minakina O.L. Clinical effectiveness of anti-IgE therapy in adult patients with severe uncontrolled bronchial asthma in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical council*. 2018;(15):54–58. (In Russ.)
21. Rudenko K.A., Tuguz A.R., Tatarkova E.A. C-589T-Polymorphisms of the IL-4 gene in the pathogenesis of bronchial asthma. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka medical bulletin*. 2021;(2):42–47. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Надежда Ивановна Баранова

доктор биологических наук, профессор,
заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией,
Пензенский институт
усовершенствования врачей – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8А)

Nadezhda I. Baranova

Doctor of biological sciences, professor,
head of the central research laboratory,
Penza Institute of Advanced Medical
Studies – branch of the Federal State
Government-financed Educational
Establishment of Additional Professional
Education “Russian Medical Academy
of Life-long Professional Learning”
of the Ministry of Healthcare of the Russian
Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

Людмила Андреевна Ащина

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Lyudmila A. Ashchina

Candidate of biological sciences, senior researcher of the central research laboratory, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: pushino2008@yandex.ru

Алла Ильдаровна Козина

кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Alla I. Kozina

Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of allergology and immunology, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: 3allek_@rambler.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 16.03.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 31.05.2023

Принята к публикации / Accepted 02.10.2023

УДК 616.379-008.604:616.151
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-20

Особенности нарушений в системе гемостаза при остром перитоните на фоне сахарного диабета

А. П. Власов¹, В. А. Трофимов², Ш. С. Аль-Кубайси³,
Т. И. Власова⁴, Н. А. Мышкина⁵, Д. Г. Сардаева⁶, А. В. Долгов⁷

^{1,2,3,4,5,6,7}Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия
¹var.61@yandex.ru, ²geneticlab@yandex.ru, ³shekhahmed88@yandex.ru,
⁴vasova.tatyanka@mail.ru, ⁵304ab@mail.ru, ⁶mak1233@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* До сих пор острый перитонит остается в центре внимания в современной абдоминальной хирургии, что обусловлено сохранением высокого уровня заболеваемости и летальности, а также высокими затратами на лечение. *Материалы и методы.* Исследованы 46 пациентов с острым аппендицитом, осложненным перитонитом; больные разделены на две группы: первая ($n = 28$) – без сопутствующего сахарного диабета, и вторая ($n = 18$) – с сахарным диабетом (преимущественно первого типа). Больные оперированы: выполнены аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости. *Методы:* оценка состояния системы гемостаза, агрегационной активности тромбоцитов, их липидного состава, выраженности оксидативных процессов и фосфолипазной активности. *Срок наблюдения:* до операции, 2-е и 5-е сут после операции. *Результаты.* Установлено, что при остром перитоните в плазме крови отмечаются увеличение уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на этапах наблюдения на 70,8; 54,2 и 98,6, 82,3 % ($p < 0,05$), снижение активности супероксиддисмутазы на 37,5 и 33,1 % ($p < 0,05$), повышение активности фосфолипазы А2 на 141,7 и 44,8 % ($p < 0,05$). При госпитализации пациентов в клинику в тромбоцитах отмечено возрастание содержания эфиров холестерина, холестерина, триглицеридов на 13,9; 13,6, 20,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Выявлено увеличение степени агрегации тромбоцитов на 18,3 % ($p < 0,05$). Время коагуляции было сокращено на 21,1 % ($p < 0,05$), образования сгустка – на 22,4 % ($p < 0,05$). Время фибринолиза было удлинено на 21,2 % ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что при сахарном диабете отмечаются большие нарушения в системе гемостаза и гемоостаза в целом. У пациентов данной группы содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме крови превышало таковые в группе сравнения на всех этапах наблюдения на 22,0–23,4 и 15,1–18,0 % ($p < 0,05$), активность супероксиддисмутазы снижалась на 17,1–18,3 % ($p < 0,05$), фосфолипазы А2 возростала на 44,8–42,5 % ($p < 0,05$). Изменения липидного спектра тромбоцитов увеличивались: уровень холестерина был выше на 14,7 % ($p < 0,05$), триглицеридов – на 21,2 % ($p < 0,05$), свободных жирных кислот – на 19,3 % ($p < 0,05$). Сравнительный анализ системы гемостаза показал, что время коагуляционной реакции в этой группе на 2-е и 5-е сут сокращалось на 14,2 и 26,3 % ($p < 0,05$), время образования сгустка – на 15,1 и 13,6 % ($p < 0,05$), процент лизиса – на 19,4 и 12,5 % ($p < 0,05$). *Выводы.* Одним из значимых факторов модуляции системы гемостаза при коморбидной патологии пациентов с острым перитонитом является существенная активизация триггерных агентов, приводящих к оксидативному стрессу, избыточной активности фосфолипаз, изменениям состава липидов тромбоцитов, гиперкоагуляции, торможению фибринолитической активности, микротромбообразованию. Особенно ярко это проявляется

© Власов А. П., Трофимов В. А., Аль-Кубайси Ш. С., Власова Т. И., Мышкина Н. А., Сардаева Д. Г., Долгов А. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

в условиях, отягощенных сахарным диабетом, при которых активность гемокоагуляционных триггеров и их эффект на систему гемостаза обнаруживается в большей степени.

Ключевые слова: перитонит, сахарный диабет, гемостаз, тромбоциты, оксидативный стресс

Для цитирования: Власов А. П., Трофимов В. А., Аль-Кубайси Ш. С., Власова Т. И., Мышкина Н. А., Сардаева Д. Г., Долгов А. В. Особенности нарушений в системе гемостаза при остром перитоните на фоне сахарного диабета // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 198–209. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-20

Features of disorders in the hemostasis system in acute peritonitis on the background of diabetes mellitus

A.P. Vlasov¹, V.A. Trofimov², Sh.S. Al-Kubaysi³,
T.I. Vlasova⁴, N.A. Myshkina⁵, D.G. Sardaeva⁶, A.V. Dolgov⁷

^{1,2,3,4,5,6,7}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹vap.61@yandex.ru, ²geneticlab@yandex.ru, ³shekhahmed88@yandex.ru,
⁴vlasova.tatyanka@mail.ru, ⁵304ab@mail.ru, ⁶mak1233@yandex.ru

Abstract. *Background.* Until now, acute peritonitis remains in the focus of attention in modern abdominal surgery, which is due to the preservation of a high level of morbidity and mortality, as well as high treatment costs. *Materials and methods.* 46 patients with acute appendicitis complicated by peritonitis were studied, divided into 2 groups: the first (n=28) – without concomitant diabetes mellitus; and the second (n = 18) – with diabetes mellitus (mainly of the first type). The patients were operated on: appendectomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity were performed. *Methods:* assessment of the state of the hemostasis system, platelet aggregation activity, their lipid composition, the severity of oxidative processes and phospholipase activity. *Follow-up period:* before surgery, 2 and 5 days after surgery. *Results.* It was found that in acute peritonitis, there was an increase in the level of diene conjugates and malondialdehyde in the blood plasma at the observation stages by 70.8, 54.2 and 98.6, 82.3% ($p < 0.05$), a decrease in the activity of superoxide dismutase by 37.5 and 33.1% ($p < 0.05$), an increase in the activity of phospholipase A2 by 141.7 and 44.8% ($p < 0.05$). During hospitalization of patients to the clinic, an increase in the content of cholesterol esters, cholesterol, triglycerides in platelets was noted by 13.9, 13.6, 20.9% ($p < 0.05$), respectively. An increase in the degree of platelet aggregation was revealed by 18.3% ($p < 0.05$). Coagulation time was reduced by 21.1% ($p < 0.05$), clot formation – by 22.4% ($p < 0.05$). The fibrinolysis time was prolonged by 21.2% ($p < 0.05$). Comparative analysis has shown that in diabetes mellitus there are large violations in the system of hemostasis and homeostasis in general. In patients of this group, the content of diene conjugates and malondialdehyde in blood plasma exceeded those of the comparison group at all stages of observation by 22.0-23.4 and 15.1-18.0% ($p < 0.05$), the activity of superoxide dismutase decreased by 17.1-18.3% ($p < 0.05$), phospholipase A2 increased by 44.8-42.5% ($p < 0.05$). Changes in the lipid spectrum of platelets increased: cholesterol levels were higher by 14.7% ($p < 0.05$), triglycerides – by 21.2% ($p < 0.05$), free fatty acids – by 19.3% ($p < 0.05$). Comparative analysis of the hemostasis system showed that the coagulation reaction time in this group on the 2nd and 5th days decreased by 14.2 and 26.3% ($p < 0.05$), the time of clot formation - by 15.1 and 13.6% ($p < 0.05$), the percentage of lysis – by 19.4 and 12.5% ($p < 0.05$). *Conclusions.* One of the significant factors in the modulation of the hemostasis system in comorbid pathology of patients with acute peritonitis is a significant activation of trigger agents leading to oxidative stress, excessive phos-

pholipase activity, changes in the composition of platelet lipids, hypercoagulemia, inhibition of fibrinolytic activity, microthrombosis. This is especially evident in conditions burdened with diabetes mellitus, in which the activity of hemocoagulation triggers and their effect on the hemostasis system is detected to a greater extent.

Keywords: peritonitis, diabetes mellitus, hemostasis, platelets, oxidative stress

For citation: Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaysi Sh.S., Vlasova T.I., Myshkina N.A., Sardaeva D.G., Dolgov A.V. Features of disorders in the hemostasis system in acute peritonitis on the background of diabetes mellitus. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):198–209. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-20

Введение

В настоящее время в медицине одним из тревожных является факт существенного увеличения числа больных сахарным диабетом. Всемирная организация здравоохранения приводит данные, что к 2030 г. сахарный диабет в мире станет седьмой причиной смертности [1–3].

При данной патологии происходит поражение всех органов и систем, а в условиях коморбидной патологии сахарный диабет утяжеляет их течение. Такого рода потенцирование особенно ярко проявляется при ургентных заболеваниях живота, что обнаруживается развитием осложнений. Особенно тяжело они проявляются в раннем послеоперационном периоде [4–6].

Известно, что в основе повышения вероятности развития осложнений лежат не только расстройства гомеостаза вследствие поражения различных органов и систем, но и особенности проявлений самих гомеостатических нарушений. Подчеркнем, что одними из значимых факторов, определяющих направленность и выраженность патофизиологических явлений при сахарном диабете, является модификация структурно-функционального статуса клеток крови, который во многом определен выраженностью оксидативных реакций, активизацией фосфолипидных систем и др. [7–9].

Отметим, что одними из наиболее подходящих для исследования клеток крови являются тромбоциты. Они высокореактивны и обеспечивают реализацию важных гемокоагуляционных реакций, которые во многом определяют течение заболеваний и развитие при них разного рода осложнений [10–13].

Цель исследования: установить особенности нарушений в системе гемостаза у больных острым перитонитом, имеющих сахарный диабет.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 46 больных с острым аппендицитом, осложненным перитонитом. Выделены группы: первая ($n = 28$) – больные без сопутствующего сахарного диабета, вторая ($n = 18$) – больные, имеющие сахарный диабет (преимущественно первого типа). Больные оперированы. Им выполнены аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Выраженность острого перитонита (ОП), объем и характер операции у больных соответствовали в группах: $\chi^2 = 1,078–1,2038$, $p = 0,634–0,821$. Референсный уровень исследованных показателей устанавливали у 24 здоровых лиц.

Пациентам при поступлении до операции и после нее на 2-е и 5-е сут проводили следующие исследования.

Определение выраженности оксидативных процессов в плазме крови по содержанию первичных (диеновых конъюгатов) и вторичных (малонового диальдегида (МДА), ТБК-активных продуктов) молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Егоров Д. Ю., Козлов А. В., 1987). Исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) и фосфолипазы А₂ (Ф А₂). Проводили экстракцию липидов из тромбоцитов хлороформ-метанольной смесью. Суммарный препарат липидов фракционировали способом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах (фирма Merk). Количественное определение липидов проводили по хроматограммам на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США), программное обеспечение Phosphor Analyst/ PS Software. Агрегационную активность тромбоцитов проводили оптическим методом с помощью двулучевого агрегометра THROMLITE 1006 производства СП «БиоХимМак» (Москва). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфорную кислоту. Состояние системы гемостаза оценивали по данным тромбоэластографии на аппарате TEG® 5000 Thrombelastograph® (USA)) по следующим показателям: R – время коагуляционной реакции (реактивное время); K – время образования сгустка; MA – максимальная амплитуда; G – прочность сгустка; EPL – расчетный процент лизиса.

Статистическая обработка цифрового материала произведена при помощи программы Microsoft Office 2013, Excel Office 2013, Statistica 7,0 и IBM SPSS Statistics 22. Использовались следующие критерии – *t*-Стьюдента, хи-квадрат, Краскела – Уоллиса, Фишера, *r*-корреляции.

Результаты исследования

Установлено, что при остром перитоните отмечаются существенные изменения в системе гомеостаза, которые непосредственно связаны с присутствием сахарного диабета. В первой группе уровень диеновых конъюгатов в плазме крови больных острым перитонитом был выше нормы на 70,8 % ($p < 0,05$), ТБК-активных продуктов – на 98,6 % ($p < 0,05$). Активность фермента супероксиддисмутазы была снижена на 37,5 % ($p < 0,05$).

В плазме крови пациентов второй группы (с острым перитонитом) при поступлении в клинику зарегистрировано увеличение активности фосфолипазы А₂ на 141,7 % ($p < 0,05$).

У пациентов второй группы (ОП + МД) содержание диеновых конъюгатов в плазме крови было выше нормы на 108,3 % ($p < 0,05$), ТБК-активных продуктов – на 129,5 % ($p < 0,05$). Активность СОД снижалась на 48,2 % ($p < 0,05$). При этом активность фосфолипазы А₂ возрастала по сравнению с нормой на 250,0 % ($p < 0,05$).

Различия значений показателей во второй группе по сравнению с первой составили: уровень диеновых конъюгатов был выше на 22,0 % ($p < 0,05$), ТБК-активных продуктов – на 15,5 % ($p < 0,05$), активность СОД ниже – на 17,1 % ($p < 0,05$), активность фосфолипазы А₂ выше на 44,8 % ($p < 0,05$).

Результатами исследования показано, что уровень диеновых конъюгатов в плазме крови был выше нормы на 2-е и 5-е сут в первой группе на 95,8 и 54,2 % ($p < 0,05$), ТБК-активных продуктов – на 125,3 и 82,3 % ($p < 0,05$), во второй группе ДК – на 141,7 и 104,2 %, МДА – на 165,9 и 111,1 % ($p < 0,05$) соответственно срокам. Активность СОД сохранялась сниженной в первой

группе на 38,9 и 33,1 % ($p < 0,05$), во второй – на 51,2 и 45,4 % ($p < 0,05$) соответственно. Активность фосфолипазы A2 сохранялась высокой: на 2-е и 5-е сут в первой группе по сравнению с нормой повышение составило 182,0 и 131,9 % ($p < 0,05$); во второй группе – 320,8 и 230,6 % ($p < 0,05$) соответственно.

При сравнительной характеристике выявлено, что и в раннем послеоперационном периоде различия исследованных показателей в группах сохранялись значительными. Так, содержание диеновых конъюгатов в плазме крови у пациентов второй группы было выше, чем в первой через 2 и 5 сут после операции на 23,4 и 32,4 % ($p < 0,05$), ТБК-активных продуктов – на 18,0 и 15,9 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность СОД была меньше на 20,3 и 18,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Существенные различия в группах зарегистрированы и по показателям активности фосфолипазы A2. Оказалось, что у пациентов с острым перитонитом и сахарным диабетом на 2-е и 5-е сут она была выше, чем у пациентов с острым перитонитом без сахарного диабета на 49,3 и 42,5 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей перекисного окисления липидов, активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A₂ ($M \pm m$)

Показатель	Референсный уровень	Группа	При поступлении	На 2-е сут	На 5-е сут
Уровень ДК (усл. ед./мг липидов) ($\times 10^{-1}$)	2,41 \pm 0,11	Первая	4,12 \pm 0,23*	4,70 \pm 0,27*	3,74 \pm 0,25*
		Вторая	5,01 \pm 0,26*	5,82 \pm 0,31*	4,94 \pm 0,27*
Содержание МДА (нМоль/г белка)	2,17 \pm 0,16	Первая	4,31 \pm 0,22*	4,89 \pm 0,24*	3,95 \pm 0,26*
		Вторая	4,98 \pm 0,25*	5,77 \pm 0,30*	4,58 \pm 0,21*
Активность СОД (усл.ед.)	7,85 \pm 0,15	Первая	4,91 \pm 0,25*	4,80 \pm 0,24*	5,25 \pm 0,32*
		Вторая	4,07 \pm 0,19*	3,83 \pm 0,16*	4,29 \pm 0,21*
Активность Ф A ₂ , (мкМоль/с/г белка) ($\times 10^{-2}$)	7,21 \pm 0,53	Первая	17,4 \pm 0,94*	20,3 \pm 1,22*	16,7 \pm 1,15*
		Вторая	25,2 \pm 1,35*	30,3 \pm 1,19*	23,8 \pm 1,24*

Примечание. Здесь и далее: * – статистически значимые отличия от нормы ($p < 0,05$), жирный шрифт – статистически значимые отличия от первой группы ($p < 0,05$).

Показано, что содержание эфиров холестерина в тромбоцитах в первой группе превышало норму на 13,9 % ($p < 0,05$), во второй – на 23,3 % ($p < 0,05$). Уровень холестерина у пациентов в группах был выше нормы на 13,6 и 54,7 % ($p < 0,05$) соответственно. Содержание триглицеридов в тромбоцитах также возрастало. В первой группе оно повышалось на 20,9 % ($p < 0,05$), во второй – на 21,2 % ($p < 0,05$). Подчеркнем, что у пациентов с острым перитонитом в тромбоцитах существенно повышалось количество свободных жирных кислот, которые, как известно, обладают хаотропным эффектом. Их содержание возрастало в группах на 107,1 и 152,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Суммарное содержание фосфолипидов в тромбоцитах в первой группе было ниже нормы на 15,3 % ($p < 0,05$), во второй – на 26,2 % ($p < 0,05$).

Существенные модификации при остром перитоните зарегистрированы в фосфолипидном составе тромбоцитов. Уровень сфингомиелинов снижался

и был ниже нормы в первой группе на 29,7 % ($p < 0,05$), во второй – на 45,9 % ($p < 0,05$). Содержание фосфатидилинозита в тромбоцитах в группах повышалось относительно нормы на 37,0 и 46,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Количество фосфатидилхолина в тромбоцитах при остром перитоните снижалось. В первой группе их было меньше нормы на 22,2 % ($p < 0,05$), во второй – на 35,8 % ($p < 0,05$). Содержание фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина в группах превышало референсный уровень на 21,5 и 35,9 % ($p < 0,05$) и 31,5 и 35,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Отметим, что при остром перитоните в тромбоцитах существенно повышалось количество лизоформ фосфолипидов, которые обладают хаотропным эффектом. Их уровень повышался в группах на 346,7 и 573,3 % ($p < 0,05$) соответственно.

Сравнительная оценка изменений состава липидов тромбоцитах в группах показала, что почти по всем фракциям, за исключением эфиров холестерина, фосфатидилинозита и фосфатидилсерина, статистическая значимость была более выраженной у пациентов с острым перитонитом с сахарным диабетом. Так, уровень холестерина у пациентов во второй группе был выше, чем в первой на 14,7 % ($p < 0,05$), триглицеридов – на 21,2 % ($p < 0,05$), свободных жирных кислот – на 19,3 % ($p < 0,05$), суммарных фосфолипидов – на 12,9 % ($p < 0,05$), фосфатидилхолина – на 17,4 % ($p < 0,05$), фосфатидилэтанолamina – на 11,4 % ($p < 0,05$), лизофосфолипидов – на 50,7 % ($p < 0,05$). При этом уровень сфингомиелинов в тромбоцитах пациентов второй группы был ниже, чем в первой группе на 23,0 % ($p < 0,05$), фосфатидилхолина – на 17,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Липидный спектр тромбоцитов при поступлении, %

Показатель	Референсный уровень	Группа пациентов	
		Первая	Вторая
Эфиры холестерина	6,53 ± 0,32	7,44 ± 0,41*	8,05 ± 0,55*
Холестерол	24,68 ± 1,37	33,27 ± 1,46*	38,21 ± 3,03*
Свободные жирные кислоты	4,08 ± 0,23	8,45 ± 0,43*	10,08 ± 0,49*
Триглицериды	5,27 ± 0,31	6,37 ± 0,38*	7,72 ± 0,40*
Суммарные фосфолипиды	53,09 ± 3,41	44,98 ± 2,03*	39,17 ± 1,82*
Лизофосфатидилхолин	1,20 ± 0,08	5,36 ± 0,39*	8,08 ± 0,41*
Сфингомиелин	22,93 ± 2,07	16,13 ± 1,06*	12,35 ± 1,13*
Фосфатидилинозит	7,32 ± 0,37	10,03 ± 0,53*	10,73 ± 0,50*
Фосфатидилхолин	36,08 ± 1,35	28,11 ± 1,39*	23,17 ± 1,08*
Фосфатидилэтанолamin	25,11 ± 1,34	30,56 ± 1,32*	34,08 ± 1,52*
Фосфатидилсерин	9,64 ± 0,42	12,63 ± 0,47*	13,02 ± 0,53*

Изменения состава липидов тромбоцитов нашли отражение в их функциональной способности. При изучении их агрегационной активности установлено, что степень агрегации тромбоцитов в группах при поступлении возрастала на 18,3 и 25,1 % ($p < 0,05$) соответственно, скорость агрегации – на 26,2 и 35,6 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом время агрегации у пациентов первой группы сокращалось на 24,1 % ($p < 0,05$), второй – на 36,7 % ($p < 0,05$).

Отметим, что у пациентов второй группы показатели агрегационной активности изменялись больше. Так, степень агрегации была выше таковой

первой группы на 14,8 % ($p < 0,05$), скорость агрегации – на 19,0 % ($p < 0,05$). При этом время агрегации уменьшалось на 23,4 % ($p < 0,05$).

Установлено, что при поступлении у пациентов регистрировались существенные отклонения исследованных гемокоагуляционных показателей. Так, время реакции при тромбоэластографии в первой группе пациентов сокращалось на 21,1 % ($p < 0,05$), во второй – на 30,3 % ($p < 0,05$), время образования сгустка – на 22,4 и 26,5 % ($p < 0,05$) соответственно, расчетный процент лизиса – на 22,8 и 33,9 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом максимальная амплитуда возрастала в первой группе на 21,2 % ($p < 0,05$), во второй – на 29,3 % ($p < 0,05$), а прочность сгустка – на 19,0 и 23,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Время реакции было ниже нормы на 2-е и 5-е сут в первой группе на 25,6 и 15,9 % ($p < 0,05$), во второй группе – на 36,1 и 29,6 % ($p < 0,05$), время образования сгустка – на 25,5 и 17,3 % и 36,7 и 28,6 % ($p < 0,05$) соответственно, расчетный процент лизиса – на 26,0 и 22,8 % и 37,1 и 33,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

По данным тромбоэластограммы, максимальная амплитуда у пациентов в раннем послеоперационном периоде в первой группе на 2-е сут возрастала на 24,1 % ($p < 0,05$), на 5-е сут – на 21,2 % ($p < 0,05$), во второй группе – на 40,6 и 36,3 % ($p < 0,05$) соответственно, а прочность сгустка – на 26,0 и 22,8 % ($p < 0,05$) и 37,1 и 33,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Сравнительный анализ количественных характеристик исследованных показателей системы гемостаза на основе тромбоэластографии в раннем послеоперационном периоде показал, что различия исследованных показателей в группах сохранялись значительными и становились статистически значимыми. Так, время реакции у пациентов второй группы было ниже, чем в первой группе через 2 и 5 сут после операции на 14,2 и 26,3 % ($p < 0,05$) соответственно, время образования сгустка – на 15,1 и 13,6 % ($p < 0,05$) соответственно, расчетный процент лизиса – на 19,4 и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Максимальная амплитуда тромбоэластографии у пациентов в раннем послеоперационном периоде во второй группе была выше, чем в первой на 2-е сут на 13,3 % ($p < 0,05$), на 5-е сут – на 12,5 % ($p < 0,05$), прочность сгустка – на 19,4 и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей системы гемостаза по данным тромбоэластографии ($M \pm m$)

Показатель	Референсный уровень	Группа	При поступлении	На 2-е сут	На 5-е сут
1	2	3	4	5	6
R (время реакции), мин	4,46 ± 0,15	Первая	3,52 ± 0,13*	3,32 ± 0,16	3,75 ± 0,21*
		Вторая	3,09 ± 0,11*	2,85 ± 0,13*	3,14 ± 0,15*
K (время образования сгустка), мин	0,98 ± 0,04	Первая	0,76 ± 0,04*	0,73 ± 0,03*	0,81 ± 0,04*
		Вторая	0,72 ± 0,05*	0,62 ± 0,04*	0,70 ± 0,04*
МА (максимальная амплитуда), %	58,07 ± 2,45	Первая	70,37 ± 4,11*	72,09 ± 3,72*	70,35 ± 3,54*
		Вторая	75,09 ± 4,37*	81,73 ± 3,99*	79,16 ± 3,75*

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6
G (прочность сгустка), d/sc	$7,54 \pm 0,37$	Первая	$8,97 \pm 0,41^*$	$9,08 \pm 0,49^*$	$8,37 \pm 0,38^*$
		Вторая	$9,34 \pm 0,50^*$	$10,84 \pm 0,43^*$	$9,42 \pm 0,38^*$
EPL (расчетный процент лизиса), %	$1,27 \pm 0,06$	Первая	$0,98 \pm 0,05^*$	$0,94 \pm 0,06^*$	$0,98 \pm 0,05^*$
		Вторая	$0,84 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,05^*$	$0,84 \pm 0,04^*$

Обсуждение результатов

Анализ полученных результатов показал, что сахарный диабет у пациентов с острым перитонитом является существенным отягощающим фактором, приводящим к большим нарушениям гемостатического состояния. Одним из значимых факторов модуляции системы гемостаза при коморбидной патологии является существенная активизация триггерных агентов, определяющих интенсивность мембранодестабилизирующих явлений. На фоне оксидативного стресса и избыточной активности фосфолипаз возникают значительные изменения состава липидов тромбоцитов, что в значительной степени активизирует их агрегационную активность. Это вносит весомый вклад в явления гиперкоагулемии. Такого рода изменения на фоне торможения фибринолитической активности могут явиться важнейшим патофизиологическим компонентом микротромбообразования и, как следствие, могут привести к нарушению микроциркуляции, что отягощает течение острого перитонита. Особенно ярко это проявляется в условиях, отягощенных сахарным диабетом, при которых активность триггеров гемокоагуляции и их эффект на систему гемостаза проявляются в большей степени.

Заключение

У пациентов с острым перитонитом и сахарным диабетом возникают значительные изменения в системе гемокоагуляции, в патогенезе которой важную роль играет повышенная агрегационная активность тромбоцитов.

Важнейшими триггерами изменения функционального состояния тромбоцитов в условиях острого перитонита и сахарного диабета являются избыточная интенсивность перекисного окисления мембранных липидов и активизация фосфолипаз, что приводит к мембранодестабилизирующим явлениям этих форменных элементов крови.

Список литературы

1. Никифоров Н. О., Баркова А. С. Эпидемиология сахарного диабета // Молодежь и наука. 2022. № 5. EDN: LOAJNV
2. Tinajero M. G., Malik V. S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective // Endocrinol Metab Clin North Am. 2021. Vol. 50 (3). P. 337–355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013 PMID: 34399949
3. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K. B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21 (17). P. 6275. doi: 10.3390/ijms21176275 PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727
4. Маскин С. С., Карсанов А. М., Дербенцева Т. В., Матюхин В. В., Карсанова З. О. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внут-

- рибрюшной инфекции // Московский хирургический журнал. 2015. № 1 (41). С. 36–40. EDN: UJEZHJ
5. Окунев Н. А., Окунева А. И., Солдатов О. М., Буданова М. А. Перитонит или дебют сахарного диабета // Детская хирургия. 2018. Т. 22, № 3. С. 127–129.
 6. Абдуллаева С. Я., Никишин А. Г., Пирназаров М. М., Юлдашев Н. П., Ганиев А. А., Бобожонова Н. Ж. Состояние реактивности тромбоцитов у больных с многососудистым поражением коронарного русла и сахарным диабетом // Евразийский кардиологический журнал. 2017. № 3. С. 6.
 7. Осиков М. В., Антонов В. Н., Зотов С. О., Игнатова Г. Л. Роль сахарного диабета 2 типа в эскалации дисфункции тромбоцитов у больных с Covid-19 ассоциированным поражением легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66, № 4. С. 27–35.
 8. Булава Г. В. Иммунные механизмы в патогенезе острого перитонита // Трансплантология. 2023. Т. 15, № 1. С. 89–97.
 9. Власов А. П., Васильев В. В., Власова Т. И., Муратова Т. А., Мышкина Н. А., Федосейкин И. В., Ситдииков И. И. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при ургентной патологии органов брюшной полости и пути ее коррекции // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2022. № 1. С. 65–72.
 10. Власов А. П., Салахов Е. К., Маркин О. В., Власова Т. И., Муратова Т. А., Вилков А. В., Ситдииков И. И., Левкин К. И. Пути коррекции энтерального дистресс-синдрома при распространенном перитоните // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2022. № 2. С. 50–56.
 11. Власов А. П., Маркин О. В., Власова Т. И., Хозина Е. А., Кумакшева Т. Н., Мышкина Н. А., Романов Д. А., Федотов Б. А. Поражение печени при остром перитоните // Инфекции в хирургии. 2022. Т. 20, № 2. С. 78–82.
 12. Аль-Кубайси Ш. А. С., Власов А. П., Мышкина Н. А., Кумакшева Т. Н., Хозина Е. А., Романов Д. А., Шиндаков В. Г. Гемостатические нарушения при остром прогрессирующем перитоните // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 1. С. 14–24.
 13. Плотникова П. А., Павлова В. Н., Джейранян С. Д., Тетерлева И. А. Эпидемиология, факторы риска и осложнения сахарного диабета второго типа // Студенческий. 2021. № 41-2 (169). С. 38–40.

References

1. Nikiforov N.O., Barkova A.S. Epidemiology of diabetes mellitus. *Molodezh' i nauka = Youth and science*. 2022;(5). (In Russ.). EDN: LOAJNV
2. Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):337–355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013 PMID: 34399949
3. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275 PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727
4. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V., Matyukhin V.V., Karsanova Z.O. Differentiated choice of tactical decisions for generalized intra-abdominal infection. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow surgical journal*. 2015;(1):36–40. (In Russ.). EDN: UJEZHJ
5. Okunev N.A., Okuneva A.I., Soldatov O.M., Budanova M.A. Peritonitis or onset of diabetes mellitus. *Detskaya khirurgiya = Pediatric surgery*. 2018;22(3):127–129. (In Russ.)
6. Abdullaeva S.Ya., Nikishin A.G., Pirnazarov M.M., Yuldashev N.P., Ganiev A.A., Bobozhonova N.Zh. State of platelet reactivity in patients with multivessel coronary le-

- sions and diabetes mellitus. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Cardiology Journal*. 2017;(3):6. (In Russ.)
7. Osikov M.V., Antonov V.N., Zotov S.O., Ignatova G.L. The role of type 2 diabetes mellitus in the escalation of platelet dysfunction in patients with COVID-19 associated lung damage. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 2022;66(4):27–35. (In Russ.)
 8. Bulava G.V. Immune mechanisms in the pathogenesis of acute peritonitis. *Transplantologiya = Transplantology*. 2023;15(1):89–97. (In Russ.)
 9. Vlasov A.P., Vasil'ev V.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Myshkina N.A., Fedoseykin I.V., Sitdikov I.I. Endogenous intoxication in the early stages of urgent pathology of the abdominal organs and ways of its correction. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2022;(1):65–72. (In Russ.)
 10. Vlasov A.P., Salakhov E.K., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Vilkov A.V., Sitdikov I.I., Levkin K.I. Ways to correct enteral distress syndrome in widespread peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2022;(2):50–56. (In Russ.)
 11. Vlasov A.P., Markin O.V., Vlasova T.I., Khozina E.A., Kumaksheva T.N., Myshkina N.A., Romanov D.A., Fedotov B.A. Liver damage in acute peritonitis. *Infektsii v khirurgii = Infections in surgery*. 2022;20(2):78–82. (In Russ.)
 12. Al'-Kubaysi Sh.A.S., Vlasov A.P., Myshkina N.A., Kumaksheva T.N., Khozina E.A., Romanov D.A., Shindakov V.G. Hemostatic disorders in acute progressive peritonitis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2023;(1):14–24. (In Russ.)
 13. Plotnikova P.A., Pavlova V.N., Dzheyranyan S.D., Teterleva I.A. Epidemiology, risk factors and complications of type 2 diabetes mellitus. *Studencheskiy = Student*. 2021;(41-2):38–40. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Алексей Петрович Власов

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: var.61@yandex.ru

Aleksey P. Vlasov

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Владимир Александрович Трофимов

доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: geneticlab@yandex.ru

Vladimir A. Trofimov

Doctor of biological sciences, professor, head of the sub-department of genetics, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Шейх-Ахмед Саад Аль-Кубайси

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры факультетской хирургии
с курсами топографической анатомии
и оперативной хирургии, урологии
и детской хирургии, Медицинский
институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Татьяна Ивановна Власова

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой нормальной
и патологической физиологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

Нина Алексеевна Мышкина

кандидат медицинских наук, старший
преподаватель кафедры госпитальной
терапии, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: 304ab@mail.ru

Дарья Геннадьевна Сардаева

соискатель кафедры нормальной
и патологической физиологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: mak1233@yandex.ru

Sheykh-Akhmed S. Al-Kubaysi

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of faculty surgery
with courses in topographic anatomy
and operative surgery, urology and pediatric
surgery, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Tat'yana I. Vlasova

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of normal and pathological physiology,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Nina A. Myshkina

Candidate of medical sciences, senior
lecturer of the sub-department of hospital
therapy, Medical Institute, Ogarev
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Dar'ya G. Sardaeva

Applicant of the sub-department
of normal and pathological physiology,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Андрей Витальевич Долгов

ординатор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: var.61@yandex.ru

Andrey V. Dolgov

Resident of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 19.06.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 21.08.2023

Принята к публикации / Accepted 30.09.2023

УДК [612.014.462.9]:611.018.52
doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-21

Изменения показателей агрегатограммы у пациентов с COVID-19 под воздействием клопидогреля и аспирина

Д. В. Горелов¹, В. В. Потапов², И. С. Милтых³, О. К. Зенин⁴

¹Клиническая рудничная больница Министерства здравоохранения
Донецкой народной республики, Макеевка, Россия

²Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького, Донецк, Россия

^{3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹GorelovD.V@yandex.ru, ²x3x3x23@rambler.ru,
³me@miltykh.com, ⁴zen.olegz@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Патофизиологические процессы в легких при COVID-19 имеют некоторые особенности, схожие с синдромом активации макрофагов, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которые возникают при других заболеваниях и соответствуют современной парадигме «тромбовоспаления». Антиагреганты могут влиять на течение COVID-19 как фактор, способствующий снижению уровня «тромбовоспаления» и препятствующий агрегации тромбоцитов. Оценить роль агрегации тромбоцитов при COVID-19 возможно с помощью агрегатограммы. Цель работы – провести сравнительный анализ агрегатограмм пациентов, не получающих терапию антиагрегантами и получающих антиагреганты в стандартной дозе при COVID-19. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 55 пациентов в возрасте от 41 до 75 лет (средний возраст $63,9 \pm 1,3$ года); мужчин – 32, женщин – 23 человека. На основании включения или невключения антиагрегантов в протокол интенсивной терапии пациенты были разделены на две группы. Группа 1 (26 больных) – пациенты, которые не принимали антиагреганты до COVID-19, но начали принимать с целью тромбопрофилактики по назначению врача в отделении интенсивной терапии. Группа 2 (29 больных) – пациенты, которые не принимали антиагреганты до COVID-19 и не принимают их во время лечения COVID-19 в отделении интенсивной терапии. *Результаты.* У пациентов групп 1 и 2 присутствует склонность к увеличению степени агрегации тромбоцитов по индуктору аденозиндифосфата в дозе 0,5; 1,0; 2,0 ммоль/л по сравнению с референсными значениями. *Выводы.* Полученные результаты свидетельствуют о развитии у пациентов обеих групп процессов гиперагрегации тромбоцитов с васкулитом, что характерно для синдрома системного воспалительного ответа при COVID-19 и подтверждает теорию «тромбовоспаления». В среднем увеличение составило не более 20 % от референсных показателей. В процессе проведения интенсивной терапии у пациентов группы 1 на 5-е сут отмечалась положительная динамика в снижении агрегационной способности тромбоцитов при инкубировании их аденозиндифосфата в разведении 0,5; 1,0 и 2,0 ммоль/л соответственно. Это свидетельствовало о снижении способности тромбоцитов к агрегации, что является дополнительным фактором снижения риска развития тромбозов.

Ключевые слова: COVID-19, агрегатограмма, интенсивная терапия, антиагреганты, теория «тромбовоспаления»

Для цитирования: Горелов Д. В., Потапов В. В., Милтых И. С., Зенин О. К. Изменения показателей агрегатограммы у пациентов с COVID-19 под воздействием клопидогреля и аспирина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 210–220. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-21

© Горелов Д. В., Потапов В. В., Милтых И. С., Зенин О. К., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Aggregogram changes in COVID-19 patients treated by clopidogrel and aspirin

D.V. Gorelov¹, V.V. Potapov², I.S. Miltykh³, O.K. Zenin⁴

¹Makeevka Clinical Hospital, Makeevka, Russia

²Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

^{3,4}Penza State University, Penza, Russia

¹GorelovD.V@yandex.ru, ²x3x3x23@rambler.ru,

³me@miltykh.com, ⁴zen.olegz@gmail.com

Abstract. *Background.* Pathophysiological processes in lungs in COVID-19 have some similarities with macrophage activation syndrome, disseminated intravascular coagulation, which occur in other diseases and correspond to modern paradigm of “thrombosis”. Anti-aggregants can influence the COVID-19 as contributing factors in reducing the level of “thrombosis” and preventing platelet aggregation. It is possible to assess the role of platelet aggregation in COVID-19 using aggregograms. The purpose of the study is to compare the aggregograms of patients without antiaggregant and those receiving standard-dose anti-aggregant at COVID-19. *Materials and methods.* The study included 55 patients aged 41 to 75 years (mean age 63.9±1.3 years). There were 32 men and 23 women. The patients were divided into 2 groups according to the pattern of anti-aggregates use in the intensive care protocol: Group 1 (26 patients) - patients who did not take antiplatelet agents before COVID-19, but started for thromboprophylaxis as prescribed by a doctor in the intensive care unit. Group 2 (29 patients) - patients who had not taken antiplatelet agents before COVID-19 and did not take them during COVID-19 treatment in the ICU. *Results.* Analyzing the platelet aggregation indices of patients in groups 1 and 2, both groups of patients have a tendency to an increased rate of platelet aggregation by the inducer ADP at 0,5; 1.0;2.0 mmol/l compared with normal reference values. *Conclusions.* The above indicates the development of platelet hyperaggregation with vasculitis in both groups, which is characteristic of the systemic inflammatory response syndrome in COVID-19 and supports the “thrombosis” theory. The average increase in aggregation was no more than 20% of the reference values. In the treatment of group 1 patients on the 5th day, positive dynamics in the reduction of platelet aggregation capacity was observed when platelets were incubated with ADP at dilutions of 0.5; 1.0 and 2.0 mmol/l, respectively. This indicated a decrease in platelet aggregation capacity, which is undoubtedly an additional factor in reducing the risk of thrombosis.

Keywords: COVID-19, aggregogram, intensive care, antiaggregants, “thrombosis” theory

For citation: Gorelov D.V., Potapov V.V., Miltykh I.S., Zenin O.K. Aggregogram changes in COVID-19 patients treated by clopidogrel and aspirin. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):210–220. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-21

Введение

В конце декабря 2019 г. в больницы г. Ухань начали поступать пациенты, страдающие от пневмонии неизвестной природы, которая была эпидемиологически связана с рынком морепродуктов и сырых животных в провинции Хубей, Китай. Дальнейший анализ показал, что данная пневмония была вызвана новым коронавирусом – 2019-nCoV [1]. Известно, что ключевую роль в развитии COVID-19 играют эндотелиит и тромбоз [2]. Установлено, что повышенная вязкость крови при тяжелых формах COVID-19 является потенциальным виновником эндотелиального повреждения [3]. Патофизио-

логические процессы в легких при COVID-19 имеют некоторые особенности, схожие с синдромом активации макрофагов, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которые возникают при других заболеваниях и соответствуют современной парадигме «тромбовоспаления» [3].

Тромбообразование может происходить посредством передачи сигналов через ангиотензиновые рецепторы (и другие провоспалительные факторы), которые способствуют высвобождению гликопротеинового тканевого фактора (ТФ) клеточной поверхности [4], VII фактора свертывания крови (сериновая протеаза) [5]. В ответ на повреждение и воспаление эндотелиальные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, фибробласты и клетки врожденного иммунитета (макрофаги и нейтрофилы) «представляют» ТФ [6], который вместе с фактором свертывания VII / VIIa инициирует внешний путь коагуляции [7].

Исходя из вышесказанного можно предположить, что назначение антиагрегантов [8] как факторов, способствующих снижению уровня «тромбовоспаления» и препятствующих агрегации тромбоцитов [9], положительно скажется на течении COVID-19. Агрегатограмма позволяет оценить процессы агрегации тромбоцитов под действием индукторов или агонистов агрегации. Индукторы агрегации – это вещества различной природы, которые вызывают активацию тромбоцитов. Условно они разделены на физиологические и нефизиологические. Физиологические вещества вырабатываются в организме человека в норме, например: аденозиндифосфат (АДФ), адреналин, коллаген, тромбин. К нефизиологическим относят, в частности, антибиотик ристоцетин, который активирует агрегационную способность тромбоцитов.

Цель работы: провести сравнительный анализ агрегатограмм пациентов без терапии антиагрегантами и получающих антиагреганты в стандартной дозе при COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения интенсивной терапии Центральной клинической больницы г. Макеевки (ДНР, РФ) на протяжении 2019–2020 гг. у пациентов с COVID-19. Исследование проведено с соблюдением этических принципов, включая Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

В исследовании приняли участие 55 пациентов в возрасте от 41 до 75 лет (средний возраст $63,9 \pm 1,3$ года); мужчин – 32, женщин – 23 человек. Пациенты были разделены на две группы. Группа 1 (26 больных) – пациенты, которые не принимали антиагреганты до COVID-19, но начали принимать с целью тромбопрофилактики по назначению врача в отделении интенсивной терапии. Группа 2 (29 больных) – пациенты, которые не принимали антиагреганты до COVID-19 и не принимают их во время лечения COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Качественный состав групп (количество мужчин и женщин, средний возраст пациентов) был примерно одинаков.

Пациентам группы 1 антиагреганты были назначены в 1-е сут после поступления в отделение интенсивной терапии. Применяли стандартную дозу

антиагрегантной терапии (аспирин или клопидогрель по 75 мг 1 раз в день). Антиагрегантная терапия проводилась по соответствующим кардиологическим показаниям (у всех пациентов данной группы были верифицированы заболевания сердечно-сосудистой системы (стенокардия функционального 2–4 класса, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь II–III стадии, высокий риск и т.д. [10, 11]).

Забор проб крови производился непосредственно при поступлении в стационар. Затем на 5-е сут пребывания в отделении интенсивной терапии. Отбор цельной крови производился одноразовым шприцем в объеме 5,0 мл из периферической вены с соблюдением правил асептики и антисептики. В транспортировочном контейнере вакутайнер с кровью в тот же день пробу доставляли в лабораторию и проводили анализ. Для забора и доставки крови использовали вакутайнеры фирмы Improve (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай) объемом 4,5 мл с 3,8 % раствором цитрата натрия (соотношение крови и реагента 9:1 соответственно) для изучения плазмы крови.

Анализ агрегации тромбоцитов проводили на оптическом агрегометре Sibiya (Франция), анализ включал в себя индукцию агрегации тромбоцитов *in vitro* с помощью агонистов: АДФ (0,5 ммоль/л; 1,0 ммоль/л; 2,0 ммоль/л соответственно), ристомидин (15 мг/л) и коллаген (20 мг/л).

В соответствии с клиническими рекомендациями [12] все пациенты (групп 1 и 2) получали гепарин, в нашем случае это низкомолекулярный гепарин надропарин кальция подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤ 70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале News-2 (National Early Warning Score), предложенной Королевским колледжем врачей (Royal College of Physicians).

Статистически значимых отличий по шкале News-2 в момент госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии между группами не выявлено ($p = 0,36$). В обеих группах пациентов оценка 7 баллов и более явилась показанием к оказанию неотложной помощи в отделении интенсивной терапии.

Из острофазовых показателей, определяемых в сыворотке крови, которые по данным литературы [13] коррелируют с тяжестью состояния пациентов и способствуют агрегации тромбоцитов при COVID-19, в отделении интенсивной терапии определяли уровень D-димера, С-реактивного белка и фибриногена (методом Клауса). Также определяли основные показатели коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), содержание растворенных фибрин-мономерных комплексов (РФМК) на оптическом полуавтоматическом коагулометре К-3003 ОПТИС (Elza-bis-Kselmed, Польша).

Статистический анализ проводили с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ: IBM SPSS Statistics 27. Распределение величин всех изучаемых показателей было отлично от нормального закона распределения (критерий Колмогорова – Смирнова). Для характеристики различий в независимых выборках применяли U-критерий Манна – Уитни. Различия в связанных выборках характеризовали с помощью

Т-критерия знаковых рангов Уилкоксона. Статистическую значимость различий принимали за $p < 0,05$. Численные данные представляли в виде медианы и 95 % доверительного интервала медианы.

Результаты и обсуждение

Был проведен внутригрупповой и межгрупповой сравнительный анализ величин острофазовых показателей, характерных для воспаления в целом и имеющих прогностическое значение при COVID-19 в 1-е и 5-е сут после поступления пациентов в отделение интенсивной терапии (табл. 1).

Таблица 1

Результаты сравнения значений острофазовых показателей между группами пациентов и внутри групп

Показатель		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
D-димер, нг/мл Me (95 % ДИ)	1-е сут	1964,5 (1540,6; 3060,3)	1958,5 (1630,5; 3193,4)	0,38
	5-е сут	898,0* (708; 1730,7)	1550,0 (1354,6; 2716,3)	0,0003
С-реактивный белок, мг/л Me (95 % ДИ)	1-е сут	187,0 (89,6; 203,5)	197,0 (139,5; 209,9)	0,53
	5-е сут	45,8* (39,2; 61,1)	55,75* (45,6; 76,4)	0,13
Фибриноген г/л Me (95 % ДИ)	1-е сут	6,1 (5,5; 6,3)	5,9 (3,9; 5,1)	0,48
	5-е сут	3,3* (2,9; 3,7)	4,4 (3,9; 5,1)	0,003

Примечание. * – статистическая значимость различий величин исследуемых по отношению к таковым в 1-е сут на уровне $p < 0,05$ в соответствии с Т-критерием знаковых рангов Уилкоксона; *p* – уровень статистической значимости U-критерий Манна – Уитни. ДИ – доверительный интервал.

Анализ данных, приведенных в табл. 1, говорит о том, что значения исследуемых показателей пациентов группы 1 по уровню D-димера, С-реактивного белка и фибриногена статистически значимо не отличаются от таковых у пациентов группы 2. Это связано с наличием исходной тяжелой дыхательной недостаточности у пациентов обеих групп. Внутригрупповое сравнение величин изучаемых показателей демонстрирует статистически значимое снижение уровня D-димера, С-реактивного белка и фибриногена на 5-е сут проведения интенсивной терапии у пациентов группы 1. У пациентов группы 2 отмечалось только статистически значимое снижение С-реактивного белка.

Сравнительный анализ коагулограмм (табл. 2) у пациентов групп 1 и 2 в 1-е сут после поступления в отделение интенсивной терапии показывает склонность к незначительной гиперкоагуляции, которая не достигает критических значений. Статистически значимых отличий между сравниваемыми величинами изучаемых показателей представителей групп 1 и 2 обнаружено не было (табл. 2). Референсные значения для АЧТВ: 20–45 с; для ПВ –

11–15 с; для ТВ – 12–16 с; для РФМК – менее 4 мг. Анализ коагулограмм на 5-е сут лечения также не показал статистически значимых отличий между сравниваемыми величинами изучаемых показателей представителей групп 1 и 2.

Таблица 2

Результаты сравнения значений показателей коагулограмм между группами пациентов и внутри групп

Показатель		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
АЧТВ, с Me (95 % ДИ)	1-е сут	28,5 (25,2; 36,8)	29,5 (24,4; 35,6)	0,63
	5-е сут	43,0* (38,2; 50,8)	44,0* (39,9; 52,8)	0,75
ПВ, с Me (95 % ДИ)	1-е сут	19,8 (16,5; 25,6)	19,5 (15,0; 26,1)	0,57
	5-е сут	19,0 (13,9; 23,8)	19,5 (13,3; 24,2)	0,67
ТВ, с Me (95 % ДИ)	1-е сут	17,0 (11,1; 20,8)	16,5 (11,4; 21,2)	0,55
	5-е сут	17,0 (11,8; 21,1)	17,5 (11,2; 20,0)	0,54
РФМК, мг Me (95 % ДИ)	1-е сут	18,1 (13,5; 24,7)	18,5 (14,3; 25,2)	0,49
	5-е сут	16,0 (9,2; 20,1)	16,0 (8,3; 21,2)	0,51

Примечание. * – статистическая значимость различий величин исследуемых по отношению к таковым в 1-е сут на уровне $p < 0,05$ в соответствии с Т-критерием знаковых рангов Уилкоксона; *p* – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни.

Далее был проведен сравнительный анализ величин показателей агрегатограммы на 1-е и 5-е сут от начала интенсивной терапии. Значения исследуемых показателей агрегатограмм у пациентов групп 1 и 2 в 1-е сут статистически значимо не отличались друг от друга (табл. 3). Данные табл. 3 демонстрируют статистически значимое отличие значений показателей АЧТВ в обеих группах на 1-е и 5-е сут лечения, что вполне объяснимо приемом в обеих группах пациентов антикоагулянтов для профилактики возможных тромбозов. В частности, на этапе интенсивной терапии использовали низкомолекулярный гепарин, а также управляемый нефракционированный гепарин в дозе от 500 до 1500 МЕ/ч при отсутствии реакции у больных на низкомолекулярный гепарин при анализе анти-Ха активности гепарина. На этапе реабилитации пациентов, после перевода их из отделения интенсивной терапии, либо продолжали использовать низкомолекулярные гепарины, либо новые оральные антикоагулянты, в частности ксарелто (ривароксабан) в дозе от 10 до 20 мг 1 раз/сут.

В процессе проведения интенсивной терапии у пациентов обеих групп на 5-е сут был проведен повторный сравнительный статистический межгрупповой и внутригрупповой анализ значений острофазовых показателей, коагу-

лограммы и агрегатограммы между группами 1 и 2 пациентов (табл. 1–3). Обращает на себя внимание статистически значимое снижение уровня D-димера и С-реактивного белка в процессе лечения, что свидетельствует о положительном исходе COVID-19 и регрессе клинических симптомов.

Таблица 3

Результаты сравнения значений показателей агрегатограмм между группами пациентов и внутри групп

Показатель		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
АДФ 0,5 ммоль/л Ме (95 % ДИ)	1-е сутки	22,3 (18,4; 27,6)	18,8 (15,7; 26,8)	0,27
	5-е сутки	9,9* (8,0; 11,7)	17,5 (13,4; 23,7)	0,003
АДФ 1,0 ммоль/л Ме (95 % ДИ)	1-е сутки	25,3 (45,3; 52,8)	49,75 (41,9; 52,4)	0,63
	5-е сутки	27,4* (26,5; 36,3)	55,5 (51,6; 64,8)	0,01
АДФ 2,0 ммоль/л Ме (95 % ДИ)	1-е сутки	55,4 (48,3; 56,7)	50,5 (45,8; 54,8)	0,20
	5-е сутки	40,1* (34,9; 44,0)	52,0 (46,3; 58,8)	0,02
Коллаген 20 мг/л Ме (95 % ДИ)	1-е сутки	62,1 (51,1; 74,2)	67,4 (55,1; 70,7)	0,29
	5-е сутки	53,4 (48,6; 57,2)	56,9 (53,2; 60,3)	0,17
Ристомин 15 мг/л Ме (95 % ДИ)	1-е сутки	62,4 (58,2; 69,1)	60,4 (56,0; 62,7)	0,32
	5-е сутки	55,8 (52,6; 59,5)	65,1 (56,5; 66,5)	0,10

Примечание. * – статистическая значимость различий величин исследуемых по отношению к таковым в 1-е сут на уровне $p < 0,05$ в соответствии с Т-критерием знаковых рангов Уилкоксона; *p* – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни.

Анализ значений показателей агрегатограмм у пациентов группы 1 (принимающих клопидогрель или аспирин в дозе 75 мг/сут) показал положительную динамику снижения агрегационной способности тромбоцитов, что, несомненно, является дополнительным положительным фактором снижения риска развития тромбозов. На рис. 1 показан пример снижения агрегационной способности тромбоцитов у пациентки группы 1 (Л., 64 года) на 5-е сут от начала приема антиагрегантов по сравнению с 1-ми сут.

Известно, что при критических состояниях, вызванных развитием полиорганной недостаточности различной этиологии, на первое место выходят нарушения, связанные с текучестью крови в системе микроциркуляции. Оптимизация текучести крови при воздействии на организм экстремальных условий служит адаптивным фактором, увеличивающим резервные возможности системы кровообращения в целом [14]. Из ряда научных работ известно, что при синдроме системного воспалительного ответа происходит активация клеток эндотелия, моноцитов, лейкоцитов тромбоцитов, выброс мно-

жества биологически активных веществ [2, 3]. Это не только приводит к склеиванию клеток крови как между собой, так и с эндотелием, но и к массивной экспрессии тканевого фактора на всем протяжении внутрисосудистого пространства и обуславливает высокий риск возникновения тромбозов, особенно в системе микроциркуляции. Применение антиагрегантов и антикоагулянтов позволяет снизить риск развития тяжелых осложнений при COVID-19 и повысить выживаемость пациентов с этой патологией [5, 6]. Применение клопидогреля или аспирина в стандартной дозе в дополнение к антикоагулянтам позволило снизить летальность в группе 1 пациентов по сравнению с группой 2 на 15 % (в группе 1 из 26 пациентов умерло 6 человек, летальность составила 23 %, в группе 2 из 29 пациентов умерло 11 человек, летальность составила – 38 %). Полученные результаты подтверждают целесообразность дополнительного к основной терапии антикоагулянтами назначения антиагрегантов в стандартной дозе пациентам с высоким риском развития тромбозов.

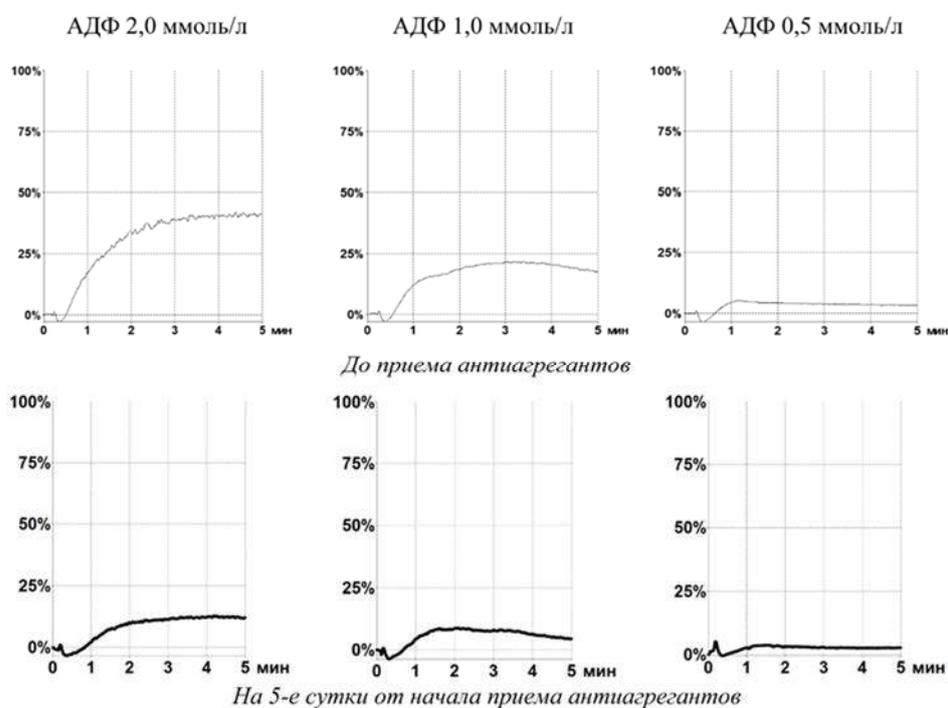


Рис. 1. Агрегатограммы пациентки Л., 64 года

Заключение

Патогенез коагулопатии при COVID-19 остается недостаточно исследованным. Мониторинг всех звеньев системы гемостаза (включая сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз) должен быть рутинным и регулярным исследованием при терапии тяжелых пациентов с COVID-19. Несмотря на, казалось бы, частично понятный механизм гиперкоагуляции при COVID-19, до сих пор рекомендована лишь тромбопрофилактика в виде монотерапии антикоагулянтами. Очевидно, что профилактических доз анти-

коагулянтов недостаточно, а единственный выход в виде увеличения их дозы не является патофизиологически оправданным. С учетом того, что тромбоциты являются источником активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромбов и воспаления, обоснованно добавлять антиагреганты к профилактике и лечению тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Необходимо проводить проспективные исследования различных патогенетических механизмов коагулопатии, направленные на изучение комплексного подхода для профилактики образования тромбов.

Список литературы

1. Бофанова Н. С., Милтых И. С., Зенин О. К. Вопросы патогенеза некоторых неврологических осложнений при новой коронавирусной инфекции (по данным зарубежной литературы) // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, № 8. С. 98–104. doi: 10.17116/profmed20222508198
2. Tang N. [et al.]. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. Vol. 18, № 4. P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
3. Ackermann M. [et al.]. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19 // New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 383, № 2. P. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
4. Hottz E. D. [et al.]. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 // Blood. 2020. Vol. 136, № 11. P. 1330–1341. doi: 10.1182/blood.2020007252
5. Rapkiewicz A. V. [et al.]. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series // eClinicalMedicine. 2020. Vol. 24. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434
6. Lax S. F. [et al.]. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome // Annals of Internal Medicine. 2020. Vol. 173, № 5. P. 350–361. doi: 10.7326/M20-2566
7. Hansen M. [et al.]. The RNA-Binding Protein ATXN2 is Expressed during Megakaryopoiesis and May Control Timing of Gene Expression // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21, № 3. P. 967. doi: 10.3390/ijms21030967
8. Woulfe D., Yang J., Brass L. ADP and platelets: the end of the beginning // The Journal of Clinical Investigation. 2001. Vol. 107. ADP and platelets. № 12. P. 1503–1505. doi: 10.1172/JCI13361
9. Palta S., Soroa R., Palta A. Overview of the coagulation system // Indian Journal of Anaesthesia. 2014. Vol. 58, № 5. P. 515. doi: 10.4103/0019-5049.144643
10. Мишушкина Л. О., Савина Н. М. Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия? // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21, № 2. С. 190–196.
11. Mainous A. G. [et al.]. Use of Aspirin for Primary and Secondary Cardiovascular Disease Prevention in the United States, 2011–2012 // Journal of the American Heart Association. 2014. Vol. 3, № 4. P. e000989. doi: 10.1161/JAHA.114.000989
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 12. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf (дата обращения: 21.09.2021).
13. Connors J. M., Levy J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // Blood. 2020. Т. 135, № 23. С. 2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
14. Галенок В. А., Гостинская Е. В., Диккер В. Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. Новосибирск : Наука. Сиб. отд-ние, 1987. 291 с.

References

1. Bofanova N.S., Miltykh I.S., Zenin O.K. Questions of the pathogenesis of some neurological complications during a new coronavirus infection (by the foreign literature). *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2022;25(8):98–104. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20222508198
2. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
3. Ackermann M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
4. Hottz E.D. et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1330–1341. doi: 10.1182/blood.2020007252
5. Rapkiewicz A.V. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *eClinicalMedicine*. 2020;24. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434
6. Lax S.F. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20-2566
7. Hansen M. et al. The RNA-Binding Protein ATXN2 is Expressed during Megakaryopoiesis and May Control Timing of Gene Expression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):967. doi: 10.3390/ijms21030967
8. Woulfe D., Yang J., Brass L. ADP and platelets: the end of the beginning. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(ADP and platelets. №12):1503–1505. doi: 10.1172/JCI13361
9. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(5):515. doi: 10.4103/0019-5049.144643
10. Minushkina L.O., Savina N.M. Treatment of a patient with high-risk arterial hypertension: is antiplatelet therapy necessary? *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2015;21(2):190–196. (In Russ.)
11. Mainous A.G. et al. Use of Aspirin for Primary and Secondary Cardiovascular Disease Prevention in the United States, 2011–2012. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4):e000989. doi: 10.1161/JAHA.114.000989
12. *Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 12 = Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): temporary methodological recommendations. Version 12.* (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf (accessed 21.09.2021).
13. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
14. Galenok V.A., Gostinskaya E.V., Dikker V.E. *Gemoreologiya pri narusheniyakh uglevodnogo obmena = Hemorheology in disorders of carbohydrate metabolism*. Novosibirsk: Nauka. Sib. otd-nie, 1987:291. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Данил Владимирович Горелов
 врач анестезиолог-реаниматолог,
 Клиническая рудничная больница
 Министерства здравоохранения
 Донецкой народной республики
 (Россия, г. Макеевка, ул. Больничная, 1)
 E-mail: GorelovD.V@yandex.ru

Danil V. Gorelov
 Anesthetist-resuscitator, Makeevka
 Clinical Hospital (1 Bolnichnaya street,
 Makeevka, Russia)

Владимир Владимирович Потапов

кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры анестезиологии, Донецкий
национальный медицинский
университет имени М. Горького
(Россия, г. Донецк, пр-т Ильича, 16)

E-mail: x3x3x23@rambler.ru

Vladimir V. Potapov

Candidate of medical sciences, assistant
of the sub-department of anesthesiology,
Donetsk National Medical University
named after of M. Gorky
(16 Pilyicha avenue, Donetsk, Russia)

Илья Сергеевич Милтых

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: me@miltykh.com

Ilya S. Milytkh

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Олег Константинович Зенин

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: zen.olegz@gmail.com

Oleg K. Zenin

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department
of human anatomy, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 18.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 30.06.2023

Принята к публикации / Accepted 21.08.2023

УДК 616-092

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-22

Просенесцентное действие сероводорода в почках крыс

Е. В. Тризно

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

neiron-2010@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Сероводород (H_2S) в высоких концентрациях является токсическим поллютантом. В связи с риском его воздействия на организм у лиц, проживающих в зонах его добычи в составе природного газа, необходимо расширять патогенетически обоснованный профиль диагностики последствий его воздействия. Цель работы: оценить влияние сероводорода (его сульфидных ионов $H-S$) на процессы сенесценции и пероксидации в почках старых крыс. *Материалы и методы.* С помощью донора H_2S (Na_2S) у 18–20-месячных крыс смоделировано внутрибрюшинное токсическое воздействие сульфидных ионов. Исследованы срезы и гомогенаты почечной ткани на предмет наличия содержащих липофусцин сенесцентных клеток (СК), уровня интерлейкина-6, каталазы и окислительной модификации белков в присутствии металлов переменной валентности. *Результаты.* Были выявлены СК, расположенные диффузно между почечными тельцами юкстамедуллярных и субкапсулярных нефронов почки. Зафиксирован рост уровня интерлейкина-6, каталазы и альдегидных динитрофенилгидразонов. *Выводы.* Примененный экспериментальный подход с использованием Na_2S в качестве донора способствует формированию сенесцентного морфотипа в функционирующей почке у старых крыс. Функциональные особенности почек обуславливают преимущественную токсическую нагрузку на почечные тельца нефронов. Накоплению липофусцина клетками и росту уровня провоспалительного интерлейкина-6 способствуют активные процессы прооксидации белковых компонентов клеток. Распространение секрета СК способствует усилению метаболической рассогласованности и формирует порочный круг, который повышает активность антиоксиданта каталазы.

Ключевые слова: сероводород, H_2S , сенесцентные клетки, липофусцин, почка, интерлейкин-6, перекисное окисление белков

Благодарности: автор выражает благодарность за неоценимую помощь в практическом осуществлении эксперимента заслуженному работнику Высшей школы РФ, д.б.н., профессору Давиду Львовичу Тёплому; доценту, д.б.н. Марине Владимировне Мажитовой; доценту, д.м.н. Ларисе Альбертовне Удочкиной; профессору, д.м.н. Баговдину Толегеновичу Куртусунову; к.м.н. Матвею Николаевичу Тризно.

Для цитирования: Тризно Е. В. Просенесцентное действие сероводорода в почках крыс // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 221–230. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-22

Prosenescent effect of hydrogen sulfide in rat kidneys

E.V. Trizno

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

neiron-2010@mail.ru

Abstract. *Background.* Hydrogen sulfide (H₂S) in high concentrations is a toxic pollutant. Due to the risk of its impact on the organism of people living in the areas of its production as part of natural gas, it is necessary to expand the pathogenetically substantiated profile of diagnosing the consequences of its impact. The purpose of the study is to evaluate the effect of hydrogen sulfide (its sulfide ions H–HS) on the processes of senescence and peroxidation in the kidneys of old rats. *Materials and methods:* With the help of an H₂S (Na₂S) donor, intraperitoneal toxic effects of sulfide ions were simulated in 18-20-months-old rats. Sections and homogenates of renal tissue were examined for the presence of lipofuscin-containing senescent cells (SC), the level of interleukin-6, catalase, and oxidative modification of proteins in the presence of metals of variable valence. *Results.* SCs located diffusely between the renal bodies of the juxtamedullary and subcapsular nephrons of the kidney were identified. An increase in the level of interleukin-6, catalase and aldehyde dinitrophenylhydrazones was recorded. *Conclusions.* The applied experimental approach using Na₂S as a donor promotes the formation of a senescent morphotype in a functioning kidney in old rats. The functional features of the kidneys determine the predominant toxic load on the renal corpuscles of the nephrons. Accumulation of lipofuscin by cells and an increase in the level of pro-inflammatory interleukin-6 are promoted by active processes of peroxidation of the protein components of cells. Distribution of the secretion of SA contributes to increased metabolic inconsistency and forms a vicious circle that increases the activity of the antioxidant catalase.

Keywords: hydrogen sulfide, H₂S, senescent cells, lipofuscin, kidney, interleukin-6, protein peroxidation

Acknowledgements: the author extends gratitude to honoured worker of higher professional education of Russian Federation, doctor of biological sciences D.L. Tyoplyj; associate professor, doctor of biological sciences M.V. Mazhitova; associate professor, doctor of medical sciences L.A. Udochkina; professor, doctor of medical sciences B.K. Kurtusunov; candidate of medical sciences M.N. Trizno for invaluable assistance in the practical conduct of the experiment.

For citation: Trizno E.V. Prosensent effect of hydrogen sulfide in rat kidneys. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):221–230. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-22

Введение

Служба природопользования и охраны окружающей среды Астраханской области регулярно напоминает о необходимости с должным вниманием мониторировать состояние воздуха, учитывая наличие в регионе газодобывающего производства [1]. Природный сероводородсодержащий газ в случаях поступления в организм в дозах, превышающих предельно допустимые физиологические значения, оказывает токсический эффект [2–4]. Учитывая, что в составе пластового газа сероводород (H₂S) составляет четвертую часть, весь объем патофизиологических последствий воздействия на организм отводится преимущественно данному поллютанту [5–7].

В подобных случаях сероводород качественно изменяет субстраты окисления, блокируя цитохром с-оксидазу на конечном участке митохондриальной электронно-транспортной цепи. В последующем происходит потеря электронов, появляются инициаторы свободно-радикального окисления, выступающие в роли провокаторов патологии со стороны бронхо-легочной системы [4]. Ведущее место в процессах экскреции конечного продукта катаболизма H₂S, тиосульфата, принадлежит почкам. Функциональная адекватность

метаболического ответа канальцевого эпителия почки, а также состояние фильтрационного барьера обеспечивают контроль за поддержанием окислительно-восстановительного гомеостаза тканей организма [5, 8].

По данным литературы, H_2S способен ковалентно преобразовывать пространственную структуру белков. Однако последствия данных реакций значительно разнятся в зависимости от концентрации H_2S . Ввиду своей высокой чувствительности в отношении активных форм кислорода и ко вторичным продуктам окислительного стресса, белки являются основными мишенями действия свободных радикалов [9]. Диагностически ценным для изучения механизма воздействия H_2S представляется исследование окислительной модификации белков в присутствии металлов переменной валентности (железа, например). При наличии металл-связывающей поверхности происходит генерация активных форм кислорода на ограниченном участке с привлечением близко расположенных аминокислотных остатков [10, 11]. Образующиеся карбонильные группы (CO^{\cdot}) достаточно длительно сохраняются в кровотоке, что в диагностическом отношении их выгодно отличает от продуктов перекисного окисления липидов [6].

В случаях с более глубокими повреждениями частично окисленные белки образуют агрегаты, фрагментируются и накапливаются в клетках. Образующий при этом темно-бурый пигмент называется липофусцином. В последнее время липофусцин служит высокоспецифичным маркером так называемых сенесцентных клеток (senescent cells, СК) [12, 13]. Зачастую при изучении патологически измененных тканей органов обнаруживают СК и связывают с ними возможные причины различных заболеваний [14, 15]. Наряду с провоспалительным интерлейкином-6, липофусцин относят к постоянным маркерам в составе SASP – сенесцентно ассоциированного секрета СК [16]. Посредством SASP происходит «заражение» соседних здоровых клеток и видоизменяется их фенотип в сторону коморбидности [17, 18].

Цель исследования: оценить влияние сероводорода (его сульфидных ионов $H-S$) на процессы сенесценции и пероксидации в почках старых крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено на самцах половозрелых лабораторных нелинейных крыс 18–20-месячного возраста, массой тела 180–200 г, предоставленных виварием лаборатории физиологии, морфологии, генетики и биомедицины Астраханского государственного университета. Во время содержания животных придерживались «Положения о содержании и использовании лабораторных животных в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России» и рекомендаций Commission of the European Communities, 86/609/ЕЕС.

Донор сероводородных ионов Na_2S вводился особям опытной группы ($n = 11$) один раз в сутки из расчета 40 мг/кг веса внутривентриально в течение 10 сут. Перед введением раствор сульфида натрия пропускать через стерильные полипропиленовые фильтры с диаметром пор 0,22 мкм.

Гистохимические микропрепараты ткани почки окрашены эозином и суданом черным для определения липофусцин-содержащих СК. Визуализация изменений на срезах тканей проводилась с помощью флуоресцентного тринокулярного микроскопа с CMOS-камерой (Meiji Mechno MT6300, Япония).

Интерлейн-6 (IL-6) в гомогенате почек определялся с помощью наборов для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США). Плазму крови у крыс забирали из нижней полой вены под общим наркозом (Золетил+Ксила+физиологический раствор), рассчитывая на 200 г массы тела по 0,03–0,04 мл.

Показатели металлкализуемой окислительной модификации белков (ОМБм) – кетонных и альдегидных производных динитрофенилгидразонов нейтрального характера, зарегистрированы спектрофотометрически при $\lambda = 270$ и 363 нм соответственно. Метод основан на взаимодействии окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином. Тканевый гомогенат (0,3 мл) смешивался с буфером (100 мМ), состоящим из 10 ммоль FeSO₄ и ЭДТА (1:1), плюс 0,1 мл 1 М H₂O₂, общим объемом 1 мл. Перед использованием сыворотку крови разводили физиологическим раствором (1:10), далее – по методике [19]. Регистрацию динитрофенилгидразонов осуществляли на спектрофотометре ПЭ 5400В (Россия) [20]. Степень окислительной модификации белков представлена в единицах оптической плотности на 1 мг белка или на 1 мл сыворотки.

Определение активности каталазы производилось по методу, основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий комплекс желтого цвета. Пробы инкубированы при 25 °С в среде, включающей 10 мкл сыворотки (или 10 мкл 10 % гомогената) и 2 мл перекиси водорода. По истечении 10 мин реакция завершалась после добавления 1 мл молибдата аммония. Оптическая плотность проб замерена при 410 нм в кювете длиной оптического пути 5 мм. Об активности каталазы судили по степени уменьшения оптической плотности опытных проб (Е_о) по сравнению с контролем (Е_к) без биологического материала.

Результаты статистических вычислений приведены с учетом нормального распределения на основе критерия Колмогорова – Смирнова. Значимость различий в независимых группах рассчитана с помощью критерия Манна – Уитни, зависимых – Вилкоксона. Вычисления обработаны с помощью статистического пакета Excel и программного обеспечения Statistica, версия 12.0 (США). Критический уровень статистической значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гистопрепараты почечной паренхимы дали представление о формировании липофусцинсодержащих СК в почечных тельцах коркового вещества почек, в их основных элементах – сосудистых клубочках после воздействия сероводорода.

В онтогенезе крыс различают почечные тельца трех генераций, среди которых преобладают нефроны коркового вещества почки (60–70 %), подкапсулярные (20–30 %) – с более низким уровнем клубочковой фильтрации, и юкстамедуллярные нефроны (9–15 %) – с высокой фильтрацией. В корковом веществе почек интактных крыс почечные тельца имеют клубочки эллипсоидной формы размером 7223 ± 214 мкм² ($M \pm m$), которые увеличились после аэрогенной интоксикации на 16,4 % ($p \leq 0,05$). Отмечено расширение просвета капсулы клубочка, очаговый некроз эпителия почечных канальцев. Встречаются артериолы без клубочков, что может свидетельствовать о развитии шунтов через юкстамедуллярные сосуды.

СК обнаруживаются между почечными тельцами юкстамедуллярных и субкапсулярных нефронов почки (рис. 1). Отмечается увеличение размеров площади почечных телец нефронов с $19\ 182 \pm 943\ \mu\text{м}^2$ ($M \pm m$) на 12,8 % ($p \leq 0,05$). Базальная мембрана клубочков приобрела несколько утолщенную и свернутую форму, что говорит о процессе склерозирования, которое способствовало гипотрофии выносящих мелких и афферентных артерий. Внутренняя эластическая мембрана имеет нерегулярную очерченность, что связано с повреждением и дезорганизацией (рис. 2).

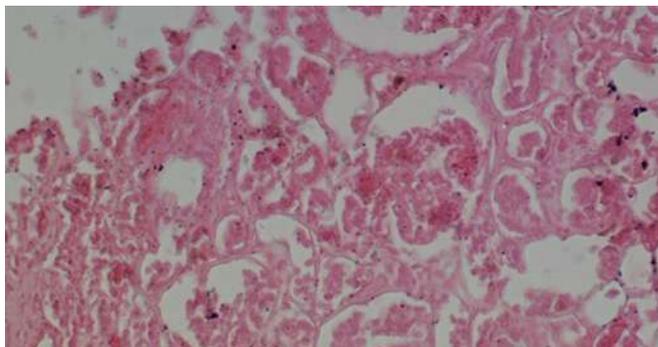


Рис. 1. Почечная паренхима с капиллярами сосудистых клубочков, окрашенная суданом Б и эозином. Увеличение $\times 200$.

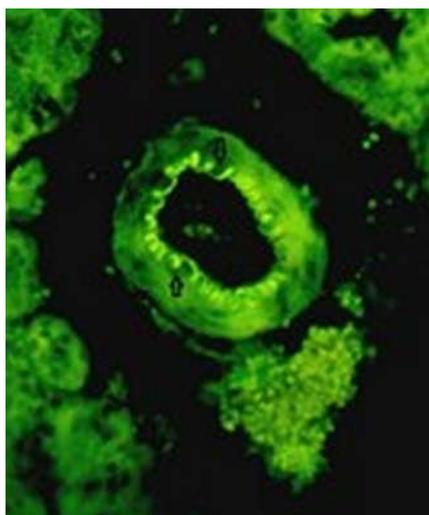


Рис. 2. Аутофлюоресценция артерии почки мышечного типа; стрелками указаны места дезорганизации внутренней эластической мембраны. Увеличение $\times 400$

Рассеянное расположение СК указывает на активное формирование сенесцентного фенотипа в функционирующей почке под влиянием сероводорода в эксперименте.

Диаметр гранул липофусцина может варьировать от 0,5 до 1,5 $\mu\text{м}$ [14]. Встречаются и более крупные скопления. Высокая осмиофильность говорит о преобладании липидов в составе их глико-липопротеидного матрикса. Пигмент не является гетерогенной смесью белков с перекисями липидов, как это считалось ранее. Сегодня известно, что эти тельца образуются из эндоплазма-

тического ретикулула и способны накапливаться в различные периоды клеточного цикла [13].

Причина накопления клеткой нерастворимого пигмента остается невыясненной. С физиологической точки зрения подобный груз не несет какой-либо функции, но создает балластное отягощение клетки.

Уровень ПЛ-6 в ткани почек у животных опытной группы возрос на 21,1 % ($p \leq 0,05$). Что говорит о провоспалительном характере формирующихся изменений.

Под действием активных форм кислорода могут происходить два процесса: фрагментация белков на ранних стадиях окислительного стресса, маркерами которой являются альдегидные производные (АДФНГ), и агрегация белков на поздних стадиях, маркерами которой являются кетонные динитрофенилгидразоны (КДФНГ). В процессе окислительной модификации белка на фоне действия токсиканта увеличились как АДФНГ, так и КДФНГ (табл. 1). Металлкатализируемая окислительная-модификация белка (ОМБ) показывает общий объем субстрата, используемого для окисления и возможность его вовлечения в процесс [10, 11].

Таблица 1

Показатели ОМБ (металл-катализируемой), каталазы и ПЛ-6 при воздействии Na_2S , $M \pm s$

		Контроль			Na_2S		
		Афг	Кфг	Сумма	Афг	Кфг	Сумма
ОМБм, Ед.оп.п./г б мл сыворогки	Плазма	1,22 ± 0,11	1,29 ± 0,12	2,51 ± 0,14	1,42 ± 0,12*	1,40 ± 0,13	2,82 ± 0,13*
	Почки	2,62 ± 0,18	2,69 ± 0,17	5,31 ± 0,19	2,94 ± 0,17*	2,99 ± 0,11*	5,93 ± 0,16*
	Легкие	2,14 ± 0,11	2,18 ± 0,13	4,32 ± 0,14	2,51 ± 0,1*	2,63 ± 0,14*	5,4 ± 0,13*
Каталаза, Мкат/л · 10 ³	Плазма	63,12 ± 5,47			64,72 ± 5,91		
	Почки	83,47 ± 7,41			99,7 ± 6,03*		
	Легкие	72,13 ± 6,47			81,61 ± 1,24*		
ПЛ-6, пг/мл	Почки	1,5 ± 0,23			2,1 ± 0,22*		

Примечание. * – соответствует уровню статистической значимости $p \leq 0,05$ при сравнении с контролем.

В табл. 1 представлены данные, указывающие на усиление процессов ОМБм, происходящих в кровотоке, цитомембранах легких и почек. Об этом говорит увеличение содержания АДНФГ на 14,1 % ($p \leq 0,05$) в сыворотке, на 10,9 % ($p \leq 0,05$) в почках и больше всего в легких – на 14,8 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем. Цифры говорят о напряжении адаптивных возможностей клеточных мембран под влиянием сероводородного донора и о процессах фрагментации белков.

Показатель КДНФГ возрос в ткани легких на 17,1 % ($p \leq 0,05$) и почек на 10,03 % ($p \leq 0,05$). В сыворотке тенденция к увеличению по сравнению с контролем оказалась незначительной. От показателя АДНФГ данные изменения почти не отличаются. Можно говорить о том, что процессы агрегации белковых фрагментов начали формироваться, но ввиду продолжительности срока эксперимента (10 сут) не вошли в активную фазу.

Суммарный показатель нОМБ говорит о росте дезорганизационных процессов в тканевых и сывороточных белках при сульфидной интоксикации. Преобладает прооксидантная модификация в почках, что связано с путем введения Na_2S и экскреторной нагрузкой данного органа.

Показатель функционирования каталазы говорит о росте ее активности в опытной группе крыс: на 16,3 % ($p \leq 0,05$) в почках и на 11,6 % ($p \leq 0,05$) в легких.

Заключение

Примененный экспериментальный подход с использованием Na_2S в качестве донора сероводорода и сульфидных ионов позволяет визуализировать образование содержащих липофусцин сенесцентных клеток у старых крыс. Функциональные особенности почек обуславливают преимущественную токсическую нагрузку на почечные тельца нефронов. Накоплению липофусцина клетками и росту уровня провоспалительного интерлейкина-6 способствуют активные процессы прооксидации белковых компонент клеток. Распространение сенесцентно-ассоциированного секрета способствует усилению метаболической рассогласованности и формирует порочный круг, который повышает активность антиоксидантных систем, в данном случае каталазы.

Список литературы

1. Юнусов Р. И., Сокольский А. Ф., Сангина Е. Г., Галкина М. А. Доклад об экологической ситуации в Астраханской области в 2021 г. Астрахань, 2022. [Опуб. Службой природопользования и охраны окружающей среды Астраханской области].
2. Бойко О. В., Доценко Ю. И. Стажевые изменения иммунитета рабочих предприятия по переработке газоконденсата с высоким содержанием сероводорода // Медицина экстремальных ситуаций. 2021. № 4. С. 23–28.
3. Эсаулова Т. А., Базаева О. В., Зязина Е. Н., Зязин С. Н. Пономарёва А. А. Влияние сероводородсодержащего газа на состояние здоровья населения // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 1. С. 225–229.
4. Buret A. G., Allain T., Motta J. P., Wallace J. L. Effects of Hydrogen Sulfide on the Microbiome: From Toxicity to Therapy // *Antioxid Redox Signal*. 2022. Vol. 36, № 4–6. P. 211–219. doi: 10.1089/ars.2021.0004
5. Сангалов Ю. А. Карчевский С. Г., Ионов В. И. Полисульфиды – важнейшие представители высокосернистых соединений polysulfides as important representatives //

- Вестник академии наук. 2013. Т. 18, № 1. С. 15–24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pulfidy-vazhneyshie-predstaviteli-vysokosemnykh-soedineniy> (дата обращения: 03.03.2023).
6. Сентюрова Л. Г., Галимзянов Х. М., Шерышева Ю. В., Хужахметова Л. К., Берлякова Е. М. Биологические ритмы организма млекопитающих и человека // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 2. С. 54–64. doi: 10.17021/2018.13.2.54.64
 7. Тусупкалиев Б. Т., Жумалина А. К., Тусупкалиев А. Б., Жекеева Б. А. Особенности адаптации новорожденных, родившихся от матерей, проживающих в нефтегазоносном регионе // West Kazakhstan Medical Journal. 2021. Т. 63, № 2. С. 90–96.
 8. Патент 2739256 Российская Федерация С1. Способ профилактики интоксикации организма животных при остром отравлении сероводородсодержащим газом в эксперименте / Л. И. Жарких, Е. В. Голубкина, Н. Н. Тризно ; заявл. 12.11.2019 ; опубл. 22.12.2020.
 9. Голубкина Е. В., Мажитова М. В., Исякаева Р. Р., Хазова Н. А. Особенности распространения и идентификации растений рода Солерос (*Salicornia*) – уникального источника пищевой соли // Аграрный научный журнал. 2020. № 3. С. 11–15.
 10. Копытова Т. В., Коткова Е. В. Окислительная модификация альбумина сыворотки крови больных вульгарным псориазом по результатам различных видов лечения // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 38–42.
 11. Aguilera G., Colín-González A. L., Rangel-López E., Chavarria A., Santamaría A. Redox Signaling, Neuroinflammation, and Neurodegeneration // *Antioxid Redox Signal*. 2018. Vol. 28, № 18. P. 1626–1651. doi: 10.1089/ars.2017.7099
 12. Cai Y., Zhou H., Zhu Y., Sun Q., Ji Y., Xue A., Wang Y., Chen W., Yu X., Wang L., Chen H., Li C., Luo T., Deng H. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice // *Cell Res*. 2020. Vol. 30, № 7. P. 574–589. doi: 10.1038/s41422-020-0314-9.
 13. Ilie O. D., Ciobica A., Riga S. [et al.]. Mini-Review on Lipofuscin and Aging: Focusing on The Molecular Interface, The Biological Recycling Mechanism, Oxidative Stress, and The Gut-Brain Axis Functionality // *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56, № 11. P. 626. doi: 10.3390/medicina56110626
 14. Perveen I., Johnson B. A., Gowda V. [et al.]. Catabolism of the Lipofuscin Cycloretinal by MsP1 // *Biochemistry*. 2022. Vol. 61, № 22. P. 2560–2567. doi: 10.1021/acs.biochem.2c00413
 15. Saul D., Kosinsky R. L., Atkinson E. J. [et al.]. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, № 1. P. 4827. doi: 10.1038/s41467-022-32552-1
 16. Beck J., Horikawa I., Harris C. Cellular Senescence: Mechanisms, Morphology, and Mouse Models // *Vet Pathol*. 2020. Vol. 57, № 6. P. 747–757. doi: 10.1177/0300985820943841
 17. Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence // *Trends Cell Biol*. 2018. Vol. 28, № 6. P. 436–453. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
 18. Palmer A. K., Xu M., Zhu Y. [et al.]. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction // *Aging Cell*. 2019. Vol. 18, № 3. P. e12950. doi: 10.1111/acel.12950
 19. Авер Ж. К., Лискович В. А., Мандрик К. А. Перекисное окисление белков плазмы крови при позднем гестозе беременных как симптом эндогенной интоксикации // *Здравоохранение*. 2010. № 2. С. 56–60.
 20. Самогруева М. А., Мажитова М. В., Сергалиева М. У., Ясенявская А. Л. Фитохимическая характеристика травы *Astragalus Vulpinus* Willd и психомодулирующая активность экстракта на его основе // *Химико-фармацевтический журнал*. 2021. Т. 55, № 2. С. 40–45.

References

1. Yunusov R.I., Sokol'skiy A.F., Sangina E.G., Galkina M.A. *Doklad ob ekologicheskoy situatsii v Astrakhanskoy oblasti v 2021 g.* = *Report on the environmental situation in the Astrakhan region in 2021*. Astrakhan', 2022. [Pub. by The Service of Nature Management and Environmental Protection of the Astrakhan region]. (In Russ.)
2. Boyko O.V., Dotsenko Yu.I. Changes in the immunity of workers at an enterprise for processing gas condensate with a high content of hydrogen sulfide. *Meditina ekstremal'nykh situatsiy = Emergency Medicine*. 2021;(4):23–28. (In Russ.)
3. Esaulova T.A., Bazaeva O.V., Zyazina E.N., Zyazin S.N., Ponomareva A.A. The effect of hydrogen sulfide gas on the health of the population. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki = Modern science: current issues of theory and practice. Series: Natural and engineering sciences*. 2020;(1):225–229. (In Russ.)
4. Buret A.G., Allain T., Motta J.P., Wallace J.L. Effects of Hydrogen Sulfide on the Microbiome: From Toxicity to Therapy. *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(4–6):211–219. doi: 10.1089/ars.2021.0004
5. Sangalov Yu.A., Karchevskiy S.G., Ionov V.I. Polysulfides are the most important representatives of high-sulfur compounds polysulfides ac important representative. *Vestnik akademii nauk = Bulletin of the Academy of Sciences*. 2013;18(1):15–24. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pulfidy-vazhneyshie-predstaviteli-vysokosernistyh-soedineniy> (accessed 03.03.2023).
6. Sentyurova L.G., Galimzyanov Kh.M., Sherysheva Yu.V., Khuzhakhmetova L.K., Berlyakova E.M. Biological rhythms of the mammalian and human body. *Astra-khanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2018;13(2):54–64. (In Russ.). doi: 10.17021/2018.13.2.54.64
7. Tusupkaliev B.T., Zhumalina A.K., Tusupkaliev A.B., Zhekeeva B.A. Features of adaptation of newborns born to mothers living in an oil and gas region. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2021;63(2):90–96. (In Russ.)
8. Patent 2739256 Russian Federation C1. *Sposob profilaktiki intoksikatsii organizma zhivotnykh pri ostrom otravlenii serovodorodsoderzhashchim gazom v eksperimente = A method for preventing intoxication of the animal body during acute poisoning with hydrogen sulfide-containing gas in an experiment*. L.I. Zharkikh, E.V. Golubkina, N.N. Trizno; appl. 12.11.2019; publ. 22.12.2020. (In Russ.)
9. Golubkina E.V., Mazhitova M.V., Isyakaeva R.R., Khazova N.A. Features of the distribution and identification of plants of the genus Soleros (Salicornia) - a unique source of edible salt. *Agrarnyy nauchnyy zhurnal = Agricultural scientific journal*. 2020;(3):11–15. (In Russ.)
10. Kopytova T.V., Kotkova E.V. Oxidative modification of serum albumin of patients with vulgar psoriasis according to the results of various types of treatment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016;(5):38–42. (In Russ.)
11. Aguilera G., Colín-González A.L., Rangel-López E., Chavarría A., Santamaría A. Redox Signaling, Neuroinflammation, and Neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(18):1626–1651. doi: 10.1089/ars.2017.7099
12. Cai Y., Zhou H., Zhu Y., Sun Q., Ji Y., Xue A., Wang Y., Chen W., Yu X., Wang L., Chen H., Li C., Luo T., Deng H. Elimination of senescent cells by β -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res*. 2020;30(7):574–589. doi: 10.1038/s41422-020-0314-9.
13. Ilie O.D., Ciobica A., Riga S. et al. Mini-Review on Lipofuscin and Aging: Focusing on The Molecular Interface, The Biological Recycling Mechanism, Oxidative Stress, and The Gut-Brain Axis Functionality. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):626. doi: 10.3390/medicina56110626

14. Perveen I., Johnson B.A., Gowda V. et al. Catabolism of the Lipofuscin Cycloretinal by MsP1. *Biochemistry*. 2022;61(22):2560–2567. doi: 10.1021/acs.biochem.2c00413
15. Saul D., Kosinsky R.L., Atkinson E.J. et al. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues. *Nat Commun*. 2022;13(1):4827. doi: 10.1038/s41467-022-32552-1
16. Beck J., Horikawa I., Harris C. Cellular Senescence: Mechanisms, Morphology, and Mouse Models. *Vet Pathol*. 2020;57(6):747–757. doi: 10.1177/0300985820943841
17. Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol*. 2018;28(6):436–453. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
18. Palmer A.K., Xu M., Zhu Y. et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12950. doi: 10.1111/ace1.12950
19. Aver Zh.K., Liskovich V.A., Mandrik K.A. Peroxidation of blood plasma proteins during late gestosis in pregnant women as a symptom of endogenous intoxication. *Zdravookhraneniye = Healthcare*. 2010;(2):56–60. (In Russ.)
20. Samotrueva M.A., Mazhitova M.V., Sergalieva M.U., Yasenyavskaya A.L. Phytochemical characteristics of the herb *Astragalus Vulpinus* Willd and the psychomodulatory activity of an extract based on it. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2021;55(2):40–45. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Екатерина Валерьевна Тризно

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры патологической
физиологии, Астраханский
государственный медицинский
университет (Россия, г. Астрахань,
ул. Бакинская, 121)

E-mail: neiron-2010@mail.ru

Ekaterina V. Trizno

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the sub-
department of pathological physiology,
Astrakhan State Medical University
(121 Bakinskaya street, Astrakhan, Russia)

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / The author declares no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 05.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.06.2023

Принята к публикации / Accepted 28.08.2023

УДК 616.1

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-23

VDAC2 – новая мишень для лечения патологий сердца? (обзор литературы)

А. А. Болотская¹, В. Н. Николенко², Н. А. Ризаева³

^{1,2,3}Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

¹NastasiaBolotskaia@mail.ru, ²vn.nikolenko@yandex.ru, ³rizaevan@yandex.ru

Аннотация. Наиболее современным подходом в решении задач лечения нарушений ритма сердца является влияние на внутриклеточные механизмы регуляции гомеостаза кальция в клетке. VDAC2 (voltage-dependent anion channel 2) – каналы в наружной митохондриальной мембране, выполняющие, как показали новейшие исследования, специфическую функцию в сердце, участвуя в регуляции кальциевого гомеостаза. VDAC2 обеспечивают теттеринг митохондрий и СР (саркоплазматического ретикулума), взаимодействуют с RyR2 и являются каналом, через который проходят в межмембранное пространство ионы кальция. В статье анализируется роль VDAC2 в нормальном функционировании сердца, рассматривается механизм, благодаря которому, воздействуя на VDAC2, можно уменьшать концентрацию ионов кальция в цитозоле с целью ликвидации кальциевых спарков. Так, перспективным является направление синтеза или идентификации молекул, которые, связываясь с VDAC2, переводили бы его в состояние низкой проводимости, то есть в то, в котором он более проницаем для ионов кальция. Приводятся данные о многообещающих эффектах эфсевина – вещества, способного устранять нарушения ритма сердца благодаря уменьшению концентрации ионов кальция в цитоплазме. Кроме того, представлены возможные нежелательные последствия, вызванные большим притоком ионов кальция в митохондрии, среди которых – ингибирование пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы, пермеабиллизация наружной и внутренней митохондриальных мембран и, как итог, смерть клетки.

Ключевые слова: VDAC2, кальциевый гомеостаз, эфсевин, ионы кальция, митохондриальные мембраны

Для цитирования: Болотская А. А., Николенко В. Н., Ризаева Н. А. VDAC2 – новая мишень для лечения патологий сердца? (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 231–245. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-23

Is VDAC2 a new target for the treatment of cardiac pathologies? (literature review)

A.A. Bolotskaya¹, V.N. Nikolenko², N.A. Rizaeva³

^{1,2,3}Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹NastasiaBolotskaia@mail.ru, ²vn.nikolenko@yandex.ru, ³rizaevan@yandex.ru

Abstract. The most modern approach to solve the problems of treating cardiac arrhythmias is to influence the intracellular mechanisms of regulation of calcium homeostasis in the cell. VDAC2 (voltage-dependent anion channel 2) are channels in the outer mitochondrial membrane, which, as the latest studies have shown, perform a specific function in the heart, participating in the regulation of calcium homeostasis. VDAC2 provide mitochondrial and SR (sarcoplasmic reticulum) tethering, interact with RyR2, and are a channel through which calcium ions pass into the intermembrane space. The article analyzes the role of VDAC2 in the normal functioning of the heart, discusses the mechanism by which, by acting on VDAC2, it is possible to reduce the concentration of calcium ions in the cytosol in order to eliminate calcium sparks. Thus, promising is the direction of synthesis or identification of molecules that, by binding to VDAC2, would transfer it to a state of low conductivity, that is, to one in which it is more permeable to calcium ions. Data are presented on the promising effects of efsevin, a substance capable of eliminating heart rhythm disturbances due to a decrease in the concentration of calcium ions in the cytoplasm. In addition, possible undesirable consequences caused by a large influx of calcium ions into mitochondria are presented, including inhibition of pyruvate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, and α -ketoglutarate dehydrogenase, permeabilization of the outer and inner mitochondrial membranes, and, as a result, cell death.

Keywords: VDAC2, calcium homeostasis, efsevin, calcium ions, mitochondrial membranes

For citation: Bolotskaya A.A., Nikolenko V.N., Rizaeva N.A. Is VDAC2 a new target for the treatment of cardiac pathologies? (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):231–245. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-23

Введение

Ca^{2+} является важнейшим внутриклеточным мессенджером в сердце [1]. Сигналы Ca^{2+} регулируют процессы сокращения и расслабления кардиомиоцитов, обеспечивают регуляцию экспрессии генов, клеточного роста и клеточной смерти [2]. Нарушения гомеостаза кальция в кардиомиоцитах лежат в основе патогенеза многих заболеваний, в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, в основе врожденного синдрома удлиненного интервала QT, идиопатической фибрилляции желудочков, фибрилляции предсердий, гипертонической кардиомиопатии, сердечной недостаточности и др. [3].

Гомеостаз кальция обеспечивается многими клеточными структурами, включая реанодиновые рецепторы (RyR2), Ca^{2+} -АТФаза сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCa, sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (NCX1), Ca^{2+} каналы L-типа [4, 5], а также митохондриальные каналы и структуры, обеспечивающие теттеринг митохондрий и саркоплазматического ретикулума (CP). Такое большое количество структур, обеспечивающих правильное внутриклеточное распределение кальция, оправдывается разными, быстро меняющимися потребностями кардиомиоцитов в ионах кальция. Возможно, именно благодаря такой обширной регуляции даже при наследственных мутациях в ионных каналах сократительная функция сердца не меняется радикально, а отклонения проявляются в виде эпизодов неправильного ритма [5]. Однако при определенных условиях, таких как оксидативный стресс, функциональные изменения в белках, влияющие на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , усугубляют проблему нарушения ритма.

В этой связи совершенно справедливо возникла мысль о целесообразности применения препаратов, механизм которых основывался бы на изменении концентрации кальция внутри кардиомиоцита. Fleckenstein A. в 1983 г. описал блокаторы кальциевых каналов, как перспективный метод лечения [6]. С тех пор рассмотрено несколько классов антагонистов кальциевых каналов (например, бензотиазепины, фенилалкиламины и дигидропиридины), которые в настоящее время успешно применяются для лечения заболеваний сердца. Блокаторы Ca^{2+} каналов способны уменьшать автоматизм эктопических очагов в сердце и находят все большее применение при многих аритмиях. Например, блокаторы Ca^{2+} каналов Т-типа и блокаторы LTCC обладают эффективностью при лечении фибрилляции предсердий (ФП) и могут предотвращать ремоделирование миокарда [7–9].

Наиболее современным подходом в решении задач лечения нарушений ритма сердца является влияние на внутриклеточные механизмы регуляции гомеостаза кальция. Так, например, молекула K201 способна стабилизировать RyR2 на моделях катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [10], а также оказывает антиаритмическое действие на моделях с фибрилляцией предсердий. S107 (также блокатор RyR2, но более специфичный) наряду с такой же способностью восстанавливать нормальный ритм при КПЖТ снижает утечку ионов кальция из CP во время диастолы [11].

Существует четыре ключевых микродомена Ca^{2+} : диадическая «расщелина», ядро, саркоплазматический ретикулум и митохондрии [2]. Одним из возможных методов воздействия на внутриклеточные механизмы регуляции концентрации ионов кальция является воздействие на митохондриальные каналы с целью увеличения их селективности по отношению к катионам (в том числе ионам кальция). В данной статье мы остановимся на новейшем подходе – влиянии на митохондриальный канал VDAC2 в кардиомиоцитах.

VDAC2 – неотъемлемая часть митохондрий кардиомиоцитов

Митохондрии имеют несколько транспортеров ионов кальция, в частности MCU (находится во внутренней митохондриальной мембране и считается основным) и VDAC (встроен во внешнюю митохондриальную мембрану). У млекопитающих существуют три изоформы VDAC – VDAC1, VDAC2 и VDAC3, которые кодируются отдельными генами. Каждой изоформе VDAC присуща уникальная роль в физиологии органов [12]. В целом VDAC1 и VDAC2 демонстрируют более высокие уровни экспрессии (~90 %), чем VDAC3 (~10 %). Из трех изоформ только нокаут по VDAC2 у эмбрионов является летальным для них (согласно ранним исследованиям) [13] либо приводит к нарушению развития новорожденных мышей (согласно недавнему исследованию) [14].

Еще в 2001 г. сообщалось, что VDAC, встроенный в липосому, обладает высокой проницаемостью для ионов кальция, имеет сайты связывания Ca^{2+} и участвует в регуляции MPTP (пора, открытие которой вызывает неспецифическую проницаемость митохондриальной мембраны) [15]. Все три изоформы VDAC различаются степенью проницаемости для ионов кальция. Так, VDAC1 является менее избирательным по отношению к Ca^{2+} среди трех изоформ, а VDAC3, наоборот, более избирательным [16]. С этой точки зрения можно было бы рассматривать VDAC3 как потенциальную мишень при

нарушениях регуляции гомеостаза кальция в кардиомиоцитах, но эта форма не является специфической для сердца. Напротив, VDAC2 экспрессируется в сердце и выполняет в нем важнейшие функции.

Триггерами для аритмии, возникающей из-за дисбалансированного клеточного гомеостаза Ca^{2+} , являются внутриклеточные волны Ca^{2+} во время диастолы, которые появляются из-за увеличения утечки из саркоплазматического ретикула Ca^{2+} через RyR2 [17]. CP, один из микродоменов кальция в сердце [18], тесно связан с митохондриями. Нарушение функционирования митохондрий способствует появлению кальциевых спарков, что приводит к различным нарушениям ритма [19]. Поступление Ca^{2+} в матрикс митохондрий – это процесс, который по сути исчерпывает митохондриальный потенциал, конкурирует с генерацией АТФ, а это требует точной регуляции [20]. Хотя непосредственно в матрикс митохондрий кальций и попадает через MCU, необходимо учитывать, что MCU имеет достаточно низкое сродство с ионами кальция. Это требует высокой концентрации ионов рядом с MCU, что обеспечивается тесной связью между митохондриями и CP [21]. Таким образом, поглощение митохондриями Ca^{2+} наиболее вероятно происходит вблизи доменов кальция, его высвобождающих, в частности, таких как CP [20]. Поэтому особое внимание уделяется таким структурам, как МАМ (митохондриально-ассоциированные мембраны) [22]. Через МАМ Ca^{2+} передается непосредственно из CP в митохондрии и контролирует их ключевые функции, такие как апоптоз и выработка энергии [23]. Это локальное и быстрое поглощение митохондриального Ca^{2+} может предотвратить чрезмерное увеличение цитозольного Ca^{2+} и контролировать локальное появление сигналов Ca^{2+} [24].

VDAC2 является одной из структур, обеспечивающих теттеринг митохондрий и CP, взаимодействуя с RyR2 и являясь каналом, через который проходят в межмембранное пространство ионы кальция. С. К. Min и соавторы выполнили скрининг для поиска структур, взаимодействующих с RyR2 и обеспечивающих транспорт Ca^{2+} от CP к митохондриям в сердце [25]. Была выявлена роль VDAC2 в качестве взаимодействующего с RyR2 белка (показано, что два белка колокализуются). Отметим, что эта функция не присуща ни одному другому типу канала [25]. Таким образом, VDAC2- RyR2 -взаимодействие участвует в создании субклеточной архитектуры кардиомиоцитов, обеспечивая высокую локальную концентрацию Ca^{2+} , что необходимо для преодоления низкой аффинности MCU к ионам Ca [26].

Принципиальность нормального функционирования VDAC2 в качестве структуры, необходимой для поглощения кальция митохондриями кардиомиоцитов, показана в нескольких экспериментах. К. Р. Subedi и соавторы описали усиление интенсивности кальциевых спарков в нокаутированных по VDAC2 кардиомиоцитах линии HL-1 [27]. Инъекция РНК VDAC2 в эмбрионы рыбок Данио (с мутантной изоформой $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) восстанавливала согласованные сокращения [28]. В недавнем исследовании S. Shankar Thirupura и соавторов было продемонстрировано, что делеция VDAC2 в кардиомиоцитах желудочков сердца приводит к повышенной постнатальной смертности наряду с серьезными нарушениями структуры и функции сердца, вызывая дилатационную кардиомиопатию, хроническую сердечную недостаточность

(ХСН). Также инъекция VDAC2 частично изменяла фенотип, убирая часть проявления ХСН [29]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые бы раскрывали VDAC2 в качестве точки воздействия для лечения ХСН.

Таким образом, VDAC2 имеет ключевое значение для клеточного гомеостаза кальция и нормального функционирования сердца, что делает его многообещающей терапевтической мишенью для лечения нарушений ритма сердца, ХСН.

Изменение проводимости канала как способ снижения перегрузки кардиомиоцитов кальцием

VDAC представляют собой поры диаметром приблизительно 18–20Å, тем не менее, несмотря на такой большой диаметр, канал может претерпевать конформационные изменения, которые значительно влияют на проводимость канала и ионную селективность. Когда VDAC вводится в искусственный липидный бислой, канал находится в состоянии высокой проводимости при мембранном потенциале равном 0mV. Такое состояние также называют открытым состоянием. После постепенной поляризации мембраны канал начинает стробировать примерно при 30mV между этим состоянием с высокой проводимостью и состоянием низкой проводимости, которое также называют закрытым состоянием (рис. 1). В закрытом состоянии проводимость канала снижается примерно до 50 % [30–33]. Исследование с использованием CaCl_2 показало, что канал проницаем для Ca^{2+} . Интересно, что ионная селективность канала изменяется при его стробировании от более высокой анионной селективности (в состоянии высокой проводимости) до более низкой анионной селективности (в состоянии низкой проводимости) и, таким образом, более высокой проводимости для Ca^{2+} [15, 34–36].

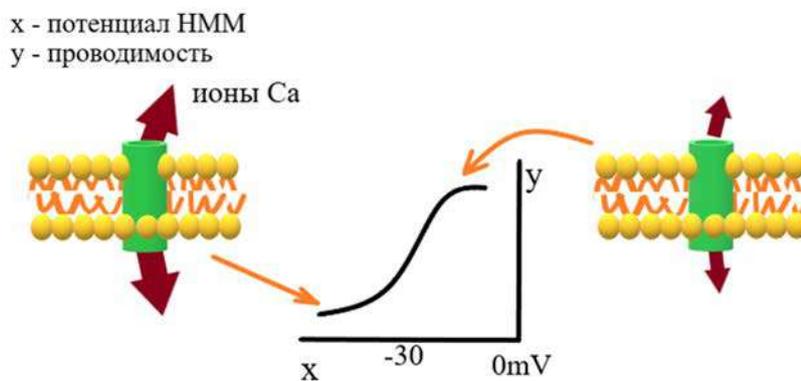


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая переход VDAC из катион-неселективного состояния в катион-селективное

Перспективным является направление синтеза или идентификации молекул, которые, связываясь с VDAC2, переводили бы его в состояние низкой проводимости, т.е. в то, в котором он более проницаем для ионов кальция. Таким оказался эфсевин – соединение сложного эфира дигидропирролкарбоновой кислоты, способное восстанавливать ритмические сокращения кардио-

миоцитов [28]. Сайт связывания с эфсепином расположен между внутренней стенкой канала и α -спиралью [37], связывание с эфсепином способствует переходу канала в закрытое состояние. Причем согласно последним исследованиям ключевым является присутствие глутамата в положении 73 VDAC2 [38].

Наиболее наглядно эффекты эфсепина продемонстрированы на рыбках Данио, мутантных по гену, кодирующему Na/Ca-обменник, и соответственно характеризующиеся перегрузкой кардиомиоцитов кальцием. Показана способность эфсепина восстанавливать ритмичное сокращение кардиомиоцитов при данных нарушениях внутриклеточных механизмов регуляции гомеостаза кальция. Нарушение нормальной внутриклеточной обработки Ca^{2+} путем имитации перегрузки кардиомиоцитов Ca^{2+} в культуре mESC-CMs также могло быть устранено эфсепином [28]. Многообещающим является эффект эфсепина на моделях катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Он подавлял повышение концентрации кальция в диастоле, беспорядочные диастолические события Ca^{2+} как на модели мышеч с КПЖТ. Такой же эффект достигнут и на плюрипотентных стволовых клетках (iPSC) кардиомиоцитах от КПЖТ-пациента [39]. Схема, иллюстрирующая действие эфсепина, представлена на рис. 2. RyR2 взаимодействует с VDAC2, тем самым создается высокая локальная концентрация, что необходимо для преодоления низкой аффинности MCU к кальцию. VDAC2, связанный с эфсепином, проводит больше ионов, так как эфсепин перевел канал в катион-селективное состояние (низкой проводимости). Так, эфсепин снижает цитозольную нагрузку кальцием и уменьшает вероятность возникновения спонтанных кальциевых спарков.

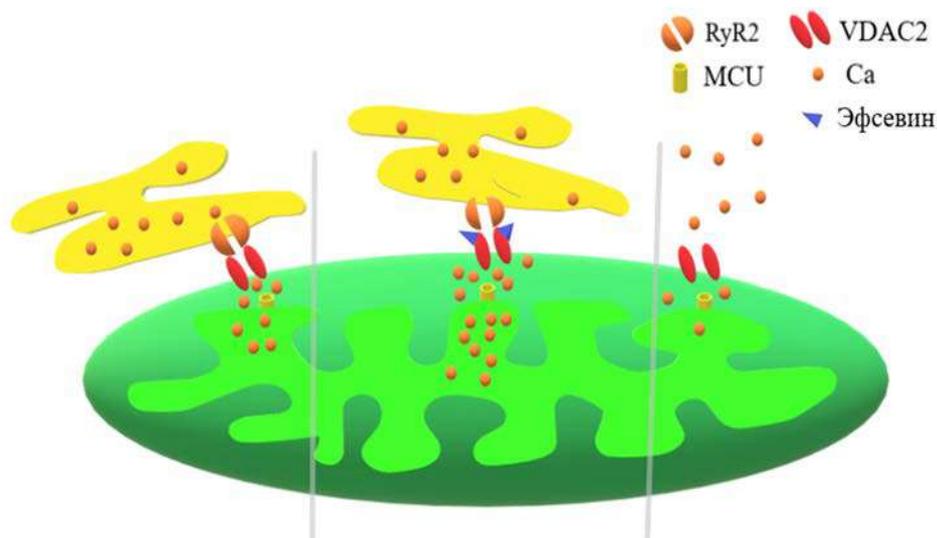


Рис. 2. Поток ионов кальция в митохондрии из СР и действие эфсепина

Обратная сторона повышения концентрации ионов кальция в митохондриях

Несмотря на поразительные эффекты эфсепина, мы обязаны учитывать то, к каким последствиям может привести бесконтрольное увеличение концентрации кальция в митохондриях.

Необходимость поглощения кальция митохондриями обоснована тем, что ионы активируют дегидрогеназы цикла Кребса, тем самым увеличивая количество синтезированных молекул АТФ одновременно с увеличением потребностей миокарда в энергии [40–42]. Однако чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} ингибирует пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы и стимулирует производство активных форм кислорода (АФК) [43]. Кроме того, существует еще огромное количество потенциальных кальциевых мишеней. Например, F1F0АТФ-аза может быть активирована ионами кальция [44]. Однако при значительном притоке ионов кальция в митохондрии ионы кальция заменяют ионы магния в F1F0-АТФ-азе. Кальций-активируемая F1F0-АТФ-аза не синтезирует АТФ (в отличие от магний-активируемой), а напротив, АТФ гидролизует. Кроме того, кальций-активированная АТФаза формирует поры в митохондриальной мембране [45, 46]. Это приводит к нарушению целостности внутренней митохондриальной мембраны и запускает каскад смерти клетки [47, 48].

Необходимо учитывать, что VDAC-каналы могут воздействовать на MPTP (Mitochondrial Permeability Transition Pore) [49–51]. Сам неконтролируемый приток ионов кальция через VDAC может вызывать открытие митохондриальных пор [23], индуцируя апоптоз [52, 53], и выход проапоптотических факторов в цитоплазму [54]. Однако такая перегрузка ионами в основном происходит лишь при действии повреждающих факторов на ДНК. В этом случае образуются уникальные CP-митохондриальные контакты и облегчается перенос Ca^{2+} из CP в митохондрии [54, 55].

Заключение

Продемонстрирована роль VDAC2 как участника внутриклеточного механизма регуляции кальциевого гомеостаза. Целесообразно рассматривать VDAC2 как мишень при лечении патологий сердца, связанных с неправильной регуляцией внутриклеточного поддержания гомеостаза кальция. Среди веществ, способных влиять на проводимость канала, на данный момент идентифицирован эфсевин. Эфсевин способен устранять беспорядочные сокращения кардиомиоцитов на моделях клеток с перегрузками кальцием из-за дефектного Na/Ca-обменника, а также на моделях КПЖТ. Обнадеживающим является тот факт, что потенциал действия iPSC кардиомиоцитов человека под действием эфсевина не изменялся. Однако необходимо осторожно подходить к изменению проводимости VDAC2 из-за его способности приводить к пермеабилзации НММ. Настороженность вызывает и сам неконтролируемый приток ионов кальция в кардиомиоциты. Кроме того, каналы всех трех типов довольно широко представлены во всех тканях человека [56], а последствия взаимодействия эфсевина с ними пока не исследовались. Так или иначе, стратегия, основанная на быстром митохондриальном захвате ионов кальция является многообещающей в лечении нарушений ритма сердца.

Список литературы

1. Hong T., Shaw R. M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function // *Physiological Reviews*. 2017. Vol. 97. P. 227–252. doi: 10.1152/physrev.00037.2015
2. Aronsen J. M., Louch W. E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016. Vol. 50. P. 65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079

3. Landstrom A. P., Dobrev D., Wehrens X. H. T. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias // *Circulation Research*. 2017. Vol. 120. P. 1969–1993. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083
4. Hamilton S., Veress R., Belevych A., Terentyev D. The role of calcium homeostasis remodeling in inherited cardiac arrhythmia syndromes // *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2021. Vol. 473. P. 377–387. doi: 10.1007/S00424-020-02505-Y
5. Eisner D. A., Caldwell J. L., Kistamás K., Trafford A. W. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart // *Circulation research*. 2017. Vol. 121. P. 181–195. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230
6. History of calcium antagonists – PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6339106/> (дата обращения: 7.11.2021).
7. Ohashi N., Mitamura H., Ogawa S. Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodelling during atrial fibrillation // *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 21–30. doi: 10.2165/00003495-200969010-00002
8. Fareh S., Bénardeau A., Nattel S. Differential efficacy of L- and T-type calcium channel blockers in preventing tachycardia-induced atrial remodeling in dogs // *Cardiovascular research*. 2001. Vol. 49. P. 762–770. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00288-1
9. Rosso R., Kalman J. M., Rogowski O. [et al.]. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Heart rhythm*. 2007. Vol. 4. P. 1149–1154. doi: 10.1016/J.HRTHM.2007.05.017
10. Wehrens X. H. T., Lehnart S. E., Reiken S. R. [et al.]. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2 // *Science (New York, N.Y.)*. 2004. Vol. 304. P. 292–296. doi: 10.1126/SCIENCE.1094301
11. Shan J., Xie W., Betzenhauser M. [et al.]. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation research*. 2012. Vol. 111. P. 708–717. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342
12. Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research*. 2016. Vol. 1863 (10). P. 2503–2514. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
13. Cheng E. H. Y. VDAC2 Inhibits BAK Activation and Mitochondrial Apoptosis // *Science*. 2003. Vol. 301. P. 513–517. doi: 10.1126/science.1083995
14. Chin H. S., Li M. X., Tan I. K. L. [et al.]. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. P. 4976. doi: 10.1038/s41467-018-07309-4
15. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: A possible regulatory mechanism in mitochondrial function // *Biochemical Journal*. 2001. Vol. 358. P. 147–155. doi: 10.1042/0264-6021:3580147
16. Rosencrans W. M., Aguilera V. M., Rostovtseva T. K., Bezrukov S. M. α -Synuclein emerges as a potent regulator of VDAC-facilitated calcium transport // *Cell calcium*. 2021. Vol. 95. doi: 10.1016/J.CECA.2021.102355
17. Paavola J., Viitasalo M., Laitinen-Forsblom P. J. [et al.]. Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca²⁺ waves // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28 (9). P. 1135–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehl543
18. Aronsen J. M., Louch W. E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca²⁺ dynamics: clinical perspectives // *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2016. Vol. 50. P. 65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079
19. Santulli G., Xie W., Reiken S. R., Marks A. R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

- United States of America. 2015. Vol. 112 (36). P. 11389–11394. doi: 10.1073/pnas.1513047112
20. Giorgi C., Marchi S., Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium // *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2018. Vol. 19. P. 713–730. doi: 10.1038/S41580-018-0052-8
 21. Eisner V., Csordás G., Hajnóczky G. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle - pivotal roles in Ca²⁺ and reactive oxygen species signaling // *Journal of cell science*. 2013. Vol. 126. P. 2965–2978. doi: 10.1242/JCS.093609
 22. Gao P., Yan Z., Zhu Z. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes in Cardiovascular Diseases // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. Vol. 8. P. 1309. doi: 10.3389/FCELL.2020.604240/BIBTEX
 23. Giorgio V., Guo L., Bassot C., Petronilli V., Bernardi P. Calcium and regulation of the mitochondrial permeability transition // *Cell calcium*. 2018. Vol. 70. P. 56–63. doi: 10.1016/J.CECA.2017.05.004
 24. Laude A. J., Simpson A. W. M. Compartmentalized signalling: Ca²⁺ compartments, microdomains and the many facets of Ca²⁺ signalling // *The FEBS journal*. 2009. Vol. 276. P. 1800–1816. doi: 10.1111/J.1742-4658.2009.06927.X
 25. Min C. K., Yeom D. R., Lee K. E. [et al.]. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca²⁺ transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart // *Biochemical Journal*. 2012. Vol. 447 (3). P. 371–379. doi: 10.1042/BJ20120705
 26. Dorn G. W., Scorrano L. Two close, too close: Sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate // *Circulation Research*. 2010. Vol. 107 (6). P. 689–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
 27. Subedi K. P., Kim J. C., Kang M., Son M. J., Kim Y. S., Woo S. H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca²⁺ sparks, but not action potential-induced Ca²⁺ signaling in cardiac myocytes // *Cell Calcium*. 2011. Vol. 49 (2). P. 136–143. doi: 10.1016/j.ceca.2010.12.004
 28. Shimizu H., Schredelseker J., Huang J. [et al.]. Mitochondrial Ca²⁺ uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity // *eLife*. 2015. doi:10.7554/eLife.04801
 29. Shankar T. S., Ramadurai D. K. A., Steinhorst K. [et al.]. Cardiac-specific deletion of voltage dependent anion channel 2 leads to dilated cardiomyopathy by altering calcium homeostasis // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. P. 4583. doi: 10.1038/s41467-021-24869-0
 30. Colombini M. Voltage gating in the mitochondrial channel, VDAC // *The Journal of membrane biology*. 1989. Vol. 111. P. 103–111. doi: 10.1007/BF01871775
 31. Menzel V. A., Cassará M. C., Benz R. [et al.]. Molecular and functional characterization of VDAC2 purified from mammal spermatozoa // *Bioscience Reports*. 2009. Vol. 29 (6). P. 351–362. doi: 10.1042/BSR20080123
 32. Mertins B., Psakis G., Grosse W. [et al.]. Flexibility of the N-Terminal mVDAC1 Segment Controls the Channel's Gating Behavior // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7 (10). P. e47938. doi: 10.1371/journal.pone.0047938
 33. Guardiani C., Magri A., Karachitos A. [et al.]. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae* // *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2018. Vol. 1859 (4). P. 270–279. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.01.008
 34. Tan W., Colombini M. VDAC closure increases calcium ion flux // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2007. Vol. 1768 (10). P. 2510–2515. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.06.002
 35. Zachariae U., Schneider R., Briones R. [et al.]. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel // *Structure*. 2012. Vol. 20 (9). P. 1540–1549. doi: 10.1016/j.str.2012.06.015

36. Pavlov E., Grigoriev S. M., Dejean L. M., Zweihorn C. L., Mannella C. A., Kinnally K. W. The mitochondrial channel VDAC has a cation-selective open state // *Biochimica et biophysica acta*. 2005. Vol. 1710. P. 96–102. doi: 10.1016/J.BBABIO.2005.09.006
37. Wilting F., Kopp R., Gurnev P. A. [et al.]. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake // *British Journal of Pharmacology*. 2020. Vol. 177 (13). P. 2947–2958. doi: 10.1111/bph.15022
38. Shimizu H., Huber S., Langenbacher A. D. [et al.]. Glutamate 73 Promotes Antiarrhythmic Effects of Voltage-Dependent Anion Channel Through Regulation of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake // *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. P. 1284. doi: 10.3389/FPHYS.2021.724828/BIBTEX
39. Schweitzer M. K., Wilting F., Sedej S. [et al.]. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca²⁺ Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models // *JACC: Basic to Translational Science*. 2017. Vol. 2 (6). P. 737–747. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.06.008
40. Brandes R., Bers D. M. Increased work in cardiac trabeculae causes decreased mitochondrial NADH fluorescence followed by slow recovery // *Biophysical journal*. 1996. Vol. 71. P. 1024–1035. doi: 10.1016/S0006-3495(96)79303-7
41. Brandes R., Bers D. M. Intracellular Ca²⁺ increases the mitochondrial NADH concentration during elevated work in intact cardiac muscle // *Circulation research*. 1997. Vol. 80. P. 82–87. doi: 10.1161/01.RES.80.1.82
42. Brandes R., Bers D. M. Simultaneous measurements of mitochondrial NADH and Ca(2+) during increased work in intact rat heart trabeculae // *Biophysical journal*. 2002. Vol. 83. P. 587–604. doi: 10.1016/S0006-3495(02)75194-1
43. Bertero E., Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria // *Circulation research*. 2018. Vol. 122. P. 1460–1478. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310082
44. Yamada E. W., Huzel N. J. Calcium-binding ATPase inhibitor protein of bovine heart mitochondria. Role in ATP synthesis and effect of Ca²⁺ // *Biochemistry*. 1989. Vol. 28. P. 9714–9718. doi: 10.1021/BI00451A026
45. Kinnally K. W., Antonsson B. A tale of two mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis // *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2007. Vol. 12. P. 857–868. doi: 10.1007/S10495-007-0722-Z
46. Szabo I., Bernardi P., Zoratti M. Modulation of the mitochondrial megachannel by divalent cations and protons // *The Journal of biological chemistry*. 1992. Vol. 267. P. 2940–2946. doi: 10.1016/s0021-9258(19)50677-9
47. Izzo V., Bravo-San Pedro J. M., Sica V., Kroemer G., Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition: New Findings and Persisting Uncertainties // *Trends in cell biology*. 2016. Vol. 26. P. 655–667. doi: 10.1016/J.TCB.2016.04.006
48. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis // *Cell calcium*. 2011. Vol. 50. P. 222–233. doi: 10.1016/J.CECA.2011.04.007
49. Crompton M., Virji S., Ward J. M. Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore // *European journal of biochemistry*. 1998. Vol. 258. P. 729–735. doi: 10.1046/J.1432-1327.1998.2580729.X
50. Szabó I., Pinto V. De, Zoratti M. The mitochondrial permeability transition pore may comprise VDAC molecules. II. The electrophysiological properties of VDAC are compatible with those of the mitochondrial megachannel // *FEBS letters*. 1993. Vol. 330. P. 206–210. doi: 10.1016/0014-5793(93)80274-X
51. Mcenery M. W., Snowman A. M., Trifiletti R. R., Snyder S. H. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion chan-

- nel and the adenine nucleotide carrier // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992. Vol. 89. P. 3170–3174. doi: 10.1073/PNAS.89.8.3170
52. Del Re D. P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R. N. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease // *Physiological reviews*. 2019. Vol. 99. P. 1765–1817. doi: 10.1152/PHYSREV.00022.2018
 53. Rasola A., Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis // *Apoptosis* 2007. Vol. 12 (5). P. 815–833. doi: 10.1007/s10495-007-0723-y
 54. Bock F. J., Tait S. W. G. p53 REEPs to sow ER–mitochondrial contacts // *Cell Research*. 2018. Vol. 28 (9). P. 877–878. doi: 10.1038/s41422-018-0073-z
 55. Zheng P., Chen Q., Tian X. [et al.]. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling // *Cell Research*. 2018. Vol. 28 (8). P. 833–854. doi: 10.1038/s41422-018-0065-z
 56. Zinghirino F., Pappalardo X. G., Messina A., Nicosia G., De Pinto V., Guarino F. VDAC Genes Expression and Regulation in Mammals // *Frontiers in physiology*. 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/FPHYS.2021.708695

References

1. Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiological Reviews*. 2017; 97:227–252. doi: 10.1152/physrev.00037.2015
2. Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca²⁺ dynamics: clinical perspectives. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016;50:65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079
3. Landstrom A.P., Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circulation Research*. 2017;120:1969–1993. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083
4. Hamilton S., Veress R., Belevych A., Terentyev D. The role of calcium homeostasis remodeling in inherited cardiac arrhythmia syndromes. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2021; 473:377–387. doi: 10.1007/S00424-020-02505-Y
5. Eisner D.A., Caldwell J.L., Kistamás K., Trafford A.W. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circulation research*. 2017;121:181–195. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230
6. *History of calcium antagonists – PubMed*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6339106/> (accessed 7.11.2021).
7. Ohashi N., Mitamura H., Ogawa S. Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodelling during atrial fibrillation. *Drugs*. 2009;69:21–30. doi: 10.2165/00003495-200969010-00002
8. Fareh S., Bénardeau A., Nattel S. Differential efficacy of L- and T-type calcium channel blockers in preventing tachycardia-induced atrial remodeling in dogs. *Cardiovascular research*. 2001;49:762–770. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00288-1
9. Rosso R., Kalman J.M., Rogowski O. et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart rhythm*. 2007;4:1149–1154. doi: 10.1016/J.HRTHM.2007.05.017
10. Wehrens X.H.T., Lehnart S.E., Reiken S.R. et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science (New York, N.Y.)*. 2004;304:292–296. doi: 10.1126/SCIENCE.1094301
11. Shan J., Xie W., Betzenhauser M. et al. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation research*. 2012;111:708–717. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342

12. Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research*. 2016;1863(10):2503–2514. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
13. Cheng E.H.Y. VDAC2 Inhibits BAK Activation and Mitochondrial Apoptosis. *Science*. 2003;301:513–517. doi: 10.1126/science.1083995
14. Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L. et al. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nature Communications*. 2018;9:4976. doi: 10.1038/s41467-018-07309-4
15. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: A possible regulatory mechanism in mitochondrial function. *Biochemical Journal*. 2001;358:147–155. doi: 10.1042/0264-6021:3580147
16. Rosencrans W.M., Aguilera V.M., Rostovtseva T.K., Bezrukov S.M. α -Synuclein emerges as a potent regulator of VDAC-facilitated calcium transport. *Cell calcium*. 2021;95. doi: 10.1016/J.CECA.2021.102355
17. Paavola J., Viitasalo M., Laitinen-Forsblom P.J. et al. Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca^{2+} waves. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1135–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehl543
18. Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2016;50:65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079
19. Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(36):11389–11394. doi: 10.1073/pnas.1513047112
20. Giorgi C., Marchi S., Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2018;19:713–730. doi: 10.1038/S41580-018-0052-8
21. Eisner V., Csordás G., Hajnóczky G. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle - pivotal roles in Ca^{2+} and reactive oxygen species signaling. *Journal of cell science*. 2013;126:2965–2978. doi: 10.1242/JCS.093609
22. Gao P., Yan Z., Zhu Z. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:1309. doi: 10.3389/FCELL.2020.604240/BIBTEX
23. Giorgio V., Guo L., Bassot C., Petronilli V., Bernardi P. Calcium and regulation of the mitochondrial permeability transition. *Cell calcium*. 2018;70:56–63. doi: 10.1016/J.CECA.2017.05.004
24. Laude A.J., Simpson A.W.M. Compartmentalized signalling: Ca^{2+} compartments, microdomains and the many facets of Ca^{2+} signaling. *The FEBS journal*. 2009;276:1800–1816. doi: 10.1111/J.1742-4658.2009.06927.X
25. Min C.K., Yeom D.R., Lee K.E. et al. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca^{2+} transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart. *Biochemical Journal*. 2012;447(3):371–379. doi: 10.1042/BJ20120705
26. Dorn G.W., Scorrano L. Two close, too close: Sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate. *Circulation Research*. 2010;107(6):689–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
27. Subedi K.P., Kim J.C., Kang M., Son M.J., Kim Y.S., Woo S.H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca^{2+} sparks, but not action potential-induced Ca^{2+} signaling in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2011;49(2):136–143. doi: 10.1016/j.ceca.2010.12.004

28. Shimizu H., Schredelseker J., Huang J. et al. Mitochondrial Ca²⁺ uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity. *eLife*. 2015. doi:10.7554/eLife.04801
29. Shankar T.S., Ramadurai D.K.A., Steinhorst K. et al. Cardiac-specific deletion of voltage dependent anion channel 2 leads to dilated cardiomyopathy by altering calcium homeostasis. *Nature Communications*. 2021;12:4583. doi: 10.1038/s41467-021-24869-0
30. Colombini M. Voltage gating in the mitochondrial channel, VDAC. *The Journal of membrane biology*. 1989;111:103–111. doi: 10.1007/BF01871775
31. Menzel V.A., Cassarà M.C., Benz R. et al. Molecular and functional characterization of VDAC2 purified from mammal spermatozoa. *Bioscience Reports*. 2009;29(6):351–362. doi: 10.1042/BSR20080123
32. Mertins B., Psakis G., Grosse W. et al. Flexibility of the N-Terminal mVDAC1 Segment Controls the Channel's Gating Behavior. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e47938. doi: 10.1371/journal.pone.0047938
33. Guardiani C., Magri A., Karachitos A. et al. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics*. 2018;1859(4):270–279. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.01.008
34. Tan W., Colombini M. VDAC closure increases calcium ion flux. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2007;1768(10):2510–2515. doi: 10.1016/j.bbame.2007.06.002
35. Zachariae U., Schneider R., Briones R. et al. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel. *Structure*. 2012;20(9):1540–1549. doi: 10.1016/j.str.2012.06.015
36. Pavlov E., Grigoriev S.M., Dejean L.M., Zweihorn C.L., Mannella C.A., Kinnally K.W. The mitochondrial channel VDAC has a cation-selective open state. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1710:96–102. doi: 10.1016/J.BBABIO.2005.09.006
37. Wilting F., Kopp R., Gurnev P.A. et al. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(13):2947–2958. doi: 10.1111/bph.15022
38. Shimizu H., Huber S., Langenbacher A.D. et al. Glutamate 73 Promotes Antiarrhythmic Effects of Voltage-Dependent Anion Channel Through Regulation of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:1284. doi: 10.3389/FPHYS.2021.724828/BIBTEX
39. Schweitzer M.K., Wilting F., Sedej S. et al. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca²⁺ Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(6):737–747. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.06.008
40. Brandes R., Bers D.M. Increased work in cardiac trabeculae causes decreased mitochondrial NADH fluorescence followed by slow recovery. *Biophysical journal*. 1996;71:1024–1035. doi: 10.1016/S0006-3495(96)79303-7
41. Brandes R., Bers D.M. Intracellular Ca²⁺ increases the mitochondrial NADH concentration during elevated work in intact cardiac muscle. *Circulation research*. 1997;80:82–87. doi: 10.1161/01.RES.80.1.82
42. Brandes R., Bers D.M. Simultaneous measurements of mitochondrial NADH and Ca(2+) during increased work in intact rat heart trabeculae. *Biophysical journal*. 2002;83:587–604. doi: 10.1016/S0006-3495(02)75194-1
43. Bertero E., Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria. *Circulation research*. 2018;122:1460–1478. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310082
44. Yamada E.W., Huzel N.J. Calcium-binding ATPase inhibitor protein of bovine heart mitochondria. Role in ATP synthesis and effect of Ca²⁺. *Biochemistry*. 1989;28:9714–9718. doi: 10.1021/BI00451A026

45. Kinnally K.W., Antonsson B. A tale of two mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2007;12:857–868. doi: 10.1007/S10495-007-0722-Z
46. Szabo I., Bernardi P., Zoratti M. Modulation of the mitochondrial megachannel by divalent cations and protons. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267:2940–2946. doi: 10.1016/s0021-9258(19)50677-9
47. Izzo V., Bravo-San Pedro J.M., Sica V., Kroemer G., Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition: New Findings and Persisting Uncertainties. *Trends in cell biology*. 2016;26:655–667. doi: 10.1016/J.TCB.2016.04.006
48. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell calcium*. 2011;50:222–233. doi: 10.1016/J.CECA.2011.04.007
49. Crompton M., Virji S., Ward J.M. Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore. *European journal of biochemistry*. 1998;258:729–735. doi: 10.1046/J.1432-1327.1998.2580729.X
50. Szabó I., Pinto V.De, Zoratti M. The mitochondrial permeability transition pore may comprise VDAC molecules. II. The electrophysiological properties of VDAC are compatible with those of the mitochondrial megachannel. *FEBS letters*. 1993;330:206–210. doi: 10.1016/0014-5793(93)80274-X
51. Mcenery M.W., Snowman A.M., Trifiletti R.R., Snyder S.H. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide carrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89:3170–3174. doi: 10.1073/PNAS.89.8.3170
52. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiological reviews*. 2019;99:1765–1817. doi: 10.1152/PHYSREV.00022.2018
53. Rasola A., Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis. *Apoptosis*. 2007;12(5):815–833. doi: 10.1007/s10495-007-0723-y
54. Bock F.J., Tait S.W.G. p53 REEPs to sow ER-mitochondrial contacts. *Cell Research*. 2018;28(9):877–878. doi: 10.1038/s41422-018-0073-z
55. Zheng P., Chen Q., Tian X. et al. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling. *Cell Research*. 2018;28(8):833–854. doi: 10.1038/s41422-018-0065-z
56. Zinghirino F., Pappalardo X.G., Messina A., Nicosia G., De Pinto V., Guarino F. VDAC Genes Expression and Regulation in Mammals. *Frontiers in physiology*. 2021;12. doi: 10.3389/FPHYS.2021.708695

Информация об авторах / Information about the authors

Анастасия Александровна Болотская
студентка, Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский университет) (Россия,
г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

Anastasiya A. Bolotskaya
Student, Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov university)
(building 2, 8 Trubetskaya street,
Moscow, Russia)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Владимир Николаевич Николенко

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2); заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Россия, Москва, Ленинские горы, 1)

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Vladimir N. Nikolenko

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov university) (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia); head of the sub-department of normal and topographic anatomy, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia (1 Leninskiye Gory, Moscow, Russia)

Негория Алиагаевна Ризаева

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

E-mail: rizaevan@yandex.ru

Negoriya A. Rizaeva

Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of human anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov university) (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 17.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.09.2023

Принята к публикации / Accepted 13.10.2023

Уважаемые читатели!

Для гарантированного и своевременного получения журнала «**Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки**» рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по научным специальностям:

- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.15 Травматология и ортопедия
- 14.01.17 Хирургия
- 14.03.01 Анатомия человека
- 14.03.02 Патологическая анатомия
- 14.03.03 Патологическая физиология

Стоимость одного номера журнала – 500 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс/тел. +7 (8412) 64-32-89. E-mail: volgavuz@pnzgu.ru

Подписку можно также оформить по объединенному каталогу «Пресса России» тематические разделы «Здоровье. Медицина», «Научно-технические издания. Известия РАН. Известия ВУЗов». Подписной индекс – 36965.

ЗАЯВКА

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 20__ г.

№ 1 – _____ шт., № 2 – _____ шт., № 3 – _____ шт., № 4 – _____ шт.

Наименование организации (полное) _____

ИНН _____ КПП _____

Почтовый индекс _____

Республика, край, область _____

Город (населенный пункт) _____

Улица _____ Дом _____

Корпус _____ Офис _____

ФИО ответственного _____

Должность _____

Тел. _____ Факс _____ E-mail _____

Руководитель предприятия _____
(подпись) (ФИО)

Дата « ____ » _____ 20__ г.