

ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ)

Научный журнал

Издаётся с января 2011 года. Выходит один раз в два месяца

Сайт журнала <http://vestnik.reaviz.ru>. ISSN 2226-762X (Print), ISSN 2782-1579 (Online)

В соответствии с приказом ВАК РФ от 01.12.2015 журнал «Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, Врач и Здоровье» включён в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук

ТОМ XII, № 5 (59)

сентябрь–октябрь 2022 года

Главный редактор

Шабалин В.Н., профессор, академик РАН, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, д-р мед. наук, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Лысов Н.А., д-р мед. наук, профессор, почетный ректор Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Редакционная коллегия

Акын Б.Э., профессор, директор программы трансплантации почки и поджелудочной железы группы клиник Флоренс Найтингейл, вице-председатель европейской ассоциации трансплантации почки (ЕКТА) – Европейского общества по трансплантации (ESOT), Стамбул, Турция;

Амансахедов Р.Б., врач-рентгенолог ЦНИИ туберкулёза, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Ахаладзе Д.Г., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, канд. мед. наук, Москва, Россия;

Ахтямов И.Ф., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заслуженный врач РФ, заслуженный изобретатель РФ, лауреат Государственной премии по науке и технике РФ, лауреат премии фонда им. академика Г.А. Илизарова, д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия;

Барышник Л.А., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области и Приволжского федерального округа по детской фтизиатрии, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Басин Е.М., д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России, Москва, Россия;

Богородская Е.М., главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, директор МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Брейзат А.Х., профессор, руководитель Иорданского директората по донорству органов, главный хирург Министерства здравоохранения, Амман, Иордания;

Бредер В.В., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член Московского онкологического общества, член Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Международной ассоциации по исследованию рака легкого (IASLC), член Американского общества клинических онкологов (ASCO), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Буланов А.Ю., главный внештатный специалист трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Буланов С.И., д-р мед. наук, доцент, директор Академии стоматологии, заведующий кафедрой стоматологии последипломного образования Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Вербовой Андрей Феликсович, заведующий кафедрой эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор, Самара, Россия;

Editor in chief

Shabalin V.N., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Doctor of Medical Sciences, Moscow, Russia

Deputy Editor in Chief

Lysov N.A., Doctor of Medical Sciences, Professor, honorary rector Reaviz Medical University, Samara, Russia

Editorial Board

Akin Emin Baris, Professor, Director of kidney and pancreas transplantation program at Istanbul Demiroglu University Florence Nightingale Hospital, Vice President of the European Kidney Transplantation Association (EKITA) – European Transplantation Society (ESOT), Istanbul, Turkey;

Amansakhedov R.B., Radiologist, Central Research Institute of Tuberculosis, MD, Moscow, Russia;

Akhaladze D.G., Head of the Thoracoabdominal Surgery Group, DGOI n.a. Dmitry Rogachev, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia;

Akhtyamov I.F., Head of Traumatology, Orthopedics and Extreme Conditions Surgery Chair, Honored Physician of the RT, Honored Inventor of the RT, Laureate of the State Award in Science and Technology of the RT, Laureate of the Academician G.A. Ilizarov Foundation Award, MD, Professor. Kazan, Russia;

Baryshnikova L.A., Deputy Medical Director of N.V. Postnikov Samara Regional Clinical Antituberculosis Dispensary, Chief specialist of the Ministry of Health of Samara region and Volga Federal District in children phthisiatry, MD, Samara, Russia;

Basin E.M., MD, Docent, Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Bogorodskaya E.M., MD, chief specialist in phthisiatry of Moscow Healthcare System, director of Children TB Center of Moscow Healthcare Department, MD, professor, Moscow, Russia;

Breizat Abdel Hadi, Professor, Head of the Jordanian Directorate for Organ Donation, Chief Surgeon of the Ministry of Health, Amman, Jordan;

Breder V.V., Leading Researcher, Chemotherapy Department No. 17, National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Member of the Moscow Oncological Society, Member of the Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO), Member of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Member of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO), Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL), MD, Professor, Moscow, Russia;

Bulanov A.Y., Chief Transfusiology of the Moscow City Health Department, Leading Researcher of the Biotechnology and Transfusiology Department of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, MD, Moscow, Russia;

Bulanov S.I., MD, Docent, Director of the Academy of Dentistry, Head of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Verbovoy Andrey Feliksovich, Chief, Endocrinology Department, Samara State Medical University, MD, Professor, Samara, Russia;

Воздвиженский М.О., заместитель главного врача по лечебной работе Самарского областного клинического онкологического диспансера, д-р мед. наук, профессор, Самара, Россия;

Восканян С.Э., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный специалист по хирургии ФМБА России, Москва, Россия;

Гайворонский И.В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

Гейнц А.В., д-р мед. наук, профессор, руководитель Клиники лазерной косметологии ESTCLINIC, вице-президент Европейской лазерной ассоциации, Москва, Россия;

Гелашвили П.А., д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Горбунов Н.С., д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КрасГМУ, Красноярск, Россия;

Громов М.С., д-р мед. наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, ректор Саратовского медицинского университета «Реавиз», Саратов, Россия;

Загайнов В.Е., д-р мед. наук, главный специалист по хирургии ПОМЦ, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ПИМУ, главный внештатный трансплантолог министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

Зайцев В.В., доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины Самарской государственной сельскохозяйственной академии, Самара, Россия;

Каабак М.М., д-р мед. наук, профессор курса донорства и трансплантации органов Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Камбаров С.Ю., научный руководитель научного отделения неотложной коронарной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Каримова Р.Г., профессор кафедры физиологии и патологической физиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, д-р биол. наук, профессор, Казань, Россия;

Карчевская Н.А., канд. мед. наук, врач-пульмонолог НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Кастальдо К., д-р мед. наук, доцент, Департамент общественного здравоохранения, Школа медицины, Университета Неаполя Федерико II, Неаполь, Италия;

Качковский М.А., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Константинов Д.Ю., д-р мед. наук, доцент, директор института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Самара, Россия;

Лерут Ян Поль, профессор, почётный директор отделения абдоминальной трансплантации Католического университета Лёвена [UCL], вице-президент Международного общества гепатохирургов [ISLS], экс-президент RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, исполнительный член UEMS-European Board Transplantation Surgery [EBTS], Лёвен, Бельгия;

Литвина Е.А., д-р мед. наук, профессор, куратор травматологического центра первого уровня ГКБ им. М.П. Кончаловского, врач-травматолог высшей категории, профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, член российской секции международной ассоциации АО TRAUMA, входит в преподавательский состав АО TRAUMA RUSSIA, член Ассоциации травматологов и ортопедов России, Москва, Россия;

Мартынов А.И., д-р мед. наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского медико-стоматологического университета, Москва, Россия;

Медведева Б.М., заведующая рентгенодиагностическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Менделеева Л.П., заместитель генерального директора НМИЦ гематологии по научной и образовательной работе, заведующая отделением высокодозной терапии парпротеинемических гемобластозов, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Мякова Н.В., заведующая отделением онкогематологии ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Новрузбеков М.С., д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Попова Л.Л., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Vozdvizhensky M.O., Deputy Chief for General Medicine, Samara Regional Clinical Oncology Center, MD, Professor, Samara, Russia;

Voskanyan S.E., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief for Surgical Care – Head of the Center for Surgery and Transplantation of Burnazyan Federal Medical Biological Center, Head of the Department of Surgery with courses in oncology, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantation and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biological Center, Chief Surgeon of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Gayvoronsky I.V., MD, Professor, department normal anatomy Military Medical Academy C.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

Geinits A.V., MD, Professor, Head of the Laser Cosmetology Clinic ESTCLINIC, Vice President of the European Laser Association, Moscow, Russia;

Gelashvili P.A., MD, Professor, chair of morphology and pathology, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Gorbunov N.S., MD, Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, KrAsSMU, Krasnoyarsk, Russia;

Gromov M.S., MD, Professor, major-general medical service, rector of Saratov Medical University Reaviz, Saratov, Russia;

Zagaynov V.E., MD, Chief Surgeon of the Volga District Medical Center, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation of PIMU, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia;

Zaitsev V.V., Doctor of biological sciences, professor, head of the department of physiology and biochemistry of agricultural animals, dean of the faculty of veterinary medicine and biotechnology, Samara State Academy of Agriculture, Samara, Russia;

Kaabak M.M., MD, professor of Organ Donation and Transplantation Course, Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia;

Kambarov S.Y., Scientific Supervisor of the Scientific Department of Emergency Coronary Surgery of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, MD, Moscow, Russia;

Karimova R.G., Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman, Doctor of Biological Sciences, Professor, Kazan, Russia;

Karchevskaya N.A., Candidate of Medical Sciences, Pulmonologist, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Castaldo Clotilde, MD, associate professor, Department of Public Health, School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy;

Kachkovsky M.A., Director of Research Institute of Atherosclerosis and Dyslipidemia, Reaviz Medical University, M.D., Professor, Samara, Russia

Konstantinov D.Yu., MD, Associate Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine of Samara State Medical University, Head of the Department of Infectious Diseases with an Epidemiology Course, Samara, Russia;

Lerut Jan Paul, Professor, Honorary Director, Abdominal Transplantation Department, Catholic University of Leuven [UCL], Vice President, International Society of Hepatosurgeons [ISLS], Ex-President, RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, Executive, Leuven, Belgium;

Litvina E.A., MD, Professor, curator of the first level trauma center at M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, traumatologist of the highest category, M.D., professor at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Member of the Russian section of the international association AO TRAUMA. Member of the faculty of TRAUMA RUSSIA. Member of the Association of Traumatologists and Orthopaedists of Russia. One of the Russian and international leaders in the field of polytrauma and pelvic injuries, Moscow, Russia;

Martynov A.I., MD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Medvedeva B.M., headhead of the X-ray department of the National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin – radiologist, leading researcher, MD, Moscow, Russia;

Mendeleeva L.P., Deputy General Director of the National Medical Research Center for Hematology for Research and Education, Head of the Department of High-Dose Therapy of Paraproteinemic Hemoblastoses, MD, Professor, Moscow, Russia;

Myakova N.V., Head of the Department of Oncohematology, DGOI them. Dmitry Rogacheva, MD, Moscow, Russia;

Novruzbekov M.S., MD, professor, head of the scientific department of liver transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Popova L.L., Professor, Chair of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, MD, Samara, Russia;

Прохоренко И.О., ректор Медицинского университета «Реавиз», д-р мед. наук, доцент, Самара, Россия;

Ржевская О.Н., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Рудуш В.Э., д-р мед. наук, хирург высшей категории, заведующий отделением сосудистой и пластической хирургии 2-й городской клинической больницы им. В.В. Баныкина, Тольятти, Россия;

Соболева Л.А., д-р мед. наук, доцент, проректор по научной деятельности, профессор и заведующая кафедрой стоматологии Университета «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

Суздальцев А.А., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, Отличник здравоохранения РФ, заслуженный работник здравоохранения Самарской области, почётный выпускник СамГМУ, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Супильников А.А., канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Тиунова Н.В., д-р мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета, Нижний Новгород, Россия;

Филиппов Г.А., директор компании по клиническим исследованиям, Eisai Inc., Бостон, США;

Хамидова Л.Т., заведующая научным отделением лучевой диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Хотимский И.А., врач-анестезиолог, Ascension SE Wisconsin Hospital, Милуоки, США;

Цзян Гогуа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и прикладной медицины Хэйлунцзянского университета китайской медицины и фитотерапии, Харбин, Китай;

Шабанов А.К., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Шатохин В.Д., д-р мед. наук, профессор, врач-травматолог-ортопед Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;

Шумаков Д.В., руководитель отдела хирургии сердца и сосудов Московского государственного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Юшков Ю.Я., управляющий лабораторией консервации органов отделения абдоминальной трансплантации медицинского центра Университета Хакенсака, Нью Джерси, США

Ответственный секретарь редакционной коллегии

Яремин Б.И., канд. мед. наук, проректор по научной и клинической работе, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз», главный специалист отдела внешних научных связей и врач-хирург центра трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

Заведующая редакцией

Павлова О.Н., д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Научный редактор **Самсонова Е.А.**

Медицинский иллюстратор **Кожевникова М.С.**

Дизайн обложки **Кривопалова О.В.**

Адрес редакции

443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227

Телефон/факс: (846) 333-54-51

Сайт <http://vestnik.reaviz.ru>

Электронная почта: vestnik@reaviz.ru

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45784 от 13 июля 2011 г.

Подписано в печать 20.10.2022 г.

Формат 60×90 1/8. Гарнитуры Helvetica, Oranienbaum.

Шрифт заголовка DXRussian 1812, © Дмитрий Хорошкин

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Усл. печ. л. 16,1. Тираж 1000 экз. Заказ 10201.

Отпечатано в типографии ИП И.А. Гапонова

443099, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57.

Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2022

Prokhorenko I.O., Rector of Reaviz Medical University, MD, Associate Professor, Samara, Russia;

Rzhevskaya O.N., MD, leading researcher at the Department of Kidney and Pancreatic Transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Rudush V.E., MD, Surgeon of the highest category, Head of the Department of Vascular and Plastic Surgery of the 2nd City Clinical Hospital. V.V. Banykina, Togliatti, Russia;

Soboleva L.A., MD, Docent, Vice-Rector for Research, Professor and Head of the Department of Dentistry, Reaviz University, St. Petersburg, Russia;

Suzdaltsev A.A., Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology of Samara State Medical University, Honorary Public Health Worker of Samara region, Honorary Graduate of Samara State Medical University, Samara, Russia;

Supilnikov A.A., candidate of medical science, associate professor, vice-rector for scientific work, Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

Tiunova N.V., MD, Docent, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Dentistry, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

Filippov G.A., Director, Clinical Research, Eisai Inc., Boston, USA;

Khamidova L.T., Head of the Scientific Department of Radiation Diagnostics, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, MD, Moscow, Russia;

Khotimsky Ilya A., MD Anesthesiologist Ascension SE Wisconsin Hospital, Milwaukee, USA;

Jiang Guohua, MD, professor Head of the Department of Anatomy and Preclinical Medicine at the Heilongjiang University of Chinese Medicine and Pharmacology, Harbin, China;

Shabanov A.K., Deputy Chief on anesthesiology and resuscitation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Shatokhin V.D., MD, professor, orthopedic traumatologist of Samara Regional Clinical Hospital. V.D. Seredavin. Author of 40 publications. Samara, Russia;

Shumakov D.V., Head of the Department of Cardiac and Vascular Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Moscow, Russia;

Yushkov Yu.Ya., Organ Conservation Laboratory Manager, Abdominal Transplant Unit, University of Hackensack Medical Center, New Jersey, USA

Executive Secretary of the Editorial Board

Yaremin B.I., PhD, Vice-Rector for Scientific and Clinical Work, Head of the Department of Surgical Diseases of the Moscow Medical University Reaviz, Chief Specialist of the Department of External Scientific Relations and Surgeon of the Liver Transplantation Center of the Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia

Head of Editorial Office

Pavlova O.N., doctor of biological sciences, professor, Head of the Chair of Physiology with a Course of Safe Life and Disaster Medicine of Samara State Medical University, Professor of the Department of Morphology and Pathology of the Reaviz Medical University, Head of the Department of Biomedicine Transport Safety of Samara State Transport University, Samara, Russia

Scientific Editor **Samsonova E.A.**

Medical illustrator **Kozhevnikova M.S.**

Cover design **Krivopalova O.V.**

Editorial Address

443001, Samara, 227 Chapaevskaya street

Telephone/Fax: (846) 333-54-51

Website <http://vestnik.reaviz.ru>

E-mail: vestnik@reaviz.ru

Certificate of registration

PI No. FS77-45784 dated July 13th, 2011

Imprimatur October 20th, 2022.

Format 60×90 1/8. Fonts: Helvetica, Oranienbaum.

Title font DXRussian 1812, © Dmitry Khoroshkin

Offset paper. Operative print.

Conditional printed sheets 16.1. Circulation 1000 copies. Order 10201.

Printed in the printing house owned by IP I.A. Gaponov

443099, Samara, 117/57 Maxim Gorky Street.

Phone (846) 271-16-56.

© Reaviz Medical University, 2022

СОДЕРЖАНИЕ		CONTENTS
МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ		MORPHOLOGY, PATHOLOGY
Шатохина И.С., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика латентных форм почечной патологии по структуре твёрдой фазы мочи	6	Shatokhina I.S., Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Diagnosis of latent forms of renal pathology by the structure of the solid phase of urine
ФИЗИОЛОГИЯ		PHYSIOLOGY
Темкин М.Л., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Глазкова Е.Н., Канаева Е.С. Особенности постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты	13	Temkin M.L., Pavlova O.N., Gulenko O.N., Glazkova E.N., Kanaeva E.S. Peculiarities of the postnatal physical development of the offspring of rats treated with aqueous plant extracts as an additional load
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		CLINICAL MEDICINE
Хань Х.Ч., Ахтямов И.Ф., Ардашев С.А. Сравнительная эффективность вариантов хирургического лечения перелома проксимального отдела бедра	21	Khan' Kh.Ch., Akhtyamov I.F., Ardashev S.A. Comparison of two surgical treatments for proximal femur fracture in elderly obese patients
Супильников А.А., Ледовских Е.А., Джамалова Н.М., Трусова Л.А., Старостина А.А., Юнусов Р.Р., Яремин Б.И. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса	28	Supilnikov A.A., Ledovskikh E.A., Dzhamalova N.M., Trusova L.A., Starostina A.A., Yunusov R.R., Yaremin B.I. The role of mitochondria in the pathogenesis of the "complex" wound process
Ардашев С.А., Ахтямов И.Ф., Хань Х.Ч. Профилактика послеоперационного болевого синдрома у пациентов с патологией тазобедренного сустава на фоне ожирения	37	Ardashev S.A., Akhtyamov I.F., Khan' Kh.Ch. Prevention of postoperative pain in patients with hip joint pathology and obesity
Буров Г.Н., Белянин О.Л., Черникова М.В., Большаков В.А., Дробаха А.С. К вопросу формирования подкосоустойчивости в протезе бедра	43	Burov G.N., Belyanin O.L., Chernikova M.V., Bol'shakov V.A., Drobakha A.S. Formation of buckling resistance in a transfemoral prosthesis
Максимов Д.А., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Беляк М.А., Ноженко Е.Н. Проблема верификации злокачественных новообразований желудка в хирургической практике	50	Maksimov D.A., Sergeev A.N., Morozov A.M., Belyak M.A., Nozhenko E.N. The problem of verification of malignant neoplasms of the stomach in surgical practice
Закиров Р.И., Ахтямов И.Ф. Обоснование способа пояснично-тазовой фиксации при вертикально нестабильных переломах крестца	58	Zakirov R.I., Akhtyamov I.F. Substantiation of the method of lumbo-pelvic fixation in verically unstable fractures of the sacrum
Халитова Ю.А., Мякишева Ю.В., Каторкин С.Е., Андреев П.С., Громова Д.С. Клинико-биохимический статус пациентов с язвенным колитом	66	Khalitova Yu.A., Myakisheva Yu.V., Katorkin S.E., Andreev P.S., Gromova D.S. Clinical and biochemical status of patients with ulcerative colitis
Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Викторов Д.А., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Роль выявления мутаций в генах <i>KRAS</i> и <i>NRAS</i> для определения стратегии терапии при колоректальном раке	74	Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Viktorov D.A., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. The role of <i>KRAS</i> and <i>NRAS</i> mutation detection in determining the therapy strategy for colorectal cancer

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Ахматханова Л.Х.-Б., Петриков С.С. Тиреотоксический периодический паралич. Клиническое наблюдение Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Жирова Л.Г., Рахматуллина А.Р. Анализ новых расчётных эхокардиографических показателей на клиническом примере типичного пациента с тромбоэмболией лёгочной артерии умеренно-высокого риска ранней смерти ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ Дмитрова А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Отдалённые результаты трансплантации гемопоетических стволовых клеток от сингенного донора у пациентов с заболеваниями системы крови ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ Старовойтова В.С. Исследование микроскопического строения адгезивных шинирующих конструкций, содержащих в своей структуре различные по химической природе ленты для армирования ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Масляков В.В., Сидельников С.А., Савченко А.В., Тяпкина Д.А., Бородай А.А. Готовность водителей к оказанию первой медицинской помощи в зависимости от водительского стажа ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	82 88 94 106 117 125	CLINICAL CASE Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Petrikov S.S. Thyrotoxic periodic paralysis. A case report Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Zhirova L.G., Rakhmatullina A.R. Analysis of new calculated echocardiographic indicators on a clinical example of a typical patient with pulmonary embolism of moderate-high risk of early death TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION Dmitrova A.A., Kuz'mina L.A., Vasil'eva V.A., Drokov M.Yu., Parovichnikova E.N. The late outcomes of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with blood disorders DENTAL HEALTH Starovoytova V.S. Research of the microscopic structure of adhesive splinting constructions containing different chemical nature of reinforcing tapes in their structure PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION OF HEALTH CARE Maslyakov V.V., Sidel'nikov S.A., Savchenko A.V., Tyapkina D.A., Boroday A.A. Readiness of drivers to provide first aid depending on driving experience RULES FOR AUTHORS
---	--	---

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PATHOLOGY

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.MORPH.1>

УДК 616-074.-076(470.53-25)

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНЫХ ФОРМ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ ПО СТРУКТУРЕ ТВЁРДОЙ ФАЗЫ МОЧИ

И.С. Шатохина¹, С.Н. Шатохина^{1, 2}, В.Н. Шабалин^{2, 3}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва

³Медицинский университет «Реавиз», Москва

Резюме. Введение. В настоящее время хроническую болезнь почек называют «тихим убийцей», так как пациенты с развитием патологического процесса длительное время не испытывают болезненных ощущений. Современные функциональные и лабораторные методы диагностики также не позволяют определить ранние признаки этого заболевания, что способствует хронизации заболевания. **Цель:** выявить скрытые признаки патологии органов мочевой системы по структурам твёрдой фазы мочи пациента. **Материалы и методы.** Исследована моча 359 пациентов без признаков почечной патологии. Применён метод анализа твёрдофазных структур дегидратированной мочи (фаций) методом микроскопии в обычном и поляризованном свете. Обработка структур твёрдой фазы мочи струей пара кипящей воды вызывала их перекристаллизацию, что позволяло выявить скрытые маркеры почечной патологии. **Результаты.** Анализ структуры фаций нативной мочи (N-фаций) показал, что у всех обследованных пациентов они были полностью покрыты кристаллами солей, что соответствовало физиологическому состоянию организма. Обработка струей пара N-фаций мочи выявил у 23 пациентов органические (неминерализованные) включения, а у 9 был обнаружен маркер бактериурии. Исследование фаций мочи с белковым реактивом Lithos (LR-фация) показало, что белок Литос-реагента растворяет органические включения, и они перестают проявляться в LR-фациях. У 15 пациентов в краевой зоне LR-фаций мочи выявлены органо-минеральные микроагрегаты. После воздействия пара эти микроагрегаты исчезли у 7 пациентов, а у 8 сохранились. Из 9 пациентов, в N-фациях которых после обработки паром проявлялся маркер бактериурии, у 7 в LR-фациях мочи был выявлен маркер кандидоза. **Выводы.** Изучение структуры фаций мочи до и после их обработки струей пара кипящей воды позволяет выявить скрытые формы почечной патологии: недостаточную фильтрационную способность почек, риск нефролитиаза, бактериальную и грибковую инфекции. Полученные данные позволяют обеспечить своевременную профилактику и лечение на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: фации мочи, микроагрегаты, маркеры мочекаменной болезни, бактериальная и грибковая инфекция.

Для цитирования: Шатохина И.С., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика латентных форм почечной патологии по структуре твёрдой фазы мочи. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2022;12(5):6-12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.MORPH.1>



DIAGNOSIS OF LATENT FORMS OF RENAL PATHOLOGY BY THE STRUCTURE OF THE SOLID PHASE OF URINE

I.S. Shatokhina¹, S.N. Shatokhina^{1, 2} V.N. Shabalin^{2, 3}

¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

³Reaviz Medical University, Moscow

Abstract. Introduction. Currently, chronic kidney disease is called a "silent killer", since patients with the development of a pathological process do not experience pain for a long time, modern functional and laboratory diagnostic methods also do not allow to determine the early signs of this disease, which contributes to the chronicity of the disease. **Purpose:** to reveal the hidden signs of the pathology of the urinary system according to the structures of the solid phase of the patient's urine. **Materials and methods.** The urine of 359 patients without signs of renal pathology was studied. The method of analysis of solid-phase structures of dehydrated urine (facies) was applied by microscopy in ordinary and polarized light. Processing the structures of the solid phase of urine with a stream of steam of boiling water caused their recrystallization, which made it possible to reveal hidden markers of renal pathology. **Results.** Analysis of the structure of native urine facies (N-facies) showed that in all examined patients they were completely covered with salt crystals, which corresponded to the physiological state of the body. Steam jet treatment of urine N-facies revealed organic (non-mineralized) inclusions in 23 patients, and a marker of bacteriuria was detected in 9 patients. The study of urine facies with the Lithos protein reagent (LR-facies) showed that the Lithos-reagent protein dissolves organic inclusions and they cease to appear in LR-facies. In 15 patients, organo-mineral microaggregates were detected in the marginal zone of the LR-facies of urine. After exposure to steam, these microaggregates disappeared in 7 patients, and remained in 8. In 9 patients, in whose N-facies, after steaming, a marker of bacteriuria was manifested, in the LR-facies of urine of 7 patients, a marker of candidiasis was detected. **Conclusion.** The study of the structure of urine facies before and after their treatment with boiling water steam makes it possible to identify hidden forms of renal pathology: insufficient filtration capacity of the kidneys, the risk of nephrolithiasis, bacterial and fungal infection. The data obtained make it possible to ensure timely prevention and treatment in the early stages of the disease.

Key words: urine facies, microaggregates, markers of urolithiasis, bacterial and fungal infection.

Cite as: Shatokhina I.S., Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Diagnosis of latent forms of renal pathology by the structure of the solid phase of urine. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):6-12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.MORPH.1>

Введение

В настоящее время хроническую болезнь почек (ХБП) называют «тихим убийцей», так как пациенты при развитии патологического процесса длительное время не испытывают никаких болезненных ощущений, что является одним из факторов хронизации заболевания. Используемый спектр функциональных и лабораторных методов диагностики также не позволяет выявить признаки, указывающие на риск развития ХБП на её ранних стадиях [1]. Распространённость ХБП высока и не уступает по этому показателю таким социально значимым заболеваниям, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность. Исследования, проведённые на разных континентах, в странах с разным этническим составом и экономическим развитием, выявили признаки ХБП у 12–18 % населения, а ХБП в наиболее неблагоприятных стадиях (3–5) – у 5,9–8,1 % [2]. ХБП вызывает длительную утрату трудоспособности и приводит к терминальной почечной недостаточно-

сти с последующим летальным исходом [3, 4]. Особенность проблемы ХБП заключается в преобладании вторичных нефропатий, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются терапевтами, а не нефрологами. При этом случаи ХБП как вторичного заболевания практически не учитываются официальной статистикой [5, 6].

Несмотря на возможности современных методов лабораторных исследований, установить скрытые признаки патологии органов мочевой системы не удаётся [7–9]. Таким образом, следует признать, что существующие методы диагностики латентных форм хронической патологии почек недостаточно эффективны, что заставляет искать новые критерии оценки состояния органов мочевой системы.

Цель исследования: выявить скрытые признаки патологии органов мочевой системы по структурам твёрдой фазы мочи пациента.

Материалы и методы

Материалом для исследования явилась моча 359 пациентов (235 женщин и 124 мужчины в возрасте от 23 до 52 лет), состоявших на диспансерном учёте по поводу различных соматических заболеваний, не связанных с почечной патологией. Отклонения от референсных значений нормы в общем клиническом анализе мочи у них не установлены.

В качестве основного был использован метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей – раздел технологии «Литос-система» (разрешение для практического применения технологии ФС № 2009/155 от 15.06.2009 г.), который построен на анализе твёрдофазных структур мочи [10]. Исследование проводилось в двух вариантах: нативная моча и моча с белковым Литос-реагентом (в соотношении моча:реагент – 4:1). Дегидратация каплей мочи (объём 0,02 мл) осуществлялась на специальных тест-картах диагностического набора «Литос-система» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02488 от 29.04.2008) в стандартных условиях (температура 25 °С, относительная влажность 55–60 %, строгая неподвижность высыхающей капли) в течение 18–24 часов. В результате получали сухие плёнки – фации (от лат. *facies* – лицо), структура которых подвергалась исследованию с помощью микроскопа MZ12 (Leica Camera AG, Германия) в обычном и поляризованном свете. Исследовались два вида фаций: нативной мочи (N-фация) и мочи с белковым Литос-реагентом (LR-фация).

Дополнительным компонентом в методике являлось воздействие на фации мочи струей пара кипящей воды в течение 3–4 секунд на расстоянии

4–6 см от парогенератора. Через 5 минут после воздействия паром вновь исследовали структуру фации мочи.

Результаты

Анализ структуры N-фаций мочи показал, что у всех 359 обследованных пациентов поверхность фации была полностью покрыта кристаллами солей разной величины, формы и степени насыщенности (рис. 1, а), что соответствовало физиологическому состоянию организма. После обработки паром у 23 пациентов в N-фациях проявилась краевая аморфная зона с неминерализованными органическими включениями (рис. 1, б).

Кроме того, в N-фациях мочи 9 пациентов после обработки паром был выявлен маркёр бактериурии (рис. 2).

Следует отметить, что культуральный посев мочи у этих 9 пациентов, специально проведенный после наших исследований, во всех случаях показал отрицательный результат. Направленный сбор анамнеза у этих пациентов позволил установить, что у двух женщин в раннем детстве отмечался воспалительный процесс в органах мочевой системы, который был успешно вылечен, а у одной пациентки через 2 месяца после родов имел место приступ почечной колики. У остальных пациентов никаких сведений о почечной патологии не установлено.



Рисунок 1. Фрагменты N-фации мочи: а – до воздействия паром; б – тот же фрагмент после воздействия паром: неминерализованные включения (стрелки). Микроскопия в белом свете. Увеличение: а – $\times 50$; б – $\times 80$

Figure 1. Fragments of the N-facies of urine: а – before exposure to steam; б – the same fragment after exposure to steam: non-mineralized inclusions (arrows). Microscopy in white light. Magnification: а – $\times 50$; б – $\times 80$

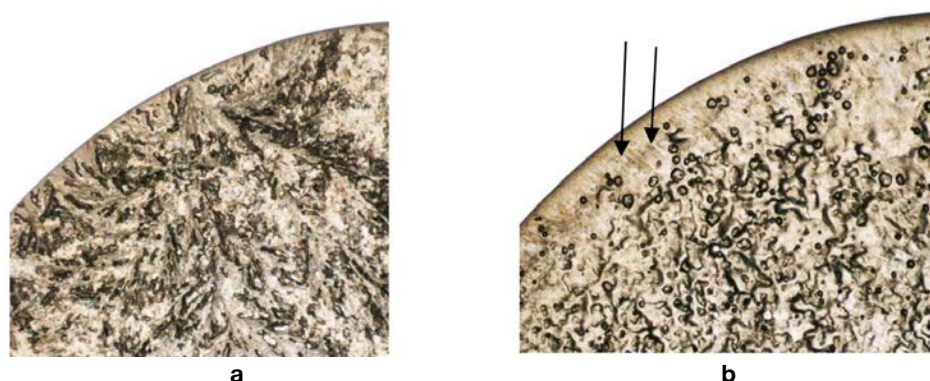


Рисунок 2. Фрагмент N-фации мочи пациентки С.: а – до воздействия паром; б – после воздействия паром: каскады параллельных линий серо-желтоватого цвета по краю периферической зоны – маркер бактериурии (стрелки). Увеличение $\times 80$

Figure 2. Fragment of the N-facies urine of patient S.: a – before exposure to steam; b – after exposure to steam: cascades of parallel gray-yellowish lines along the edge of the peripheral zone – a marker of bacteriuria (arrows). Magnification $\times 80$

Исследование LR-фаций мочи 359 пациентов выявило в них существенные различия до и после обработки паром (табл. 1).

Так, в LR-фациях мочи 344 пациентов ни в одном случае, как до обработки паром, так и после обработки, неминерализованные органические элементы не определялись. Следует отметить, что собственные органические примеси, выявленные в N-фациях мочи 23 пациентов, были растворены при добавлении к моче белкового Литос-реагента, что создавало картину нормы в их LR-фациях.

При добавлении к моче Литос-реагента в норме формировалась аморфная белковая зона (рис. 3, а). У 15 пациентов в LR-фациях мочи до обработки паром в белковой зоне определялись органо-минеральные микроагрегаты (рис. 3, б).

После обработки паром органо-минеральные микроагрегаты сохранились только в LR-фациях мочи 8 пациентов, а в LR-фациях мочи остальных 7 пациентов выявлялся маркер кандидоза в виде фронта размножающихся клеток гриба *Candida spp* (рис. 4), ранее описанный нами как признак активной стадии кандидоза органов мочевой системы (контурный тип LR-фации мочи) [11].

Следует отметить, что 7 пациентов с признаками кандидоза в обработанных паром LR-фациях мочи входили в группу 9 пациентов с признаками бактериурии в N-фациях мочи после обработки паром. Можно полагать, что у 7 из 9 пациентов имело место латентное течение ассоциации бактериально-грибковой микрофлоры, а у остальных двоих – латентное течение бактериальной инфекции органов мочевой системы.

Таблица 1. Изменения типа фаций мочи после обработки паром

Table 1. Changes in the type of urine facies after steam treatment

Тип фаций	Вид фаций			
	N-фации (n = 359)		LR-фации (n = 359)	
	до обработки паром	после обработки паром	до обработки паром	после обработки паром
1. Норма	359 (100 %)	327 (91,1 %)	344 (95,8 %)	344 (95,8 %)
2. С неминерализованными органическими включениями	0	23 (6,4 %)	0	0
3. С органо-минеральными микроагрегатами	0	0	15 (4,2 %)	8 (2,2 %)
4. С маркерами уроинфекции	0	9 (2,5 %)*	0	7 (2,0 %)**

Примечание: * – бактериурии; ** – кандидоза.

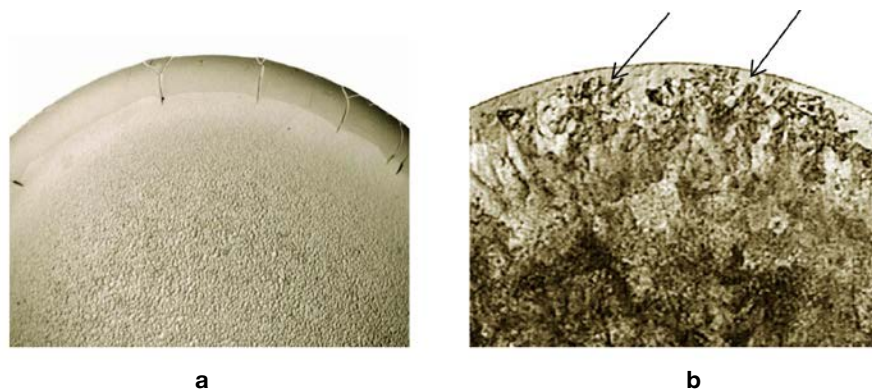


Рисунок 3. Фрагменты LR-фаций мочи: а – отсутствие включений (норма); б – минерализованные микроагрегаты в краевой зоне (стрелки). Микроскопия в белом свете. Увеличение $\times 50$

Figure 3. Fragments of LR-facies of urine: а – absence of inclusions (normal); б – mineralized microaggregates in the marginal zone (arrows). Microscopy in white light. Magnification $\times 50$

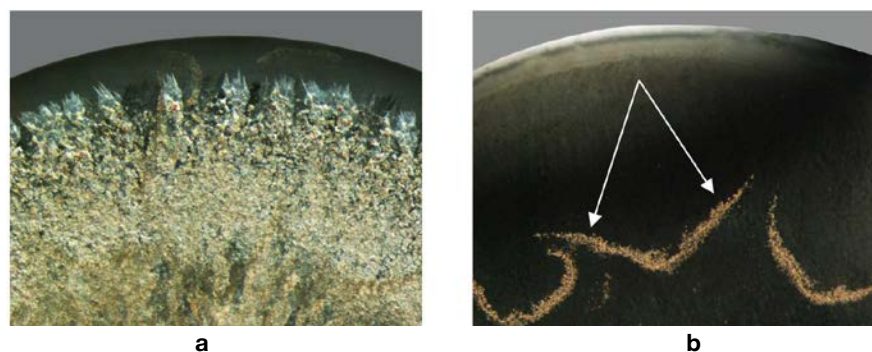


Рисунок 4. Фрагменты LR-фации мочи: а – до воздействия паром; б – тот же фрагмент после воздействия паром: контур размножающихся клеток гриба *Candida* spp. (стрелки). Микроскопия в поляризованном свете. Увеличение $\times 50$

Figure 4. Fragments of the LR-facies of urine: а – before exposure to steam; б – the same fragment after exposure to steam: the contour of the multiplying cells of the fungus *Candida* spp. (arrows). Microscopy in polarized light. Magnification $\times 50$

Обсуждение

Исследования N-фаций мочи 359 пациентов, не имеющих признаков патологии органов мочевой системы, показали у 23 пациентов присутствие неминерализованных органических микроагрегатов в периферической зоне N-фаций мочи после обработки их паром. Данный факт указывает на неудовлетворительную фильтрационную способность почек и низкую биоминерализационную активность организма в отношении продуктов метаболизма. Такое состояние, как правило, ассоциируется со снижением общей иммунологической реактивности организма и свидетельствует об аутоинтоксикации [11]. Появление неминерализованных органических включений не является специфическим признаком предрасположенности к хронической почечной патологии и может носить транзиторный

характер. Данным пациентам целесообразно применение соответствующих комплексных программ по повышению иммунологической реактивности и устранению факторов, способствующих аутоинтоксикации.

Органо-минеральные микроагрегаты, выявленные в LR-фациях у 15 пациентов, являются маркёром мочекаменной болезни [12]. Обработка паром LR-фаций мочи этих пациентов разделила их на две подгруппы: 1) у 8 пациентов органо-минеральные микроагрегаты в краевой (белковой) зоне LR-фаций мочи не исчезли после обработки паром (перекристаллизации) – это указывало на прочные химические связи между органическими и солевыми компонентами микроагрегатов и свидетельствовало об активности процесса камнеобразования в почках; 2) у 7 пациентов химические связи между органо-

минеральными компонентами микроагрегатов оказались слабыми – перекристаллизация вызвала их распад. Слабые органо-минеральные связи свидетельствуют о низкой активности мочекаменной болезни. Значение данной ситуации может иметь двоякое толкование. С одной стороны, биоминерализация органического детрита блокирует его токсические свойства, с другой – является патогенетическим фактором мочекаменной болезни, который при нарушении уродинамики вызывает образование конкремента в лоханке почки. Следовательно, мониторинг пациентов этой группы должен быть направлен на установление баланса между тремя факторами: уровнем выброса в мочу метаболитов, активностью биоминерализации и эффективностью уродинамики.

Особого внимания заслуживают пациенты с маркерами уроинфекции в N-фациях мочи (9 человек). До обработки N-фаций паром данные маркеры не выявлялись – были скрыты общим солевым покровом. Обработка паром сбрасывала солевой компонент с маркера бактериурии, и он четко проявлялся в виде специфических полос органического материала. В LR-фациях мочи этих пациентов никаких включений обнаружено не было – результат маскировки данного маркера (органическое образование) белками Литос-реагента. Однако после обработки LR-фаций мочи паром у 7 пациентов этой группы был обнаружен маркер грибковой инвазии – результат роста гриба в белковой среде Литос-реагента. Таким образом, было установлено, что у 7 из 9 пациентов в органах мочевой

системы имела место латентная форма бактериально-грибковой инфекции.

Заключение

Проведенные исследования показали, что технология «Литос-Система» с применением способа обработки фаций паром даёт возможность диагностировать скрытые формы почечной патологии:

- выявление в LR-фациях мочи органических (неминерализованных) включений указывает на недостаточную фильтрационную способность почек (по-видимому, при усиленном катаболизме), что позволяет проникать из крови в мочу органическими компонентами; персистенция этих компонентов в моче свидетельствует о хронической эндогенной интоксикации;

- присутствие после обработки паром органо-минеральных агрегатов в LR-фациях мочи характеризует высокую степень защитной биоминерализации продуктов катаболизма, однако при нарушении уродинамики это может приводить к образованию почечного камня (мониторинг данной группы пациентов должен обеспечить подбор пищевого, водного и медикаментозного режимов с целью обеспечения баланса между выбросом в мочу метаболитов, их активной биоминерализацией и эффективной уродинамикой);

- выявление в фациях мочи бактериальной и смешанной бактериально-грибковой инфекции указывает на латентную форму хронического пиелонефрита и требует соответствующего лечения.

Литература/References

- 1 Nahas A., Bello A. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365:331-40.
- 2 Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium medicum*. 2014;16(7):51-64. [Shvetsov M.U. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephro-prophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium medicum*. 2014;16(7):51-64. (In Russ)].
- 3 Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. *Терапевтический архив*. 2007;79(6):75-8. [Shilov E.M., Fomin V.V., Shvetsov M.U. Chronic kidney disease. *Therapeutic archive*. 2007;79(6):75-8. (In Russ)].
- 4 Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХПБ 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология*. 2017;21(3):92-111. [Strokov A.G., Gurevich K.Y.A., Ilyin A.P., etc. Treatment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical recommendations. *Nephrology*. 2017;21(3):92-111. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111>
- 5 Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология*. 2006;10(1):7-13. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. et al. Epidemiology and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2006;10(1):7-13. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-1-7-13>
- 6 Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int Nature Publishing Group*. 2011;80(12):1258-70.
- 7 Fogazzi G.B. Urinary sediment: still an important diagnostic tool. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(2):1451. <https://doi.org/10.1515/ccim-2015-0898>
- 8 Cavanaugh C., Perazella M.A. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(2):258-272.

- 9 Дасаева Л.А. Трудности в диагностике хронического пиелонефрита. *Альманах клинической медицины*. 2013;29:75-79. [Dasaeva L.A. Difficulties in the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2013;29:75-79. (In Russ)].
- 10 Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Функциональная морфология неклочечных тканей человека. М., 2019;49-55. [Shabalin V.N., Shatokhina S. N. Functional morphology of non-cellular human tissues. Moscow, 2019;49-55. (In Russ)].
- 11 Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Атлас структур неклочечных тканей человека в норме и патологии: в 3 томах. Том I. Морфологические структуры мочи. М.–Тверь, 2011;115-120, 58-79. [Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Atlas of structures of non-cellular human tissues in norm and pathology: in 3 volumes. Volume I. Morphological structures of urine. Moscow–Tver, 2011;115-120, 58-79. (In Russ)].
- 12 Шатохина С.Н., Уварова Д.С., Шабалин В.Н. Новые представления о течении нефролитиаза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(4):273-276. [Shatokhina S.N., Uvarova D.S., Shabalin V.N. New ideas about the course of nephrolithiasis. *Institute of general pathology and pathophysiology*. 2018;62(4):273-276. (In Russ)]. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.273-276>

Конфликт интересов. В.Н. Шабалин является главным редактором журнала, в рецензировании работы и принятии решения о публикации не участвовал.

Competing interests. V.N. Shabalin is the editor in chief of the journal, did not participate in reviewing the work and making a decision on publication.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Авторская справка

Шатохина Ирина Сергеевна кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФУВ, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-6684-2946

Вклад в статью 33 % – выполнение лабораторного этапа исследования, определение чувствительности и достоверности метода

Шатохина Светлана Николаевна доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-9441-4383

Вклад в статью 33 % – разработка технологии выполнения лабораторных тестов, анализ полученных результатов

Шабалин Владимир Николаевич доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник НИИ общей патологии и патофизиологии, главный редактор журнала «Вестник медицинского института «РЕАВИЗ», Медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия
ORCID 0000-0002-1861-759X

Вклад в статью 34 % – определение концепции исследования, постановка задачи в работе

Статья поступила 30.08.2022

Одобрена после рецензирования 10.10.2022

Принята в печать 16.10.2022

Received August, 30th 2022

Approved after reviewing October, 10th 2022

Accepted for publication October, 16th 2022

ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОТОМСТВА КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ ВОДНЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ

М.Л. Темкин¹, О.Н. Павлова², О.Н. Гуленко², Е.Н. Глазкова², Е.С. Канаева³

¹Медицинский университет «Реавиз», Самара

²Самарский государственный медицинский университет, Самара

³Самарский государственный аграрный университет, Самара

Резюме. Крысы привлекательны для различного рода опытов, направленных на изучение влияния веществ на метаболизм и другие составляющие гомеостаза. Использование биологически активных веществ природного происхождения открывает широкие возможности для модуляции физиологических процессов в организме, повышает резистентность организма, облегчает клиническое течение многих экологически обусловленных заболеваний и практически не имеет негативных побочных эффектов. Цель исследования: выявить особенности постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки внутрижелудочно водные растительные экстракты. Эксперимент проводили на половозрелых крысах (50 самок и 15 самцов), которые были разделены на 5 групп по 13 крыс в каждой. Группы получали различные составы водных растительных экстрактов ежедневно в течение 30 суток в дозе 30 мг/100 г массы тела животного. Затем проводили спаривание животных, получали потомство, которое подвергали исследованию. Вывод: нагрузка крыс водными растительными экстрактами способствует интенсификации постнатального физического развития потомства, и наибольшая эффективность наблюдается при применении смеси водных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба, нежели при использовании их по отдельности.

Ключевые слова: крысы, постнатальное физическое развитие, центелла азиатская, гинкго билоба, элеутерококк.

Для цитирования: Темкин М.Л., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Глазкова Е.Н., Канаева Е.С. Особенности постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):13-20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.PHYS.1>

PECULIARITIES OF THE POSTNATAL PHYSICAL DEVELOPMENT OF THE OFFSPRING OF RATS TREATED WITH AQUEOUS PLANT EXTRACTS AS AN ADDITIONAL LOAD

M.L. Temkin¹, O.N. Pavlova², O.N. Gulenko², E.N. Glazkova², E.S. Kanaeva³

¹Medical University "Reaviz", Samara

²Samara State Medical University, Samara

³Samara State Agrarian University, Samara

Abstract. Rats are attractive for various kinds of experiments aimed at studying the effect of substances on metabolism and other components of homeostasis. The use of biologically active substances of natural origin offers great opportunities for modulation of physiological processes in the body, increases the body's resistance, facilitates the clinical course of many environmentally caused diseases and has virtually no negative side effects. Purpose of the study: to study the peculiarities of postnatal physical development of the offspring of rats receiving intragastric aqueous plant extracts as an additional load. The experiment was carried out on sexually mature rats (50 females and 15 males), which were divided into 5 groups of 13 rats each. The groups received various compositions of aqueous plant extracts daily for 30 days at a dose of 30 mg/100 g of animal body weight. The animals were then mated, and the offspring were obtained and subjected to examination. Conclusion: loading rats with aqueous plant extracts promotes intensification of the postnatal physical development of the offspring, and the greatest efficiency is observed when using a mixture of aqueous extracts of *Centella asiatica* and *Ginkgo biloba*, rather than when using them separately.

Key words: rats, postnatal physical development, Asiatic centella, ginkgo biloba, eleutherococcus.

Cite as: Temkin M.L., Pavlova O.N., Gulenko O.N., Glazkova E.N., Kanaeva E.S. Peculiarities of the postnatal physical development of the offspring of rats treated with aqueous plant extracts as an additional load. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;12(5):13-20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.PHYS.1>

Введение

Лабораторные крысы – это удобный объект для изучения природных закономерностей и постановки экспериментов, связанных со здоровьем человека [1]. Крыса нетребовательна к условиям содержания, не занимает много места, плодовита и быстро взрослеет, её диета схожа с человеческой, она очень чувствительна к фармакологическим препаратам и токсинам, а её высокоразвитая нервная система и сложное поведение идеальны для изучения различных процессов, в том числе работы мозга и психики [1, 2]. Данные животные привлекательны для различного рода опытов, направленных на изучение влияния веществ на метаболизм и другие составляющие гомеостаза.

По мнению ряда авторов, использование биологически активных веществ природного происхождения открывает широкие возможности для модуляции физиологических процессов в организме. Использование водных растительных экстрактов, содержащих широкий спектр активных соединений, повышает резистентность организма, облегчает клиническое течение многих экологически обусловленных заболеваний и практически не имеет негативных побочных эффектов. Особый интерес представляют природные субстанции, обладающие ноотропной активностью, так как они

ускоряют формирование инструментальных условных реакций и противодействуют их функциональным нарушениям, а также обладают антиамнестическим эффектом и антиоксидантной активностью [3]. Центелла азиатская, гинкго билоба и элеутерококк – растения, водные экстракты которых снискали достаточно широкое применение в составе различных БАДов, рекомендуемых для улучшения когнитивных функций (память, внимание, планирование, повышение концентрации внимания) и в комплексной терапии различных нейродегенеративных заболеваний [3–5].

Цель исследования: выявление особенностей постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки внутрижелудочно водные растительные экстракты.

Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи: провести оценку динамики показателей физического развития потомства крыс контрольной группы и крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты центеллы азиатской, гинкго билоба, элеутерококка и смесь раститель-

ных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба; выявить особенности физического развития крысят экспериментальных групп.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на половозрелых крысах (50 самок и 15 самцов), которые были разделены на 5 групп по 13 крыс в каждой. Группы получали различные составы водных растительных экстрактов ежедневно в течение 30 суток в дозе 30 мг/100 г массы тела животного. Первая группа – контрольная, животные получали внутрижелудочно дистиллированную воду, объёмом 1 мл, вторая группа получала водный экстракт центеллы азиатской, третья группа – водный экстракт гинкго билоба, четвертая группа – водный экстракт элеутерококка, пятая группа – получала смесь водных растительных экстрактов гинкго билоба и центеллы азиатской. Условия содержания и кормления крыс соответствовали стандартным требованиям. Доступ к воде был свободным. Водные растительные экстракты приобретали в ООО «КоролёвФарм».

После 30 суток нагрузки растительными экстрактами самцов и самок проводили их спаривание и получали потомство, которое подвергали исследованию.

Исследование физического постнатального развития потомства крыс, получавших водные растительные экстракты, проводили путем оценки следующих параметров: со 2-го дня оценивали время отлипания ушной раковины (в среднем на 2-е сутки жизни); с 4-го дня оценивали появление первичного волосяного покрова (в среднем появляется на 5-е сутки жизни); с 6-го дня оценивали прорезывание резцов (в среднем происходит на 8-е сутки жизни); с 12-го дня оценивали открытие глаз (в среднем происходит на 14-е сутки жизни); с 23-го дня оценивали опускание семенников (в среднем происходит на 25-е сутки жизни); с 28-го дня оценивали открытие влагалища (в среднем происходит на 30-е сутки жизни) [6, 7]. Проводили количественную оценку и статистическую обработку полученных результатов.

Результаты исследования

В норме отлипание ушной раковины у крысят происходит в среднем на второй день жизни, и динамика этого процесса у экспериментального потомства представлена на рисунке 1.

Согласно представленному графику, на первые сутки жизни не наблюдалось отлипания ушной раковины у крысят во всех изучаемых группах. В группе животных, получавших смесь водных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба, начиная с третьих суток опыта у всех крысят произошло отлипание ушной раковины, а в остальных экспериментальных группах у 100 % крысят это произошло только к пятым суткам эксперимента и с разной динамикой процесса.

Динамика появления первичного волосяного покрова у крысят представлена на рисунке 2.

В среднем появление первичного волосяного покрова у крысят происходит на пятые сутки жизни. Согласно представленному графику на четвёртые сутки эксперимента во всех изучаемых группах у небольшого процента крысят в каждой группе наблюдалось появление первичного волосяного покрова. Стоит отметить, что у 100 % крысят появление первичного волосяного покрова на шестые сутки эксперимента установлено в экспериментальной группе животных, получавших смесь растительных экстрактов, а в остальных группах 100 % крыс имели первичный волосяной покров только на седьмые сутки опыта.

Динамика прорезывания резцов у крысят представлена на рисунке 3.

Согласно физиологическим нормам, прорезывание резцов у крысят происходит в среднем на восьмые сутки жизни, но в эксперименте было установлено, что у небольшого количества крысят всех экспериментальных групп, кроме контрольной, прорезывание резцов начало происходить начиная с шестых суток жизни с разной динамикой. Наиболее быстро прорезывание резцов у 100 % крысят на девятые сутки эксперимента произошло в группе животных, получавших смесь растительных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба, а в остальных группах прорезывание резцов завершилось у 100 % крысят только на 10-е сутки.

Динамика открытия глаз у крысят представлена на рисунке 4.

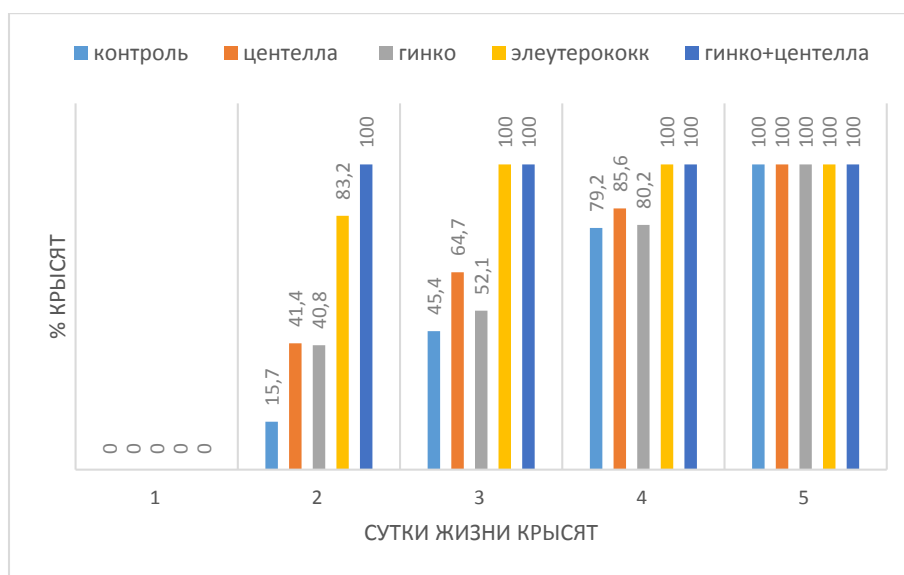


Рисунок 1. Динамика отлипания ушной раковины у потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты

Figure 1. Dynamics of auricular shedding in the offspring of rats that received aqueous plant extracts as an additional load

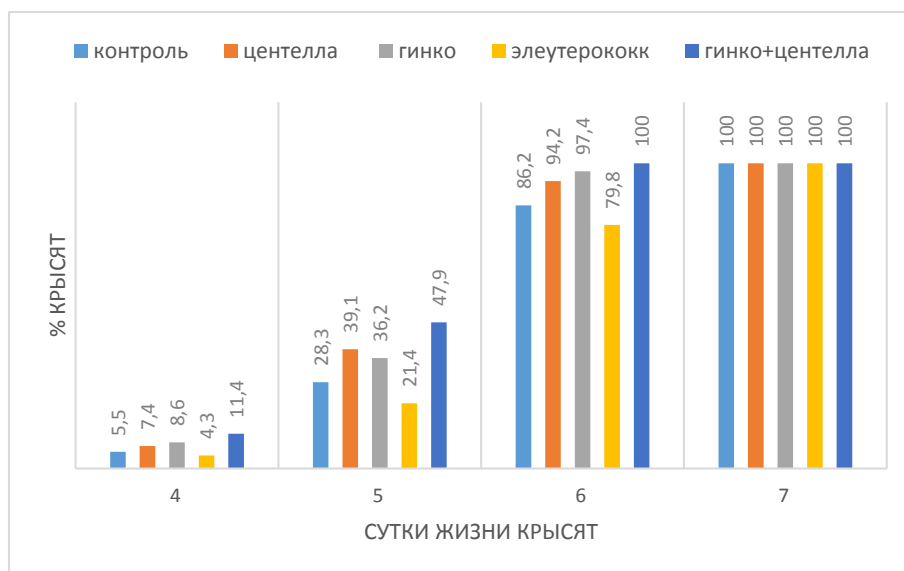


Рисунок 2. Динамика появления первичного волосяного покрова у потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты

Figure 2. Dynamics of appearance of the primary hair coat in the offspring of rats that received aqueous herbal extracts as an additional load

Открытие глаз у крысят в среднем происходит на 14-е сутки жизни. В нашем эксперименте открытие глаз, начиная с 12-х суток жизни, наблюдается в среднем у 5 % крысят экспериментальных групп. У 100 % крысят открытие глаз во всех экспериментальных группах, включая контроль, достигнуто

только к 16-м суткам жизни, но интенсивность динамики процесса существенно отличалась в группах. Согласно диаграмме, мы видим, что в группе животных, получавших смесь водных растительных экстрактов, процент крысят с открытыми глазами в наблюдаемых сутках эксперимента был больше, чем во всех остальных изучаемых группах.

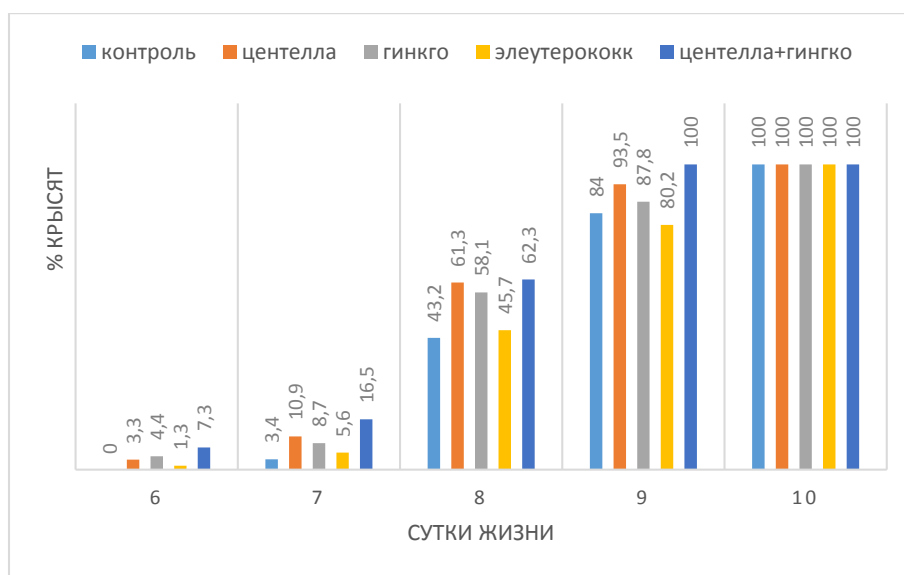


Рисунок 3. Динамика прорезывания резцов у потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты

Figure 3. Dynamics of incisors eruption in offspring of rats treated with aqueous plant extracts as an additional load

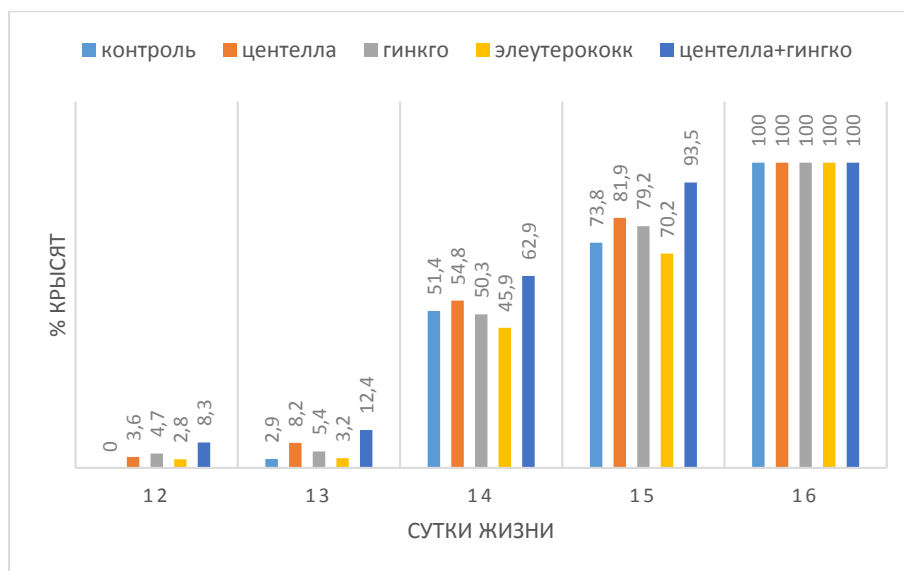


Рисунок 4. Динамика открытия глаз у потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты

Figure 4. Dynamics of eye opening in offspring of rats treated with aqueous plant extracts as an additional load

Динамика опускания семенников у крысят представлена на рисунке 5.

Опускание семенников у крысят в среднем происходит на 25-е сутки, но в нашем эксперименте у небольшого количества животных экспериментальных и контрольной групп, кроме группы крыс, получавших элеутерококк, происходило

начиная с 23-х суток жизни. У 100 % крысят опускание семенников во всех экспериментальных группах, включая контроль, достигнуто только к 27-м суткам жизни с разной интенсивностью динамики, но у группы, получавшей смесь водных растительных экстрактов, опускание семенников у 100 % крысят произошло на 26-е сутки, то есть на сутки раньше, чем в остальных группах.

Динамика открытия влагалища у крысят представлена на рисунке 6.

Открытие влагалища у крысят в среднем происходит на 30-е сутки жизни, но в нашем эксперименте у небольшого количества крысят экспериментальных групп, кроме контроля, начиная с 28-х суток жизни, наблюдается открытие влагалища. У 100 % крысят открытие влагалища во всех экспериментальных группах, включая контроль,

достигнуто только к 32-м суткам жизни, но интенсивность динамики процесса в группах существенно отличалась. Согласно диаграмме, мы видим, что в группе животных, получавших смесь водных растительных экстрактов, процент крысят с открытым влагалищем в наблюдаемых сутках эксперимента был больше, чем во всех остальных изучаемых группах, и 100 % открытие влагалища у всех достигнуто к 31-м суткам.

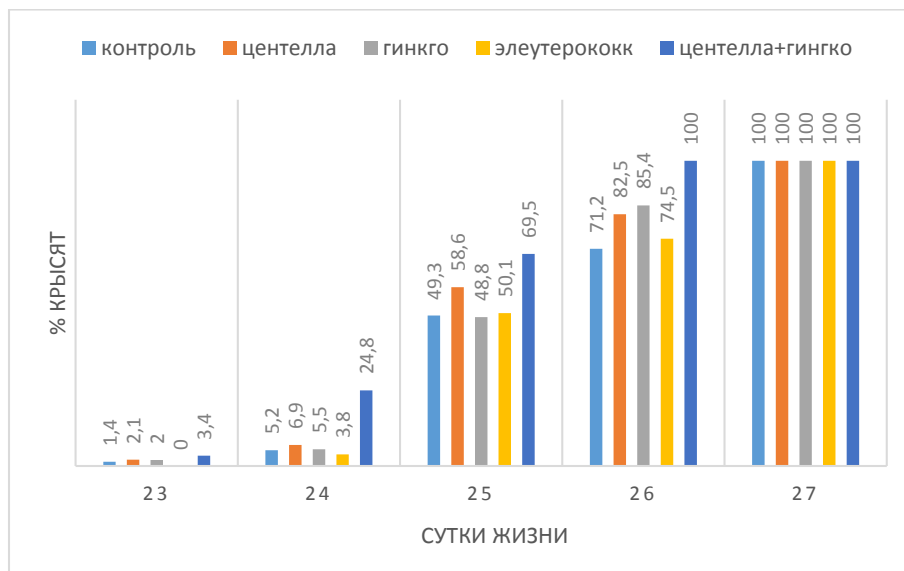


Рисунок 5. Динамика опускания семенников у потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты

Figure 5. Dynamics of testes lowering in offspring of rats that received aqueous plant extracts as an additional load

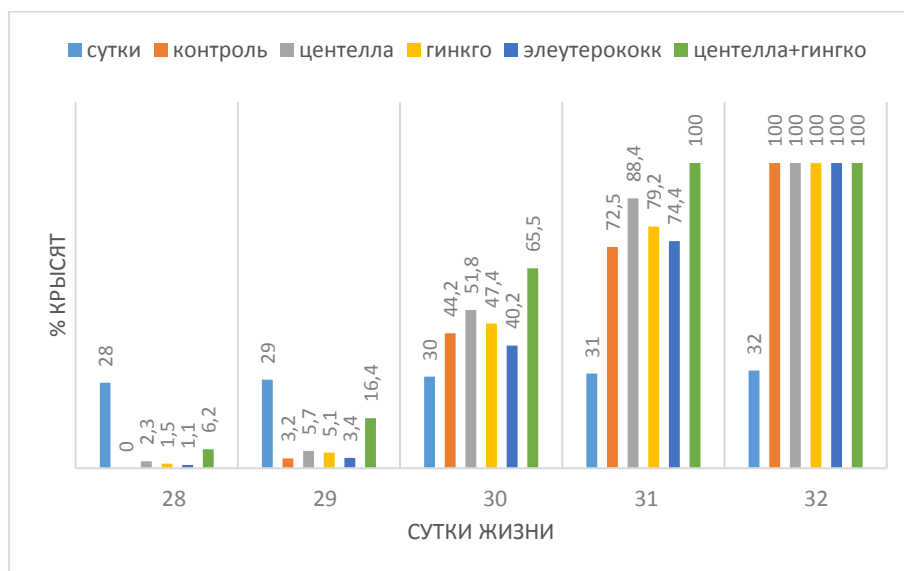


Рисунок 6. Динамика открытия влагалища у потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты

Figure 6. Dynamics of vaginal opening in offspring of rats treated with aqueous herbal extracts as an additional load

Таким образом, по результатам оценки постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты, установлено:

- отлипание ушной раковины у 100 % потомства крыс, получавших смесь водных растительных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба, произошло на 3-и сутки жизни, а в остальных группах, включая контрольную, – только на 5-е сутки;
- появление первичного волосяного покрова у 100 % потомства крыс, получавших смесь водных растительных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба, произошло на 6-е сутки жизни, а в остальных группах – на 7-е сутки;
- прорезывание резцов у 100 % потомства крыс, получавших смесь водных растительных экстрактов, произошло на 9-е сутки жизни, а в остальных группах – на 10-е сутки;
- открытие глаз у крысят всех экспериментальных и контрольной групп произошло на 16-е сутки жизни;
- опускание семенников у 100 % потомства крыс, получавших смесь водных растительных экстрактов, произошло на 26-е сутки жизни, а в остальных группах – на 27-е сутки;

- открытие влагалища у 100 % потомства крыс, получавших смесь водных растительных экстрактов, произошло на 31-е сутки жизни, а в остальных группах – на 32-е сутки.

Выводы

Водные растительные экстракты обладают гонадотропным действием.

Водные экстракты центеллы азиатской, гинкго билоба и элеутерококка в дозе 30 мг/100 г массы тела животного при внутрижелудочном введении в организм оказывают влияние на репродуктивную систему половозрелых самцов и самок крыс в зависимости от длительности поступления.

Наибольшая эффективность наблюдается при применении смеси водных экстрактов центеллы азиатской и гинкго билоба, нежели при использовании их по отдельности.

Нагрузка крыс водными растительными экстрактами способствует интенсификации постнатального физического развития потомства.

Данные растительные экстракты можно использовать в животноводстве и ветеринарии, так как они обладают ноотропной и антиоксидантной активностью.

Литература/References

- 1 Карасева Е.В. и др. Места обитания. Серая крыса: систематика, экология, регуляция численности. М.: Наука, 1990:85-127. [Karaseva E.V. et al. Habitats. The gray rat: systematics, ecology, and population regulation. Moscow: Nauka, 1990:85-127. (In Russ)].
- 2 Павлинов И.Я. Систематика современных млекопитающих. М.: Из-во Московского Ун-та, 2003:297. [Pavlinov I.Ya. Systematics of modern mammals. Moscow: Moscow State University Press, 2003:297. (In Russ)].
- 3 Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(4):57-63. [Arushanyan E.B., Beyer E.V. Nootropic properties of Ginkgo biloba preparations. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2008;71(4):57-63. (In Russ)].
- 4 Арушанян Э.Б., Мастягина О.А. Неодинаковое влияние элеутерококка на психофизические показатели у здоровых людей в зависимости от времени суток и хронотипа испытуемых. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(3):10-12. [Arushanyan E.B., Mastiagina O.A. The uneven effect of eleutherococcus on psychophysical parameters in healthy people depending on the time of day and chronotype of the subjects. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(3):10-12. (In Russ)].
- 5 Патент RU 2570733 с2. Комбинация проантоцианидинов, таких как пикногенол или виноградные косточки, и центеллы азиатской для лечения сердечно-сосудистых нарушений, таких как атеросклероз / Белкаро Джанни, Бурки Каролина, Феррари Виктор. Патентное ведомство: Россия. 2015. [Patent RU 2570733 с2. Combination of proanthocyanidins such as pycnogenol or grape seed and Centella asiatica for treatment of cardiovascular disorders such as atherosclerosis / Belcaro Gianni, Burki Carolina, Ferrari Victor. Patent Office: Russia. 2015. (In Russ)].
- 6 Аршавский И.А. Некоторые методологические и теоретические аспекты анализа закономерностей индивидуального развития организмов. *Вопросы философии*. 1986;11:95-104. [Arshavsky I.A. Some methodological and theoretical aspects of the analysis of the patterns of individual development of organisms. *Voprosy filosofii*. 1986;11:95-104. (In Russ)].
- 7 Любимов Б.И. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2006. 26 нояб. [Lyubimov B.I. et al. Methodological recommendations for preclinical study of reproductive toxicity of pharmacological agents. *Biomedical journal Medline.ru*. 2006. 26 Nov. (In Russ)]. <http://www.medline.ru/public/fund/pharmcom/4.phtml>

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакцией журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

- Темкин Михаил Леонидович** аспирант кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0001-8701-9481
Вклад в статью 20 % – сбор, анализ и интерпретация данных, оценка полученных результатов
- Глазкова Елена Николаевна** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID:0000-0001-9857-4587
Вклад в статью 20 % – сбор, анализ и интерпретация данных, оценка полученных результатов
- Павлова Ольга Николаевна** доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-8055-1958
Вклад в статью 20 % – разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи
- Гуленко Ольга Николаевна** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0001-6338-7095
Вклад в статью 20 % – сбор, анализ и интерпретация данных, оценка полученных результатов
- Канаева Елена Сергеевна** кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры зоотехнии, Самарский государственный аграрный университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-1286-6165
Вклад в статью 20 % – сбор, анализ и интерпретация данных, оценка полученных результатов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАРИАНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА

Х.Ч. Хань¹, И.Ф. Ахтямов^{1, 2}, С.А. Ардашев¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань

²Республиканская клиническая больница, Казань

Резюме. Вполне обосновано особое внимание к выбору методов лечения пациентов с переломами вертельной области бедренной кости, а также конкретной хирургической тактики. По мнению ряда исследователей, эндопротезирование тазобедренного сустава является альтернативой остеосинтезу при подобных повреждениях, в особенности у пациентов с ограниченными функциональными возможностями и отягощенным анамнезом. Проведено сравнение первичных результатов эндопротезирования и конструкциями интрамедуллярной блокируемой фиксации у пациентов пожилого возраста с ожирением. **Цель:** оценить клиническую эффективность интрамедуллярного остеосинтеза и эндопротезирования у пациентов с ожирением при вертельных переломах проксимального отдела бедренной кости. **Методы исследования.** Исследование проведено на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ». Всего было прооперировано – 76 пациентов в возрасте от 66 до 91 года. В лечении применялись две методики: 46 пациентам провели первичное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТБС) и 30 пациентам использован блокируемый интрамедуллярный остеосинтез (БИОС) проксимальным бедренным гвоздём типа gamma-nail. **Выводы.** 1. Сравнительное исследование на относительно небольшом материале показало, что нет статистически значимой разницы по длительности операции между пациентами с нормальным ИМТ и с ожирением при различных хирургических подходах. 2. Показатели кровопотери в обеих группах оказались меньше критического уровня ($p < 0,05$). Исследование ожидаемо подтвердило, что чем больше ИМТ пациента, тем дольше длительность операции и больше кровопотеря. 3. Представленный материал позволяет констатировать, что артропластика может применяться при вертельных переломах проксимального отдела бедренной кости, если нет соответствующих хирургических противопоказаний. 4. Относительная сложность проведения блокируемого интрамедуллярного штифтования, затруднение в активизации и реабилитации тучных пострадавших, риски ранней нагрузки на травмированную конечность, ведут к поискам альтернативных методов хирургического лечения вертельных переломов бедренной кости. Использование преимуществ эндопротезирования тазобедренного сустава – важнейший фактор благоприятного исхода лечения, да и сохранения жизни этой сложной группе пострадавших.

Ключевые слова: остеосинтез, эндопротезирование, интрамедуллярная фиксация, ожирение.

Для цитирования: Хань Х.Ч., Ахтямов И.Ф., Ардашев С.А. Сравнительная эффективность вариантов хирургического лечения перелома проксимального отдела бедра. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2022;12(5):21-27. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.1>

COMPARISON OF TWO SURGICAL TREATMENTS FOR PROXIMAL FEMUR FRACTURE IN ELDERLY OBESE PATIENTS

Kh.Ch. Khan¹, I.F. Akhtyamov^{1, 2}, S.A. Ardashev¹

¹Kazan State Medical University, Kazan

²The Republic Clinical Hospital, Kazan

Abstract. The choice of treatment methods for patients with fractures of the trochanteric region of the femur, as well as specific surgical tactics, is justified. According to a number of researchers, hip arthroplasty is an alternative to osteosynthesis in such injuries, especially in patients with limited functional capacity and a poor medical history. The primary results of endoprosthesis and intramedullary blocked fixation constructions in elderly patients with obesity were compared. **Purpose of the study.** To evaluate the clinical efficacy of intramedullary osteosynthesis and endoprosthesis in obese patients with vertebral fractures of the proximal femur. **Materials and methods.** The study was carried out on the basis of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. A total of 76 patients aged 66 to 91 years were operated on. Two techniques were used in the treatment. 46 patients who underwent primary hip arthroplasty (THA) and 30 patients who underwent blocked intramedullary osteosynthesis (BIOS) with proximal femoral nail of gamma-nail type. **Results.** 1. A comparative study with a relatively small sample showed that there was no statistically significant difference in the duration of surgery between patients with normal BMI and obese patients with different surgical approaches. 2. Blood loss rates in both groups were less than the critical level ($p < 0.05$). The study expectedly confirmed that the higher the patient's BMI, the longer the duration of surgery and the greater the blood loss. 3. The presented material suggests that arthroplasty can be used for vertebral fractures of the proximal femur if there are no relevant surgical contraindications. 4. The relative difficulty of performing blocked intramedullary pinning, difficulty in activating and rehabilitating obese patients, and risks of early loading of the injured limb lead to the search for alternative methods of surgical treatment of acetabular femoral fractures. Using the advantages of hip arthroplasty is the most important factor of favorable outcome of treatment and life preservation for this complex group of patients.

Key words: osteosynthesis, arthroplasty, intramedullary fixation, obesity.

Cite as: Khan' Kh.Ch., Akhtyamov I.F., Ardashev S.A. Comparison of two surgical treatments for proximal femur fracture in elderly obese patients. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):21-27. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.1>

Введение

Ежегодно более двух миллионов человек получают травму проксимального отдела бедра (ПОБК). Международный фонд остеопороза к 2050 году прогнозирует рост количества пострадавших от подобных травм, и их число может достичь 6 млн 260 тыс. [1]. В России каждый год этот диагноз выставляется 100–150 пострадавшим на 100 тыс. населения, и наблюдается тенденция к росту [2]. Во многом количество пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости растёт параллельно числу пожилых людей, поскольку более половины подобных повреждений происходит у людей от 60 лет, из них 60–70 % – представительницы женского пола [3]. В то же время ряд авторов констатируют тенденцию к «омоложению» данной группы переломов [4].

Переломы ПОБК в большей части относятся к патологическим, так как являются следствием структурной несостоятельности кости, и достигают 60–65 % всех повреждений нижней конечности, а 35–40 % из них – вертельные переломы [5]. Неста-

бильные вертельные переломы у пожилых пациентов ассоциируются с высокой смертностью (более 20–30 % в течение первого года) [6]. Причиной гибели становятся осложнения в виде пролежней и послеоперационного синдрома нарушения психики. Особенностью контингента лиц, получивших подобную травму, является набор различных сопутствующих заболеваний в 86 % наблюдений [7]. Метаболические нарушения и избыточная масса тела, в том числе, не только вносят коррективы в исход травм, но и осложняют течение послеоперационного периода, например, являясь фактором риска развития инфекционных осложнений [8].

В последние десятилетия в клинической практике хирургическое лечение повреждений ПОБК доказали свое преимущество перед консервативным методом. По современным рекомендациям повреждение ПОБК является показанием к оперативному лечению независимо от возраста и веса пациентов [9].

Правильный выбор тактики определяет не только исходы лечения, но и качество жизни, а также сокращает летальность после травмы.

В этой связи, оценка вариантов хирургического пособия весьма актуальна и особенно интересна в группе пациентов с ожирением.

Цель: оценить клиническую эффективность интрамедуллярного остеосинтеза и эндопротезирования у пациентов с ожирением при вертельных переломах проксимального отдела бедренной кости.

Методы исследования

Исследование проведено на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ». Всего было прооперировано 76 пациентов в возрасте от 66 до 91 год. Исследование проведено с разрешения локального этического комитета при ФБГОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

В лечении применялись две методики. Группа I – 46 пациентов, перенесших первичное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТБС), группа II – 30 пациентов, которым использован блокируемый интрамедуллярный остеосинтез (БИОС) проксимальным бедренным гвоздём типа gamma-nail.

Возраст пациентов достоверно не различался в группах I и II и составил $80,7 \pm 6,5$ и $78,7 \pm 5,2$ года соответственно ($p = 0,18$). Анализ исследуемого контингента позволяет выявить типичные для данного вида повреждений особенности: преобладание женщин, увеличение с возрастом количества пациентов с посредственным и плохим состоянием здоровья (возрастная группа старше 70 лет пропорционально представлена коморбидным фоном).

В обеих группах преобладали лица с метаболическими нарушениями. Используя показатель ИМТ = 25 кг/м^2 в качестве точки отсечения, той или иной степени нарушения веса страдали 46 (60,5 %) пациентов. В группе I с избыточной массой тела было 19 (41,3 %) пациентов, с ожирением первой степени – 4 (8,7 %) и третьей степени – 1 (2,2 %) пациент, нормальный ИМТ наблюдался в 22 (47,8 %) случаях. Во 2-й группе с избыточной массой тела было 15 (50 %) пациентов, с ожирением первой степени – 7 (23,3 %) человек, нормальный ИМТ был у 8 (26,7 %) пациентов.

Отдаленные результаты изучены на сроке 6 и 12 месяцев. Основным методом наблюдения был рентгеноконтроль. Анализировались анатомические и функциональные результаты по шкале Харриса.

Статистическая обработка материалов работы проводилась с использованием программы IBM SPSS 19.0, STATISTICA 10. Выборка была проверена на нормальное распределение. Количественные результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD – стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. Сравнение частот встречаемости признаков оценивали с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат.

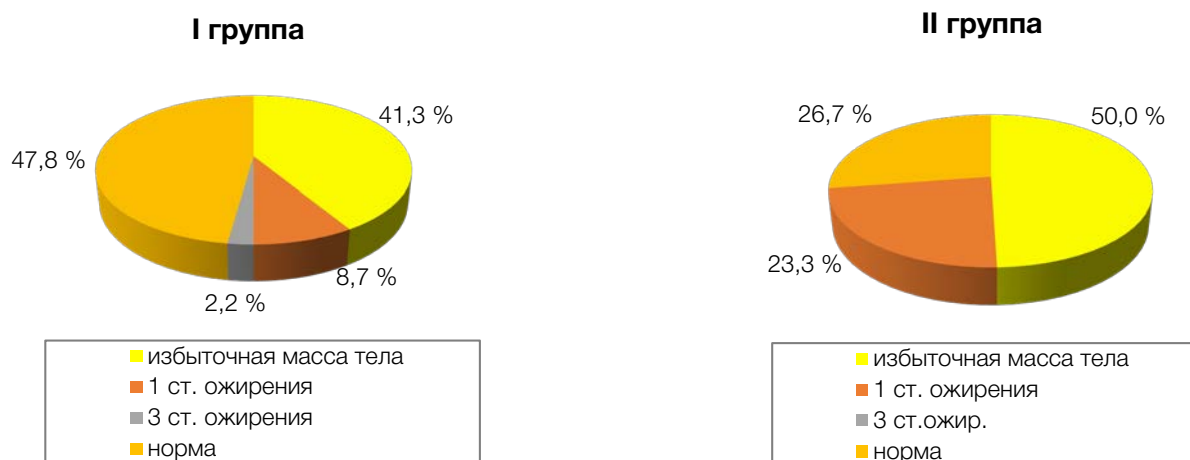


Рисунок 1. Характеристика обеих групп пациентов
Figure 1. Characteristics of both groups of patients

Результаты

Анализ показал, что не было статистически значимой разницы по длительности операции между пациентами с нормальным ИМТ и группой с ожирением при различных хирургических подходах. Отсутствует линейная регрессия зависимости между индексом массы тела и длительностью оперативного вмешательства. Однако, исходя из статистического анализа, пациенты с ожирением оперировались дольше и имеют больший разброс данных.

Показатели кровопотери в обеих группах оказались меньше критического уровня ($p < 0,05$). Исследование показало, что чем больше ИМТ пациента, тем дольше длительность операции и больше кровопотеря. Хотя этот вывод кажется безапелляционным, считаем, что он требует уточнения и анализа (табл. 1, 2).

Клинико-функциональные результаты лечения оценены по шкале Харриса на сроках 6 и 12 месяцев в обеих группах. Результаты представлены в таблице 3. У пострадавших с нормальным ИМТ и ожирением отмечается положительная динамика, но достоверность отличий функциональных возможностей ($p < 0,05$) получена только на сроке 6 месяцев. Через 12 месяцев после операции в обеих группах достоверных отличий нет.

Обсуждение

В настоящее время хирургическое лечение черепно-лицевых переломов бедра в основном делится на внутреннюю фиксацию и искусственную замену тазобедренного сустава, при выборе конкретных методов следует учитывать особенности пожилых пациентов с ожирением. Ряд сравниваемых параметров двух видов хирургического лечения черепно-лицевых переломов бедренной кости у пострадавших пожилого возраста на фоне ожирения в нашем исследовании наглядно показывает равноценную эффективность каждого из них.

Нынешний проект рекомендаций по лечению столь частого вида переломов однозначно ориентирован на остеосинтез, поскольку результаты его обнадеживают. Вместе с тем, авторы явно не учитывают проблему ожирения, свойственного 35 % нашего населения в пожилом возрасте [10]. Относительная сложность проведения БИОС в этих случаях, затруднение в активизации и реабилитации тучных пострадавших и риски ранней нагрузки на травмированную конечность ведут к поискам альтернативных методов хирургического лечения черепно-лицевых переломов бедренной кости.

Таблица 1. Сравнение показателей между двумя весовыми категориями при ЭТБС

Table 1. Comparison of rates between the two weight classes in hip arthroplasty

Группа (ИМТ)	Количество случаев, n	Длительность операции, мин	Кровопотеря, мл	Койко-дней
ИМТ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	24	$73,5 \pm 15,2$	$243,5 \pm 77,1$	$9,3 \pm 2,5$
ИМТ $< 25 \text{ kg/m}^2$	22	$70,5 \pm 12,8$	$185,0 \pm 54,2$	$10,2 \pm 2,1$
P		0,463	0,005	0,220

Таблица 2. Сравнение показателей между двумя весовыми категориями при БИОС

Table 2. Comparison of rates between the two weight classes for blocked intramedullary osteosynthesis

Группа (ИМТ)	Количество случаев, n	Длительность операции, мин	Кровопотеря, мл	Койко-дней
ИМТ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	22	$69,8 \pm 18,08$	$142,08 \pm 39,6$	$10,5 \pm 4,2$
ИМТ $< 25 \text{ kg/m}^2$	8	$66,3 \pm 10,6$	$91,9 \pm 25,9$	$8,8 \pm 3,1$
P		0,519	0,003	0,308

Таблица 3. Функциональные результаты по шкале Харриса

Table 3. Harris Scale Functional Outcomes

Вид операция	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ЭТБС	$69,9 \pm 4,0$	$86,9 \pm 4,6$
БИОС	$67,0 \pm 4,2$	$85,9 \pm 3,29$
P	0,04	0,28

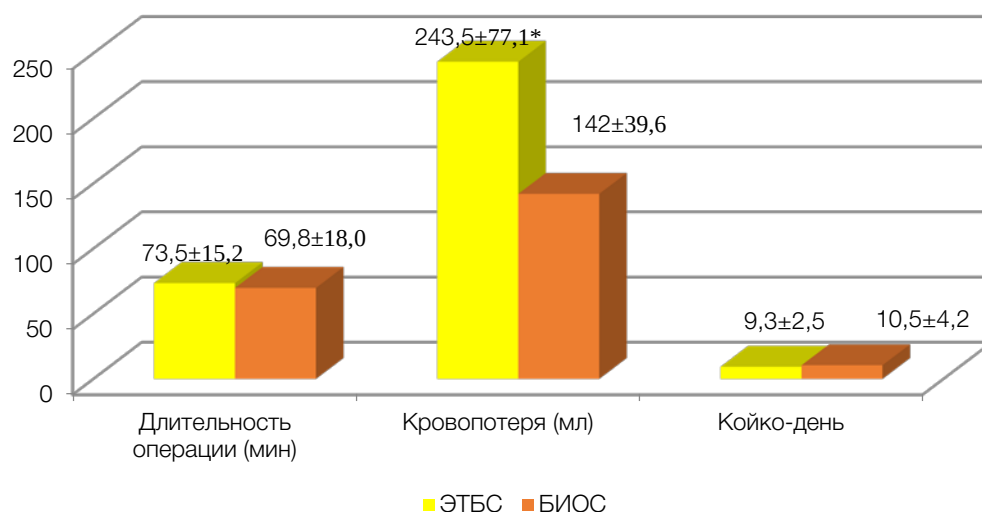


Рисунок 2. Сравнение показателей стационарного этапа лечения пациентов с повышенным ИМТ при различных вариантах хирургического пособия. Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$)

Figure 2. Comparison of the inpatient care parameters of patients with elevated BMI under different surgical options. Note: * – significant differences ($p < 0.05$)

Ранняя активизация с возможностью полноценной нагрузки на оперированную конечность при использовании преимуществ эндопротезирования – важнейший фактор благоприятного исхода лечения, да и сохранения жизни этой сложной группе пострадавших.

Эндопротезирование является одним из возможных вариантов лечения вертельных переломов бедренной кости. Мы проанализировали лишь малую толику результатов, но и они на ранних сроках (год полноценной реабилитации пациента) позволяют сделать вывод о приемлемости метода в ряде случаев для лечения пострадавших.

Зарубежная литература показывает, что ожирение является одним из факторов, приводящих к ревизии после артропластики [11]. Частота износа и выживаемости послеоперационных протезов у пациентов с ожирением является общей проблемой врачей и пациентов. Повышенная масса тела неизбежно приведет к увеличению нагрузки на протез и износу вкладыша сустава. Ранняя выживаемость пациентов в этой группе была хорошей, но необходимо проверить долгосрочный эффект.

Следует учесть, что мы обсуждаем возможность и приемлемость артропластики при вертельных переломах бедра у пожилых пациентов с определенной долей ограниченности передвижений.

Выводы:

1. Сравнительное исследование на относительно небольшом материале показало, что нет статистически значимой разницы по длительности операции между пациентами с нормальным ИМТ и с ожирением при различных хирургических подходах.
2. Показатели кровопотери в обеих группах оказалась меньше критического уровня ($p < 0,05$). Исследование ожидаемо подтвердило, что чем больше ИМТ пациента, тем дольше длительность операции и больше кровопотеря.
3. Представленный материал позволяет нам констатировать, что артропластика тазобедренного сустава может применяться при вертельных переломах проксимального отдела бедренной кости, если нет соответствующих хирургических противопоказаний.

Литература/References

- 1 Колондаев А.Ф., Родионова С.С., Солод Э.И. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза. *Русский медицинский журнал*. 2004;12(24):1388-1392. [Kolondaev A.F., Rodionova S.S., Malt E.I. Combined treatment of femoral neck fractures with osteoporosis. *Russian Medical Journal*. 2004;12(24):1388-1392. (In Russ)].
- 2 Котельников Г.П., Ардагов С.В., Панкратов А.С., Огурцов Д.А., Бутовченко И.Ю. Лечение пожилых пациентов с повреждениями проксимального отдела бедра. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новое*

- в травматологии и ортопедии», посвященная 45-летию кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии. СамГМУ. Самара, 2012;56-57. [Kotelnikov G.P., Ardatov S.V., Pankratov A.S., Ogurtsov D.A., Treatment of elderly patients with injuries of the proximal femur. *All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "New in Traumatology and Orthopaedics", dedicated to the 45th anniversary of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Ex-Tremal Surgery*. SamGMU. Samara, 2012;56-57. (In Russ)].
- 3 Аманов А.Т. и др. Биомедицинские исследования функций и качества жизни пожилых пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости. *Вестник КазНМУ*. 2014;1:243-245. [Amanov A.T. et al. Biomedical research on function and quality of life in elderly patients with proximal femur fractures. *Bulletin of KazNMU*. 2014;1:243-245. (In Russ)].
 - 4 Кауц О.А., Барабаш А.П., Русанов А.Г. Анализ методов лечения окколосуставных переломов проксимального отдела бедренной кости и их последствий (обзор литературы). Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;1:154-159. [Kauts O.A., Barabash A.P., Rusanov A.G. Analysis of treatments for periarticular fractures of the proximal femur and their consequences (literature review). *Saratov Journal of Medical Scientific Journal*. 2010;1:154-159. (In Russ)].
 - 5 Матвеев А.Л. и др. Эпидемиология метаболических заболеваний скелета у лиц с высокой вероятностью патологических переломов проксимального отдела бедра и методы их хирургической профилактики. *Курский научно-практический вестник человек и его здоровье*. 2015;4:97-103. [Matveev A.L. et al. The metabolic diseases of the skeleton in persons with a high probability of pathological fractures of the proximal femur and methods of their surgical prophylaxis. *Kursk Scientific Practical Bulletin Man and His Health*. 2015;4:97-103. (In Russ)].
 - 6 Sakr M., Girard J., Khatib H. The effectiveness of primary bipolar arthroplasty in treatment of unstable in trochanteric fractures in elderly patients. *N. Am. J. Med. Sci*. 2010;2(12):561-568.
 - 7 Дулаев А.К. и др. Раннее хирургическое вмешательство при чрезвертельных переломах бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста. *Скорая медицинская помощь*. 2011;2:54-58. [Dulaev A.K. et al. Early surgical intervention for peritrochanteric fractures of the femur in elderly and elderly patients. *Emergency Medical Services*. 2011;2:54-58. (In Russ)].
 - 8 Дюжиков А.А., Карташов А.А. Сравнительная эффективность различных методов остеосинтеза грудины после аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца на фоне избыточной массы тела. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;5:38-41. [Dyuzhikov A.A., Kartashov A.A. Comparative effectiveness of various methods of osteosynthesis of the sternum after coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease against the background of overweight. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2013;5:38-41. (In Russ)].
 - 9 Ивченко А.В. и др. Использование проксимальной бедренной блокирующей пластины для напряженного остеосинтеза вертельных переломов бедра. *Травма*. 2013;5:51-54. [Ivchenko A.V. et al. The use of a proximal femoral locking plate for stress osteosynthesis of trochanteric femoral fractures. *Trauma*. 2013;5:51-54. (In Russ)].
 - 10 Дубров В., Шелупаев А.А., Арутюнов Г.П., Белов М.В. и др. Переломы проксимального отдела бедренной кости. Клиника, диагностика и лечение (Клинические рекомендации, в сокращении). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2021;28(4):49-89. [Dubrov V.E. et al. Fractures of the proximal femur. Clinical features, diagnosis and treatment (Clinical guidelines, abridged version). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2021;28(4):49-89 (In Russ)].
 - 11 Adelani M.A., Crook K., Barrack R.L. et al. What is the prognosis of revision total hip arthroplasty in patients 55 years and younger? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(5):1518-1525.
 - 12 Ахтямов И.Ф., Хань Х.Ч., Файзрахманова Г.М., Гагифуллов Г.Г., Юсеф А.И. Артропластика тазобедренного сустава у пациентов с ожирением (метаанализ). *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(1):117-123. [Akhtiamov I.F., Han H.Z., Faizrahmanova G.M., Garifullov G.G., Yousef A.I. [Hip Arthroplasty in Patients with Obesity (Meta-analysis)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(1):117-123. (In Russ)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Хань Хао Чжи

аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: hanhaozhi723@hotmail.com

ORCID 0000-0001-6459-5742

Вклад в статью 30 % – анализ клинического материала, сопоставление его с данными литературы

Ахтямов Ильдар

Фуатович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: yalta60@mail.ru

ORCID 0000-0002-4910-8835

Вклад в статью 40 % – определение концепции исследования, анализ трендов литературы

Ардашев Сергей

Александрович

аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: ardashev-sergei@mail.ru

ORCID 0000-0003-4847-2392

Вклад в статью 30 % – подготовка обсуждения и выводов из работы, анализ достоверности полученных результатов

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ «СЛОЖНОГО» РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

**А.А. Супильников¹, Е.А. Ледовских¹, Н.М. Джамалова², Л.А. Трусова¹,
А.А. Старостина¹, Р.Р. Юнусов³, Б.И. Яремин¹**

¹Медицинский университет «Реавиз», Самара, Москва

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

³Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Заживление ран – это сложный биологический процесс, в который входят различные клетки, медиаторы и компоненты внеклеточного матрикса, участвующие в процессах коагуляции, воспаления, ангиогенеза, реэпителизации, и фиброплазии. Заживление ран описывается четырьмя взаимосвязанными фазами: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Каждая из фаз имеет свою роль на молекулярном и тканевом уровнях, и при возникновении дефекта в цепи одной из фаз раневого процесса нарушается процесс заживления, и возникает состояние хронической раны. Происходит это под влиянием различных факторов, таких как инфекции, нарушение артериального и венозного кровообращения, диабет 2 типа и хроническое воспаление. Длительно незаживающие раны представляют актуальную проблему современной медицины. В патогенезе хронических ран важнейшую роль играет окислительный стресс. В данном обзоре рассматривается патогенез хронических ран и участия в нём активных форм кислорода (АФК), окислительного стресса, роли митохондрий в генерации АФК, а также перспективы применения митохондриально-направленных антиоксидантов в лечении хронических ран.

Ключевые слова: митохондрия, раневой процесс, антиоксиданты, лечение ран.

Для цитирования: Супильников А.А., Ледовских Е.А., Джамалова Н.М., Трусова Л.А., Старостина А.А., Юнусов Р.Р., Яремин Б.И. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):28-36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2>

THE ROLE OF MITOCHONDRIA IN THE PATHOGENESIS OF THE "COMPLEX" WOUND PROCESS

**A.A. Supilnikov¹, E.A. Ledovskikh¹, N.M. Dzhamalova², L.A. Trusova¹,
A.A. Starostina¹, R.R. Yunusov³, B.I. Yaremin¹**

¹Reaviz Medical University, Samara, Moscow

²Skifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow

³Samara State Medical University, Samara

Abstract. Wound healing is a complex biological process involving various cells, mediators, and components of the extracellular matrix involved in the processes of coagulation, inflammation, angiogenesis, epithelialization, and fibroplasia. Wound healing is described by four interrelated phases: hemostasis, inflammation, proliferation and remodeling. Each of the phases has its role at the molecular and tissue levels, and if a defect occurs in the chain of one of the phases of the wound healing process, the healing process is disturbed and a chronic wound condition occurs. Various factors such as infections, arterial and venous circulatory disorders, type 2 diabetes and chronic inflammation contribute to this. Prolonged non-healing wounds represent an urgent problem of modern medicine. Oxidative stress plays a crucial role in the pathogenesis of chronic wounds. In this review the pathogenesis of chronic wounds and its involvement of reactive oxygen species (ROS), oxidative stress, the role of mitochondria in ROS generation as well as the prospects of mitochondrial-directed antioxidants in the treatment of chronic wounds are considered.

Key words: mitochondria, wound process, antioxidants, wound treatment.

Cite as: Supilnikov A.A., Ledovskikh E.A., Dzhamalova N.M., Trusova L.A., Starostina A.A., Yunusov R.R., Yaremin B.I. The role of mitochondria in the pathogenesis of the "complex" wound process. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):28-36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2>



Заживление ран происходит в четыре перекрывающихся фазы: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование.

Фаза гемостаза начинается сразу после травмы и разделяется на первичную – тромбоцитарно-сосудистую реакцию, реализующуюся за счёт сокращения стенок кровеносных сосудов и образования первичного тромбоцитарного тромба, и вторичную – свёртывание крови, которая происходит за счёт клеток крови, а также плазменных ферментных систем (свёртывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др.). Повреждение эндотелия обнажает белки субэндотелиального матрикса, а также способствует выделению из сосудистой стенки АДФ, катехоламинов (адреналин, норадреналин), серотонина, тромбоксана А₂, ФАТ, которые в свою очередь стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов к участку повреждения. Впоследствии тромбин запускает активацию тромбоцитов, и под действием сократительных белков происходит их дегрануляция, в итоге стимуляторы агрегации выделяют уже сами тромбоциты. В процессе дегрануляции происходит высвобождение а-гранул, из которых секретируются b-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, фактор Виллебранда и фактор роста тромбоцитов (PDGF), плотных гранул, из которых образуется адреналин, серотонин и АДФ, и пероксисом и лизосом, из которых образуются ферменты протеазы и кислые гидролазы. Под действием хемотаксических факторов, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и трансформирующий фактор роста-b (TGF-b), которые продуцируют тромбоциты, происходит миграция нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, кератиноцитов и гладкомышечных клеток, которые необходимы для последующих фаз нормального заживления раны. В ходе агрегации новых тромбоцитов, под действием плазменной системы свертывания крови, формируется фибриновый тромб, в состав которого входят фибрин, фибронектин, витронектин, тромбоспондин и фактор Виллебранда. Фибриновый тромб служит не только для предотвращения кровотечения и защиты от инфицирования раны, но также действует как матрица для поступающих иммунных клеток, цитокинов и факторов роста [1, 29].

Воспалительная фаза начинается с инфильтрации раны полиморфноядерными лейкоцитами, в основном нейтрофилами. Эти клетки мигрируют в область раны благодаря тромбоцитам, хемотаксическим факторам (трансформирующий фактор роста TGF-b), белку системы комплемента C5a, формилметионилу. Гранулоциты используют протеолитические ферменты, такие как металлопротеиназы (ММП) (эластазу и коллагеназу) и сериновые протеазы для расщепления белков матрикса и миграции во внеклеточное пространство, где они фагоцитируют бактерии и генерируют активные формы кислорода АФК. После выполнения основной функции нейтрофилов – предотвращения инфицирования, в рану мигрируют моноциты, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги. В позднюю фазу воспаления макрофаги имеют наиболее важное значение, поскольку помимо фагоцитоза они способны высвобождать АФК, продуцировать цитокины и факторы роста, стимулируя образование грануляционной ткани и ангиогенез, необходимые для пролиферативной фазы заживления ран. Факторы роста макрофагов включают: фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста-b (TGF-b), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α (TNF α). Завершающий этап воспаления характеризуется появлением лимфоцитов, которые могут быть привлечены интерлейкином-1 и IgG, и которые также участвуют в ремоделировании коллагена и внеклеточного матрикса [1].

Пролиферативная фаза включает в себя: фиброплазию, грануляцию, эпителизацию и ангиогенез. В эту фазу происходит регенерация клеточных структур внутри раны, идет пролиферация фибробластов с замещением фибринового матрикса на грануляционную ткань, активация кератиноцитов под действием фактора роста кератиноцитов (KGF) и эпидермального фактора роста (EGF), которые обеспечивают процесс эпителизации. Фибробласты синтезируют компоненты внеклеточного матрикса: белки внеклеточного матрикса, коллаген I и III типов, эластин, матриксные металлопротеиназы (ММП), которые, разрушая фибриновый тромб, обеспечивают движение фибробластов к месту регенерации, и гликозаминогликаны (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота и дерматансульфат и протеоглики). Фибробласты

также выделяют цитокины и факторы роста (трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)), стимулирующие кератиноциты к синтезу компонентов базальной мембраны: коллагена IV и VII типов, ламинина-5, перликана. Ангиогенез запускается гипоксией и происходит на всех этапах заживления ран, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и фактор роста тромбоцитов (PDGF) секретируемые тромбоцитами во время фазы гемостаза и макрофагами во время воспаления, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые в свою очередь продуцируют фактор некроза опухоли α (TNF α), стимулируя ангиогенез. Также ангиогенезу способствует сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который индуцирует гладкомышечные и эндотелиальные клетки к месту пролиферации [1, 4, 29].

С началом развития грануляционной ткани начинается **фаза ремоделирования**: переход от грануляционной к рубцовой ткани. Эта фаза характеризуется появлением фибронектина и гиалуронана, снижением клеточности, утолщением пучков коллагеновых волокон, замещением коллагена III типа коллагеном I типа, что увеличивает прочность соединения краев раны и обеспечивает образование более прочного рубца. Процесс ремоделирования почти полностью контролируется активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов (тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ТИМП). Основным типом клеток, ответственным за ремоделирование раны, являются фибробласты, которые заменяют фибриновый матрикс гиалуроновой кислотой, фибронектином и протеогликанами. В последующем в ответ на цитокины, фибробласты увеличивают экспрессию α -гладкомышечного актина и дифференцируются в миофибробласты, сближая края раны друг с другом. В этот момент синтез ВКМ снижается, а ранее синтезированные компоненты изменяются по мере ремоделирования матрикса. В завершении ремоделирования появляется эластин, реформирующий эластичные волокна, а клеточность резко снижается за счет апоптоза макрофагов, эндотелиальных клеток, фибробластов и миофибробластов [3–6, 32].

Регуляция окислительно-восстановительных процессов при нормальном заживлении ран

Молекулярный кислород (O_2) необходим для аэробного энергетического метаболизма, основан-

ного на окислительном фосфорилировании, посредством которого окислительно-восстановительная энергия митохондриального электронного транспорта преобразуется в аденозинтрифосфат (АТФ), его большое количество необходимо для восстановления тканей в процессе заживления ран.

Вместе с процессом окислительного фосфорилирования, происходят реакции восстановления кислорода, которые образуют его активные формы (АФК). К активным формам кислорода (АФК) относят супероксиданион (O_2^-), перекись (O_2), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы (ОН), гидроксильные (OH^-) ионы т.д. На физиологических уровнях АФК, генерируемые нейтрофилами, мононуклеарными фагоцитами, выполняют ряд функций: защита организма от инфекционных агентов, диапедез лейкоцитов, участие в сужении сосудов и образовании тромбов, действуют как вторичные молекулы, высвобождают TNF- α и PDGF, которые передают сигналы, вызывающих активацию и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. АФК вовлечены как в катаболические (процессы, связанные с окислением молекул, АФК забирают электроны у последних, повреждая их структуру; например, в дыхательной цепи митохондрий, электронно-транспортной цепи микросом, при окислении катехоламинов и т.д.), так и в анаболические (синтез лейкотриенов, тромбоксанов, простагландинов) процессы.

В физиологических условиях выработка АФК и RNS достаточно низкая, и окислительное повреждение сводится к минимуму благодаря антиоксидантной защите. Для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза аэробные организмы имеют эффективные антиоксидантные системы. Антиоксидантная система включает в себя антиоксидантные ферменты: каталазу, изоформы глутатионпероксидазы (GPX) и супероксиддисмутазы (SOD), глутатионредуктазу. Изоформы каталазы и глутатионпероксидазы (GPX) устраняют H_2O_2 , а также других органических гидропероксидов, изоформы супероксиддисмутазы (SOD) преобразуют O_2^- в H_2O_2 . Одновременно с этим в защите от АФК участвуют тиолы (глутатион, липоевая кислота и N-ацетилцистеин), убихинон (коэнзим Q10), мелатонин, и металлосвязывающие белки (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, металлотин и лактоферрин), которые связывают окисли-

тельно-активные ионы металлов. Экзогенные антиоксиданты могут дополнять действие эндогенных антиоксидантов или напрямую уничтожать АФК. К экзогенным антиоксидантам относятся некоторые витамины и минералы, каротиноиды, полифенолы, флавоноиды, жирные кислоты, омега-3 и омега-6 [8, 9, 31].

На рисунке 1 показаны роли АФК во время заживления ран (относится к нормальным, а не избыточным уровням АФК).

(1) АФК играют важную роль на начальном этапе раневого процесса, уменьшая кровоток и локальную передачу клетками сигналов о тромбообразовании;

(2) локальное высвобождение АФК привлекает связанные с кровеносными сосудами местные нейтрофилы к месту раны для защиты от бактерий;

(3) в процессе фагоцитоза высвобождается АФК, чтобы остановить рост бактерий;

(4) другие иммунциты, включая моноциты, мигрируют к месту раны, помогая атаковать вторгающиеся патогенные микроорганизмы;

(5) высвобождение АФК стимулируют деление и миграцию эндотелиальных клеток для перестройки кровеносных сосудов, деление и миграцию фибробластов для образования компонентов нового внеклеточного матрикса (включая синтез коллагена) и способствуют пролиферации и миграции кератиноцитов [7, 30].

Заживление хронических ран и окислительный стресс

Хронические раны – это раны, которые не заживают в течение определенного периода времени несмотря на соответствующее лечение, из-за нарушения фаз заживления ран и стойких сопутствующих патологий, таких как инфекции, локальная ишемия, нарушение артериального и венозного кровообращения, диабет 2 типа и хроническое воспаление. Несмотря на различные причины возникновения хронических ран, патогенез происходит по общему сценарию [10, 11].

Хроническая рана характеризуется обилием иммунных клеток, выделяющих избыточное количество провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и активных форм кислорода (АФК). Нарушается баланс между провоспалительными цитокинами, хемокинами, протеазами и их ингибиторами, присущий острым ранам.

Особую роль в патогенезе хронических ран играет повышенная активность таких протеаз как серинпротеазы и матриксные металлопротеазы (ММП) (коллагиназы, эластазы, гелатиназы А и В) наряду со сниженным уровнем ингибиторов протеаз (тканевые ингибиторы ММП (ТИМП)) [12]. Высокий уровень протеаз способствует разрушению компонентов ВКМ и основных факторов роста: фактор роста фибробластов (bFGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), а серинпротеазы способствуют деградации фибронектина – основного белка, участвующего в фазе ремоделирования [29].

Среди этих факторов ключевую роль в хронических ранах играет ксантиноксидоредуктаза (XOR), усиливая процессы свободнорадикального окисления, предотвращает пролиферацию, васкуляризацию и реэпителизацию, тем самым поддерживая хроническое воспаление в ране. XOR существует в двух формах: ксантиндегидрогеназа (XDH) и ксантиноксидаза (XO), они потребляют молекулярный кислород, чтобы катализировать превращение гипоксантина в ксантин и, наконец, в мочевую кислоту с сопутствующим образованием супероксида (O_2) и перекиси водорода (H_2O_2).

АФК, полученные из XO, могут также опосредовать высвобождение интерлейкина- 1β (IL- 1β), мощного провоспалительного цитокина, повышенный уровень IL- 1β увеличивает привлечение иммунных клеток к месту повреждения, что только усиливает воспаление. Сочетание вышеописанных явлений вызывает истощение внеклеточного матрикса, ингибирование фазы пролиферации, сохранение воспаления, препятствуя заживлению раны [13].

Окислительный стресс при хронической ране

Основная причина возникновения труднозаживающих ран – хронический окислительный стресс, при котором в течение продолжительного времени уровень АФК поднимается, а антиоксидантная система ингибируется. Несбалансированные уровни АФК вызывают окисление различных биомолекул, происходит усиленное окисление белка и перекисное окисление липидов, вызывающее окислительное повреждение.

4. Привлечение лимфоцитов. Миграция лимфоцитов в зону раны, стимулированная свободными радикалами

2. Привлечение нейтрофилов. Быстрая миграция нейтрофилов из локальных кровеносных сосудов в зону повреждения, стимулированная свободными радикалами

5. Восстановление тканей. Стимулированное свободными радикалами деление клеток и миграция кератиноцитов, эндотелиальных клеток (ангиогенез) и фибробластов, синтез коллагена

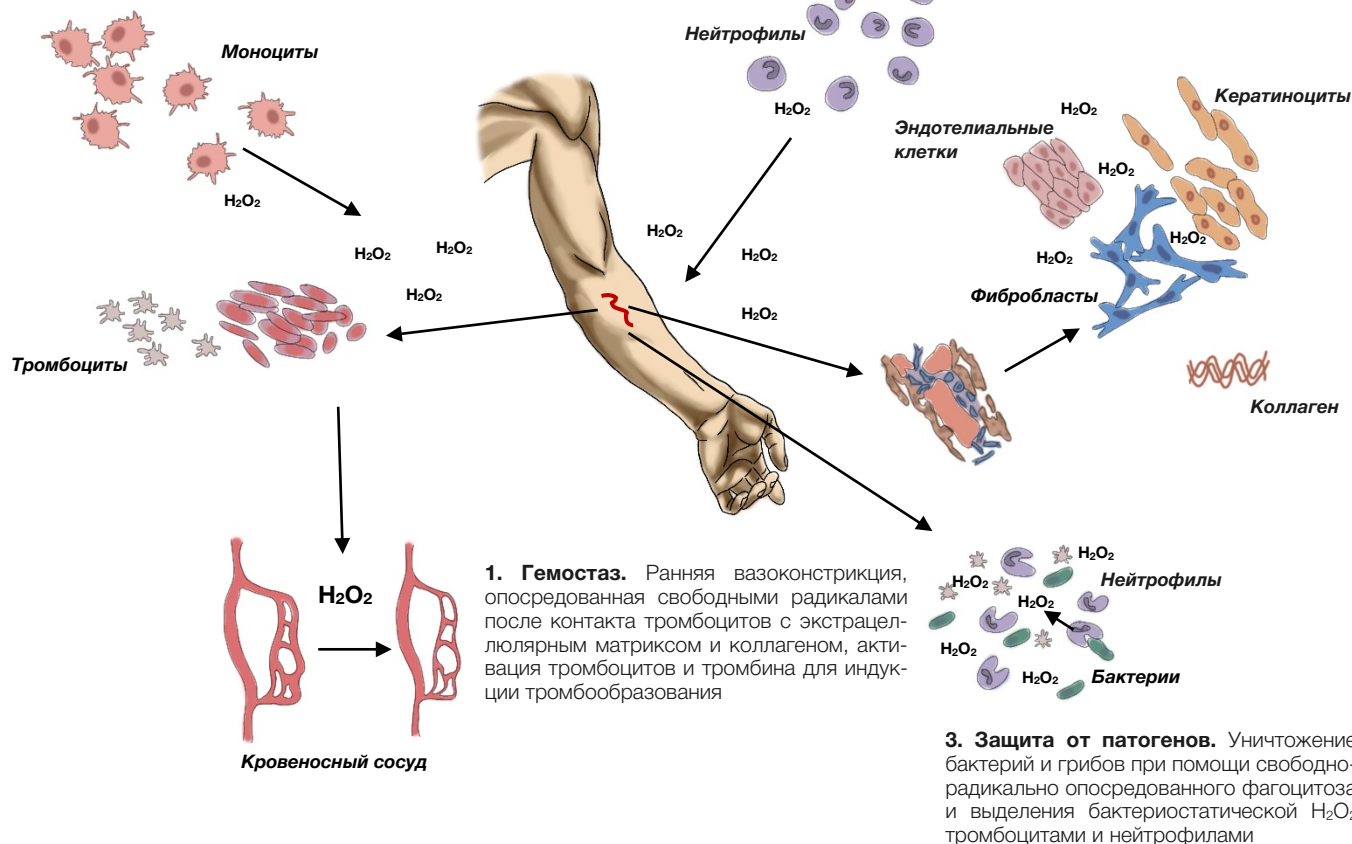


Рисунок 1. Роли АФК в заживлении ран
Figure 1. Roles of ROS in wound healing

Неконтролируемая продукция АФК не только вызывает окислительное повреждение, но также стимулирует пути передачи сигналов, приводящие к усиленной экспрессии сериновых протеаз, ММП и воспалительных цитокинов. Нарушается баланс между протеазами и их ингибиторами, усиливая воспаление.

Основную сложность при окислительном стрессе представляет то, что перекисное окисление липидов начинается с внедрения свободного радикала в липидный слой (инициация), который окисляет жирные кислоты с образованием липидного радикала, который, в свою очередь, вступает в реакцию с молекулярным кислородом, растворенным в среде. Таким образом, образуется новый свободный радикал. Этот радикал атакует следующий липид с образованием гидроперекиси липида и нового радикала. Процесс продолжается до тех пор, пока не произойдет обрыв цепи, результатом

которого могут стать повреждения клеточных мембран, это ограничивает подвижность полипептидной цепи и снижает активность ферментов, белков, встроенных в клеточные мембраны и рецепторов, что в итоге приводит к нарушению свойств и функций, таких как ионный транспорт, ферментативная и рецепторная активности, окисление белков с изменением их третичной структуры (аминокислоты, как аргинин, лизин, пролин), как следствие происходит ингибирование различных ферментов, разрыв нитей ДНК.

Помимо этого, активные формы кислорода (АФК), реагируют с оксидом азота (NO), образуя активные формы азота (RNS). Оксид азота и его метаболиты играют важную роль в ряде физиологических процессов, таких как регуляция кровяного давления и образование тромбов. Действие NO опосредованно его метаболитами (S-нитрозотиол). S-нитрозотиолы действуют как эндотелиальный

фактор релаксации, активируют гемсодержащую гуанилатциклазу и ингибируют агрегацию тромбоцитов. Оксид азота (NO), вырабатываемый изоформами NO-синтазы (NOS), самопроизвольно вступает в реакцию с супероксидом (O_2^-), продуцируемым в реакциях с НАДФН-оксидазой, образуя пероксинитрит ($ONOO^-$). Пероксинитрит ($ONOO^-$) реагирует с такими веществами как коэнзим Q, белки, в том числе белки дыхательной цепи митохондрий, липиды (перекисное окисление липидов) и нуклеиновые кислоты (окислительные модификации в нуклеиновых основаниях). Эти реакции влияют на структуру и функцию белка и могут вызывать изменения каталитической активности ферментов, изменения цитоскелета, нарушение передачи клеточного сигнала и усиление апоптоза клеток.

Лечение хронических ран. Митохондриально-направленные антиоксиданты

Для классических антиоксидантов есть много ограничений, главное из которых то, что они нейтрализуют свободные радикалы только *in vitro* и не попадают туда, где образуются супероксид-радикалы.

Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1:

- 10-(6t-пластохинонил). Пластохинон очень эффективный переносчик электронов и антиоксидант хлоропластов, конъюгировали с децилтрифенилфосфонием для получения катиона, легко проникающего через мембраны. Этот катион, называемый SkQ1, специфически воздействует на митохондрии с помощью электрофореза в электрическом поле, образованном дыхательной цепью митохондрий. Дыхательная цепь также восстанавливает восстановленный SkQ1H(2) из его окисленной формы, которая появляется в результате антиоксидантной активности SkQ1H(2). SkQ1H(2) предотвращает окисление кардиолипина, митохондриального фосфолипида, который особенно чувствителен к воздействию активных форм кислорода (АФК). В клеточных культурах SkQ1 и его аналог пластохинонилдецилродамин 19 (SkQR1) останавливают H_2O_2 -индуцированный апоптоз [26].

Высокоэффективный митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 стимулирует заживление кожных ран, действуя на воспалительную и пролиферативную фазы ранозаживления в различных экспериментальных моделях *in vivo* и *in*

vitro. Имеются основания полагать, что препараты для локальной терапии труднозаживающих ран на основе SkQ1 послужат эффективным средством борьбы с длительно незаживающими ранами у разных категорий пациентов, в том числе при сахарном диабете, а также у пациентов с хроническими критическими состояниями и рецидивирующими инфекциями [27].

Производные пластохинона, ковалентно конъюгированные с липофильными катионами (SkQ), являются одной из наиболее интенсивно изучаемых групп митохондриально-направленных антиоксидантов. Было показано, что введение SkQ1 мышам с ожирением, содержащимся на диете с высоким содержанием жиров и сахарозы, нормализовало уровни H_2O_2 и белковых карбониллов в мышцах. Интересно, что SkQ1 предотвращает увеличение митохондриального биогенеза, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, вероятно, опосредованное активацией Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы CaMKII [28]. Другие липофильные антиоксиданты, например, коэнзим Q10, также хорошо проникают в мембраны, но при этом они практически полностью остаются в тех мембранах, в которые попали первыми. Т.е. в мембране клетки или, в крайнем случае, во внешней мембране митохондрий. SkQ1 за счет заряженного компонента может перемещаться из мембраны в воду.

Антиоксиданты, направленные на митохондрии, включают молекулы на основе липофильных катионов трифенилфосфония, такие как:

- мито- α -липоевая кислота. MitoQ представляет собой перорально доступное митохондриально-направленное производное антиоксиданта убихинона. MitoQ содержит липофильный катион трифенилфосфония (TPP), который обеспечивает быстрое проникновение в двойные слои фосфолипидов и приводит к накоплению в митохондриях. В митохондриальном матриксе MitoQ постоянно восстанавливается дыхательной цепью до своей активной формы и защищает митохондрии от окислительного повреждения. Из-за характеристики избирательного накопления и непрерывной рециркуляции в митохондриях было продемонстрировано, что MitoQ защищает *in vitro* и *in vivo* от многих патологий, связанных с окислительным повреждением, включая ишемически-реперфузионное повреждение, сердечно-сосудистые заболевания, этанолзависимый гепатостеатоз и сепсис. MitoQ

успешно прошел клинические испытания фазы I и фазы II и показал свою эффективность против повреждения печени у пациентов с инфекцией гепатита С. Важно отметить, что эти клинические испытания показали, что MitoQ не имеет серьезных побочных эффектов. В клинических испытаниях MitoQ было показано, что препарат улучшает острую травму толстой кишки в мышинной модели колита не только благодаря своим антиоксидантным эффектам, но и благодаря противовоспалительным эффектам, которые подавляют созревание провоспалительных цитокинов IL-1 бета и IL-18. Учитывая мощную защитную роль MitoQ в экспериментальной модели колита и его доказанную безопасность в клинических испытаниях на людях, MitoQ является возможным препаратом для лечения хронических ран [25].

Выводы

Окислительный стресс играет важнейшую роль в патогенезе хронических ран, повышенная

индукция АФК повреждает комплексы дыхательной цепи митохондрий, индуцируя апоптоз. Чрезмерный и неконтролируемый окислительный стресс способствует поддержанию и дерегулированию процессов воспаления, которые являются ключевыми факторами патогенеза труднозаживающих ран. В свою очередь, терапия с применением митохондриально-направленных антиоксидантов на основе производных антиоксиданта убихинона и пластохинона оказалась полезной для улучшения состояния хронических ран. Учитывая доказанную безопасность и эффективность препаратов, подтвержденную клиническими испытаниями на людях, митохондриально-направленные антиоксиданты являются возможным препаратом для лечения хронических ран.

Литература/References

- 1 Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):589-605; quiz 605-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.068>. PMID: 26979352.
- 2 Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219-29. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139336; PMCID: PMC2903966.
- 3 Kasuya A, Tokura Y. Attempts to accelerate wound healing. *J Dermatol Sci*. 2014 Dec;76(3):169-72. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.11.001>. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25468357.
- 4 Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Oct;73(20):3861-85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>. Epub 2016 May 14. PMID: 27180275; PMCID: PMC5021733.
- 5 Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016 Mar 1;5(3):119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>. PMID: 26989578; PMCID: PMC4779293.
- 6 Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*. 2013 Aug;22(8):407-8, 410-12. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.8.407>. PMID: 23924840.
- 7 Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):89-96. <https://doi.org/10.1111/iwj.12557>. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26688157; PMCID: PMC7950185.
- 8 Kim HK, Nilius B, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Cardiac Response to Oxidative Stress Induced by Mitochondrial Dysfunction. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;170:101-27. https://doi.org/10.1007/112_2015_5004. PMID: 26744346.
- 9 Xie W, Santulli G, Reiken SR, Yuan Q, Osborne BW, Chen BX, Marks AR. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2015 Jul 14;5:11427. <https://doi.org/10.1038/srep11427>. PMID: 26169582; PMCID: PMC4501003.
- 10 Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):89-96. <https://doi.org/10.1111/iwj.12557>. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26688157; PMCID: PMC7950185.
- 11 Schäfer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res*. 2008 Aug;58(2):165-71. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.06.004>. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18617006.
- 12 Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*. 2016 Jan;25(1):46-55. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.1.46>. PMID: 26762498.
- 13 Fernandez ML, Stupar D, Croll T, Leavesley D, Upton Z. Xanthine Oxidoreductase: A Novel Therapeutic Target for the Treatment of Chronic Wounds? *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Mar 1;7(3):95-104. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0724>. PMID: 29644146; PMCID: PMC5833883.
- 14 Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen*. 2009 Jan-Feb;17(1):1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x>. PMID: 19152646; PMCID: PMC2704021.

- 15 Sen CK, Khanna S, Babior BM, Hunt TK, Ellison EC, Roy S. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. *J Biol Chem*. 2002 Sep 6;277(36):33284-90. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203391200>. Epub 2002 Jun 14. PMID: 12068011.
- 16 Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care*. 2008 Sep;17(9):399-402. <https://doi.org/10.12968/jowc.2008.17.9.30937>. PMID: 18833899.
- 17 Toledo-Pereyra LH, Lopez-Neblina F, Toledo AH. Reactive oxygen species and molecular biology of ischemia/reperfusion. *Ann Transplant*. 2004;9(1):81-3. PMID: 15478900.
- 18 Willam C, Schindler R, Frei U, Eckardt KU. Increases in oxygen tension stimulate expression of ICAM-1 and VCAM-1 on human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1999 Jun;276(6):H2044-52. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.6.H2044>. PMID: 10362686.
- 19 Herrick SE, Sloan P, McGurk M, Freak L, McCollum CN, Ferguson MW. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol*. 1992 Nov;141(5):1085-95. PMID: 1279979; PMCID: PMC1886678.
- 20 Oskeritzian CA. Mast Cells and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012 Feb;1(1):23-28. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0357>. PMID: 24527274; PMCID: PMC3623594.
- 21 Wulff BC, Wilgus TA. Mast cell activity in the healing wound: more than meets the eye? *Exp Dermatol*. 2013 Aug;22(8):507-10. <https://doi.org/10.1111/exd.12169>. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23802591; PMCID: PMC3723719.
- 22 Zinovkin RA, Zamyatnin AA. Mitochondria-Targeted Drugs. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):202-214. <https://doi.org/10.2174/1874467212666181127151059>. PMID: 30479224; PMCID: PMC6875871.
- 23 Kim HK, Han J. Mitochondria-Targeted Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:621-646. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_32. PMID: 28551810.
- 24 Reddy AP, Reddy PH. Mitochondria-Targeted Molecules as Potential Drugs to Treat Patients With Alzheimer's Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:173-201. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.010>. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28253985.
- 25 Dashdorj A, Jyothi KR, Lim S, Jo A, Nguyen MN, Ha J, Yoon KS, Kim HJ, Park JH, Murphy MP, Kim SS. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines. *BMC Med*. 2013 Aug 6;11:178. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-178>. PMID: 23915129; PMCID: PMC3750576.
- 26 Skulachev MV, Antonenko YN, Anisimov VN, Chernyak BV, Cherepanov DA, Chistyakov VA, Egorov MV, Kolosova NG, Korshunova GA, Lyamzaev KG, Plotnikov EY, Roginsky VA, Savchenko AY, Severina II, Severin FF, Shkurat TP, Tashlitsky VN, Shidlovsky KM, Vysokikh MY, Zamyatnin AA Jr, Zorov DB, Skulachev VP. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets*. 2011 Jun;12(6):800-26. <https://doi.org/10.2174/138945011795528859>. PMID: 21269268.
- 27 Zinovkin R.A., Popova E.N., Pletjushkina O.Yu., Ilyinskaya O.P., Pisarev V.M., Chernyak B.V. Prospects for Drugs Based on the Mitochondria-Targeting Antioxidant SkQ1 in Treatment of Wounds with Impaired Healing. *General Reanimatology*. 2018;14(2):69-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-69-86>
- 28 Demyanenko IA, Zakharova VV, Ilyinskaya OP, Vasilieva TV, Fedorov AV, Mansikh VN, Zinovkin RA, Pletjushkina OY, Chernyak BV, Skulachev VP, Popova EN. Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 Improves Dermal Wound Healing in Genetically Diabetic Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6408278. <https://doi.org/10.1155/2017/6408278>. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28761623; PMCID: PMC5518517.
- 29 Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020 Sep;10(9):200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32993416; PMCID: PMC7536089.
- 30 Novo E, Parola M. Redox mechanisms in chronic wound healing and fibrogenesis in the liver. *Tissue repair in fibrogenesis*. 2008;5. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-1-5>
- 31 Рязанцева Л.Т. Ферменты-антиоксиданты: структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2011;7(2):126-129. [Ryazantseva L.T. Antioxidant enzymes: structural and functional properties and role in the regulation of metabolic processes. *Vestnik of Voronezh State Technical University*. 2011;7(2):126-129. (In Russ)].
- 32 Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 11;17(12):2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>. PMID: 27973441; PMCID: PMC5187885.

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём, а А.А. Супильников – членом редакционной коллегии журнала, в рецензировании работы и принятии решения о публикации не участвовали.

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary, and A.A. Supilnikov, a member of the editorial board of the journal, did not participate in reviewing the work and making a decision on publication.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

- Супильников Алексей Александрович** первый проректор по научной работе, заведующий кафедрой морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
E-mail: a.a.supilnikov@reaviz.online
ORCID 0000-0002-1350-0704
Вклад в статью 22 % – постановка задач исследования, определение литературы
- Ледовских Елена Анатольевна** студентка 3 курса лечебного факультета, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
E-mail: e.a.ledovskikh@reaviz.online
ORCID 0000-0002-1945-231X
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Джамалова Нигяр Мехман** врач-клинический ординатор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
E-mail: jamalovanm@sklif.mos.ru
ORCID 0000-0003-3619-0101
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Трусова Людмила Андреевна** ассистент кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-6438-685X
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Старостина Анна Александровна** ассистент кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-4951-7735
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Юнусов Ренат Рафатович** доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-2642-4664
Вклад в статью 13% – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Яремин Борис Иванович** проректор по клинической работе, заведующий кафедрой хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад в статью 13 % – анализ полученных результатов, подведение итогов

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

С.А. Ардашев^{1, 2}, И.Ф. Ахтямов^{1, 2}, Х.Ч. Хань²

¹Республиканская клиническая больница, Казань

²Казанский государственный медицинский университет, Казань

Резюме. Остеоартроз на сегодняшний день является одной из важнейших причин инвалидизации и снижения качества жизни пациентов старшего возраста, что, как правило, обусловлено наличием ограничений самостоятельного передвижения и самообслуживания. Стойкий болевой синдром, являющийся ведущим проявлением заболевания, также существенно снижает качество жизни. Число людей, страдающих ожирением, возрастает каждый год, вместе с этим растет и количество операций по замене суставов на искусственные из-за большого влияния избыточного веса на частоту развития остеоартроза. **Цель:** оценить эффективность купирования болевого синдрома у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, перенесших тотальное первичное эндопротезирование тазобедренного сустава на сроках 3, 6, 12 месяцев и 5 лет в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное исследование 154 клинических наблюдений с применением шкалы боли VAS в аспекте нарушения весоростовых характеристик двух групп пациентов. **Результаты.** В сравнительном аспекте двух опрошенных групп пациентов получены сопоставимые результаты после перенесенного оперативного вмешательства по эффективному стойкому снижению болевого синдрома. **Заключение.** Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава имеет стойкий положительный эффект в отношении нивелирования болевого синдрома у всех пациентов с остеоартрозом независимо от этиологии заболевания и, в особенности, массы тела пациента.

Ключевые слова: послеоперационный болевой синдром, ожирение, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Для цитирования: Ардашев С.А., Ахтямов И.Ф., Хань Х.Ч. Профилактика послеоперационного болевого синдрома у пациентов с патологией тазобедренного сустава на фоне ожирения. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):37-42. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.3>

PREVENTION OF POSTOPERATIVE PAIN IN PATIENTS WITH HIP JOINT PATHOLOGY AND OBESITY

S.A. Ardashev^{1, 2}, I.F. Akhtyamov^{1, 2}, Kh.Ch. Khan²

¹Republican Clinical Hospital, Kazan

²Kazan State Medical University, Kazan

Abstract. Osteoarthritis today is one of the most important causes of disability and a decrease in the quality of life of older patients, which, as a rule, is due to the presence of restrictions on independent movement and self-care. Persistent pain syndrome, which is the leading manifestation of the disease, also significantly reduces the quality of life. The number of obese people is increasing every year, and so is the number of operations to replace joints with artificial ones due to the large impact of excess weight on the incidence of osteoarthritis.

Objective – to evaluate the effectiveness of pain relief in overweight and obese patients who have undergone total primary hip replacement at 3, 6, 12 months and 5 years in comparison with patients with normal body weight. **Materials and methods.** A comparative study of 154 clinical observations was conducted using the VAS pain scale in the aspect of impaired weight characteristics of two groups of patients.

Results. In the comparative aspect of the two surveyed groups of patients, comparable results were obtained after undergoing surgery for an effective persistent reduction in pain. **Conclusion.** Total hip arthroplasty has a persistent positive effect in relation to the leveling of pain in all patients with osteoarthritis, regardless of the etiology of the disease and, in particular, the patient's body weight.

Key words: postoperative pain, obesity, total hip arthroplasty.

Cite as: Ardashev S.A., Akhtyamov I.F., Khan Kh.Ch. Prevention of postoperative pain in patients with hip joint pathology and obesity. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):37-42. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.3>



Введение

Ожирение является одним из самых распространенных патологических состояний в мировой популяции. В последние десятилетия как в индустриально развитых, так и в развивающихся странах отмечается неуклонный рост распространенности данной патологии, что позволяет говорить о наличии глобальной пандемии ожирения [1, 2]. Пр продемонстрирована ассоциация ожирения с патологией костно-мышечной системы, в том числе остеoarтрозом, остеопорозом, фибромиалгией, системными заболеваниями соединительной ткани [3, 4]. При наличии ожирения остеoarтроз коленных и тазобедренных суставов развивается примерно в 4 раза чаще, чем у лиц без ожирения [5].

В настоящее время при неэффективности медикаментозной терапии для устранения болевого синдрома и восстановления двигательной функции проводится хирургическое лечение остеoarтроза (ОА). Внедрение артропластики позволило принципиально улучшить результаты лечения за счет восстановления функции сустава [6].

Цель исследования: оценить эффективность купирования болевого синдрома у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, перенесших тотальное первичное эндопротезирование тазобедренного сустава на сроках 3, 6, 12 месяцев и 5 лет в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

Материалы и методы

Проспективное когортное одноцентровое исследование проведено в отделении ортопедии № 2 ГАУЗ РКБ МЗ РТ г. Казани в период с 2016 по 2021 г., где были обследованы и прооперированы 154 пациента с поздними (3 и 4) стадиями по I. Kellgren и I. Lawrence коксартроза различной этиологии на фоне повышенного и нормального индекса массы тела (ИМТ). В исследовании проведен анализ результатов лечения, связанных с купированием болевого синдрома после проведенного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭПТБС) у пациентов обоих полов.

Все исследования проведены с письменного согласия на обработку данных стационарной и амбулаторной карт пациентов, по разрешению ЛЭК Казанского ГМУ Минздрава России.

Все пациенты, оперированные в рамках исследования по поводу патологии тазобедренного сустава, были разделены на две группы. Первая (основная) включала в себя пациентов, у которых был повышенный индекс массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$). Она, в свою очередь, подразделена на четыре подгруппы в зависимости от степени выраженности нарушений весоростовых характеристик:

- I подгруппа состояла из 29 пациентов (32 сустава-случая) с индексом массы тела от 25 до 29,9 кг/м^2 ;
- II подгруппа состояла из 40 пациентов (43 сустава-случая) с индексом массы тела от 30 до 34,9 кг/м^2 ;
- III подгруппа состояла из 24 пациентов (25 суставов-случаев) с индексом массы тела от 35 до 39,9 кг/м^2 ;
- IV подгруппа состояла из 9 пациентов (11 суставов-случаев) с индексом массы тела более 40 кг/м^2 .

Вторая группа (группа сравнения) составлена из пациентов, оперированных методом тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, но имевших индекс массы тела на момент обращения в клинику в пределах нормы (ИМТ от 18,5 до 24,99 кг/м^2).

Поскольку наличие избыточного объема мягких тканей в области тазобедренного сустава у пациентов с ожирением увеличивает травматичность оперативного вмешательства, ряду исследуемых пациентов была применена методика по разработанному нами способу послеоперационного мультимодального обезболивания.

Техника анальгезии. Непосредственно после ушивания послеоперационной раны и наложения асептической повязки, обработав растворами антисептика поясничную и область крестца, производили инъекцию в крестцово-подвздошные сочленения на оперированной стороне и далее на симметричной стороне. Для инъекции с каждой из сторон использовали смесь раствора двухкомпонентного глюкокортикостероида длительного действия (бетаметазон) по 0,5 мл и 2 мл 2 % лидокаина. В основе подобной терапии лежит необходимость купирования так называемой смешанной боли, которая представляет собой комбинацию ноцицептивной и нейромышечной составляющих (Патент РФ № 2702759 «Способ профилактики послеоперационного болевого синдрома»).

Далее пациент переводился в отделение, где стандартно находился на постельном режиме до утра следующего дня с последующей вертикализацией и началом реабилитационных мероприятий. Пациенту назначалась антикоагулянтная профилактика и системная терапия в сочетании НПВП (Ацеклофенак 100 мг два раза в сутки) и миорелаксанта (Мидокалм 150 мг три раза в сутки) при необходимости купирования болевого синдрома.

Стационарный этап лечения заканчивался через 5–7 дней, и пациент переводился на амбулаторный режим. На этом этапе использовались ортопедические пособия (костыли с локтевым упором или ходунки) в течение 1,5 месяцев.

Характеристику болевого синдрома как одного из основных показателей качества жизни пациентов проводили по результатам изменений показателей визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Нами была использована стандартная цифровая горизонтальная рейтинговая шкала с градуировкой от 0 до 10 в см для оценки болевых ощущений.

Изменение интенсивности боли считалось объективным, если новое значение ВАШ отличалось от предыдущего более чем на 1,3 балла или 1,3 см. Согласно общепринятому стандарту, снижение уровня боли на 1,5–2,0 балла считали нормальным, на 3,0 – умеренным, на 5,0 и более – существенным.

Результаты

Пациенты после операции ЭПТБС практически избавились от болевого синдрома, характерного для коксартроза поздних стадий, причем разница между показателями в группах не зависела от массы тела пациентов. Все положительные результаты были разделены на «удовлетворительные», куда были отнесены случаи снижения уровня боли на 1,5–2,0 балла, к «хорошим» – на 3,0, а к «отличным» – на 5,0 и более пунктов. Однако столь значимое снижение было возможно лишь на стационарном этапе лечения, т.е. в сравнении величин предоперационной боли и при выписке пациента из стационара. Во всех наблюдениях падение значения болевого синдрома по ВАШ превысило уровень 4 см.

Оценку эффективности терапии проводили в виде сравнительного опроса сплошным методом 61 пациента, которым использовали послеоперационную анальгезию авторским методом мультимодального обезболивания (ММО), и 50 пациентов,

которым была проведена стандартная послеоперационная анальгезия (СА) опиоидными анальгетиками. Рецензируемые пациенты по стандартной горизонтальной шкале ВАШ оценивали в см степень выраженности болевого синдрома в день операции, ежедневно после операции и при выписке. Разница в показателях болевого синдрома по данным шкалы ВАШ между группами пациентов, получавших послеоперационную анальгезию сравниваемыми методами, определилась уже на вторые сутки.

Показатель боли при использовании авторской методики (ММО) был ниже на 1,5 см, т.е. на 29,9 %. На третий день наблюдений разница составила 23,3 % и в дальнейшем снизилась до 11,1 % на момент выписки пациентов (в среднем 6 суток). В связи с менее выраженным болевым синдромом на следующий день после операции пациенты, получавшие обезболивание по авторской методике, уже на вторые сутки после операции значительно активнее занимались ЛФК и передвигались по палате. Достоверно значимая разница определена между болевым синдромом непосредственно в день оперативного вмешательства и на второй день после операции, что так же позволило сделать вывод об эффективности разработанного и внедренного метода послеоперационного обезболивания пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Следующим этапом исследования явился сравнительный анализ болевого синдрома у рецензируемых групп пациентов с различными величинами ИМТ на амбулаторном этапе лечения.

Полученные данные демонстрируют отсутствие статистической разницы по динамике боли у пациентов обеих групп на амбулаторном этапе лечения. Наиболее однородные распределения между двумя группами наблюдаются у показателя «Боль по ВАШ» за период до ЭПТБС – через 3 месяца, что положительно характеризует эффективность проведенной операции, раннего периода реабилитации и равных потенциальных возможностей пациентов по восстановлению качества жизни. Подтверждением данного тезиса является обоснованное снижение болевого синдрома по группам в показателях «Боль по ВАШ» на сроках наблюдения в 6, 12 и 60 месяцев после операции. Таким образом, у всех пациентов, даже с морбидным ожирением, ЭПТБС тазобедренного сустава

позволяет избавиться от боли ОА характера до минимальных значений через 6 месяцев после операции ($1,23 \pm 0,53$) и полностью нивелировать боль к 12 месяцам после ЭПТБС ($0,04 \pm 0,19$), что и является базовой целью для хирурга-ортопеда.

В категории «Боль по ВАШ» все показатели статистически значимо не различаются между четырьмя сравниваемыми подгруппами. Однородные распределения между ними наблюдались у показателей «Боль по ВАШ, динамика» ($p > 0,6128$). В нашем исследовании ИМТ не имел прямой корреляции с выраженностью болевого синдрома. Кроме того, вариации массы тела не отражались

на послеоперационном результате, а динамика исчезновения боли по ВАШ демонстрировала однородность у всех пациентов без учета массы тела.

В рассматриваемый период времени в категории «Боль по ВАШ» все показатели статистически значимо изменяются. Наиболее значимые обнаружены для периода «через 12 месяцев» (в среднем на 6,6; $p < 0,0001$); для периода «через 24 месяца» (в среднем на 6,7; $p < 0,0001$), что наглядно демонстрирует общий положительный эффект артропластики, особенно выраженный через 24 месяца после проведенного вмешательства. Важно отметить, что результаты не коррелируют с динамикой изменения массы тела, т.е. эффект сохраняется и у пациентов с оставшимся ожирением.

Таблица 1. Сравнение показателей болевого синдрома по шкале ВАШ (в см) у пациентов при использовании вариантов послеоперационной анальгезии

Table 1. Comparison of pain scores according to the VAS scale (in cm) in patients using postoperative analgesia options

Группы	N	I день – операция (M ± m)	II день ПО (M ± m)	III день ПО (M ± m)	IV день ПО (M ± m)	При выписке (M ± m)
Метод мультимодального обезболивания	61	$9,04 \pm 0,085$	$3,74 \pm 0,14$ $p = 0,0001^*$	$3,32 \pm 0,04$ $p = 0,05$	$2,88 \pm 0,04$ $p = 0,05$	$2,10 \pm 0,06$ $p = 0,04$
Стандартная послеоперационная анальгезия	50	$9,25 \pm 0,14$	$5,33 \pm 0,09$ $p = 0,0001^*$	$4,33 \pm 0,09$ $p = 0,02$	$3,74 \pm 0,08$ $p = 0,05$	$2,36 \pm 0,19$ $p = 0,03$

Примечание: ПО – после операции. Сравнение с предыдущим этапом наблюдения. * – различия показателей статистически значимы.

Таблица 2. Количественные показатели боли по ВАШ основной группы и группы сравнения (средние ± среднеквадратичные отклонения)

Table 2. Quantitative VAS pain scores of the main group and comparison group (mean ± standard deviations)

Показатель	Группы ИМТ		Уровень P
	Нормальный ИМТ (N = 43)	Повышенный ИМТ (N = 111)	
Боль по ВАШ до ЭПТБС	$6,74 \pm 0,85$	$6,63 \pm 0,69$	0,4019
Боль по ВАШ через 3 месяца	$1,88 \pm 1,07$	$1,86 \pm 0,64$	0,7212
Боль по ВАШ через 6 месяцев	$1,40 \pm 0,90$	$1,23 \pm 0,53$	0,3340
Боль по ВАШ через 12 месяцев	$0,67 \pm 0,71$	$0,48 \pm 0,57$	0,1316
Боль по ВАШ через 60 месяцев	$0,07 \pm 0,26$	$0,04 \pm 0,19$	0,3689

Таблица 3. Количественные показатели боли по ВАШ основной группы в зависимости от ИМТ (средние ± среднеквадратичные отклонения)

Table 3. Quantitative scores of pain according to VAS in the main group depending on BMI (mean ± standard deviations)

Показатель	Группы повышенного ИМТ				Уровень P (df = 3)
	I) 25–30 кг/м ² (N = 32)	II) 30–35 кг/м ² (N = 43)	III) 35–40 кг/м ² (N = 25)	IV) 40 кг/м ² и более (N = 11)	
Боль по ВАШ до ЭПТБС	$6,78 \pm 0,75$	$6,60 \pm 0,62$	$6,48 \pm 0,71$	$6,64 \pm 0,67$	0,5112
Боль по ВАШ через 3 месяца	$2,00 \pm 0,72$	$1,81 \pm 0,63$	$1,68 \pm 0,56$	$2,00 \pm 0,63$	0,2754
Боль по ВАШ через 6 месяцев	$1,31 \pm 0,59$	$1,19 \pm 0,55$	$1,08 \pm 0,40$	$1,45 \pm 0,52$	0,1466
Боль по ВАШ через 12 месяцев	$0,53 \pm 0,67$	$0,40 \pm 0,54$	$0,48 \pm 0,51$	$0,64 \pm 0,50$	0,5197
Боль по ВАШ через 60 месяцев	$0,06 \pm 0,25$	$0,00 \pm 0,00$	$0,04 \pm 0,20$	$0,09 \pm 0,30$	0,3635

Анализ результатов демонстрирует, что показатель «Боль по ВАШ» по основной и группе сравнения в период до операции – через 3 месяца снизился на 72,1 %; далее через 6 месяцев – на 79,3 %; через 12 месяцев – на 90 %, а за все пять лет наблюдений значительно уменьшился на 99 % (рис. 1).

Обсуждение

Тотальное эндопротезирование на сегодняшний день признано наиболее эффективной методикой хирургической коррекции при заболеваниях тазобедренного сустава различной этиологии [7]. Стойкий болевой синдром, являющийся ведущим проявлением заболевания, также существенно снижает качество жизни. Чаще всего при остеоартрозе поражается коленный и тазобедренный суставы. В общей популяции частота остеоартроза тазобедренного сустава составляет около 7 %, среди лиц старше 45 лет – 29–32 %. В целом считается, что в мире примерно около 10 % населения страдают от остеоартроза [8].

Послеоперационная боль является одним из основных проблемных моментов, особенно в первые дни после вмешательства. Для купирования боли используют различные виды обезболивающих средств, в том числе опиоиды, нестероидные противовоспалительные и др. Во многих случаях болевой синдром усугубляется иррадиирующей болью из нижних отделов позвоночника и крестца. Сочетание дегенеративно-дистрофических процессов в тазобедренном суставе и нижних отделах крестца встречается в 52–68 % случаев. Послеоперационное обезболивание в нашем исследовании

было дополнено в ряде случаев применением способа профилактики болевого синдрома после вмешательства на тазобедренном суставе (Патент РФ на изобретение № 2702759 11.10.2019 г.). В послеоперационном периоде, при необходимости, в первые несколько дней стационарного лечения используют обезболивающие препараты. Дозы обезболивающих препаратов (НПВП в сочетании с миорелаксантом) значительно снижены по сравнению с традиционными методами послеоперационного обезболивания, что обеспечивается антистрессовым влиянием глюкокортикостероидов.

Заключение

Полученные данные статистического анализа динамики болевого синдрома по шкале ВАШ позволили нам сформулировать следующие выводы:

1. Эндопротезирование тазобедренного сустава имеет стойкий положительный эффект в отношении нивелирования болевого синдрома у всех пациентов с остеоартрозом независимо от этиологии заболевания и, в особенности, массы тела пациента.
2. Положительная динамика по исчезновению боли отмечена у пациентов с повышенным ИМТ любых градаций, в том числе при ИМТ ≥ 40 кг/м².
3. Отмечено стойкое исчезновение боли в средние сроки после операции (1–2 года) у всех пациентов с повышенным ИМТ даже при отсутствии похудения.
4. Регресс боли через 24 месяца статистически значим и составил 99 %.

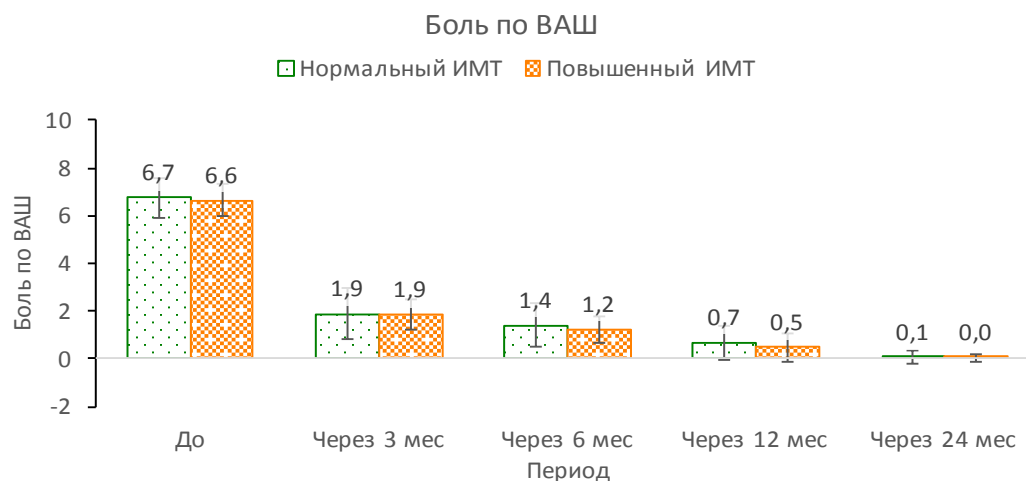


Рисунок 1. Динамика показателя боли по ВАШ

Figure 1. Dynamics of Pain Score on VAS

Валидность ВАШ по данным многочисленных работ находится в пределах от «умеренной» до «хорошей», и отдельно от других инструментов оценки качества жизни её применять нельзя. ВАШ имеет слабую корреляцию с другими шкалами и опросниками, что подвергает сомнительности её достоверность. В совокупности же с другими методами её

техническая реальность исполнения и наглядность позволяет наглядно продемонстрировать динамику эффектов различных видов лечения во многих областях медицины, поэтому соответствующие результаты значений важно учитывать в динамике лечения.

Литература/References

- 1 La Sala L., Pontiroli A.E. Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8178.
- 2 Hancková M., Betáková T. Pandemics of the 21st Century: The Risk Factor for Obese People. *Viruses.* 2021;14(1):25.
- 3 Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019;3(11-2):44-47. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. et al. Osteoarthritis and associated pathology – clinical and pathogenetic relationships. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2019;3(11-2):44-47. (In Russ)].
- 4 Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568-578.
- 5 Стрижаков Л. А. и др. Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты. *Терапевтический архив.* 2020;92(6):89-92. [Strizhakov LA et al. Osteoarthritis in the clinic of internal and occupational diseases: differential diagnostic aspects. *Therapeutic Archives.* 2020;92(6):89-92. (In Russ)].
- 6 Вороков А.А., Бортюлев П.И., Хайдаров В.М., и др. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: показания к операции. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2020;8(3):355-364. [Vorokov AA, Bortulev PI, Khaidarov VM, et al. Endoprosthesis of the hip and knee joints: indications for surgery. *Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery of Childhood.* 2020;8(3):355-364. (In Russ)].
- 7 Hartford J.M., Graw B.P., Frosch D.L. Perioperative Complications Stratified by Body Mass Index for the Direct Anterior Approach to Total Hip Arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2020. Apr 11. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.04.018>
- 8 Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;Apr 393(10182):1745-1759.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Ардашев Сергей Александрович

врач отделения ортопедии № 2, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения республики Татарстан, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: ardashev-sergei@mail.ru

ORCID 0000-0003-4847-2392

Вклад в статью 35 % – анализ и сопоставление клинического материала

Ахтямов Ильдар Фуатович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, главный научный сотрудник, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения республики Татарстан, Казань, Россия

E-mail: yalta60@mail.ru

ORCID 0000-0002-4910-8835

Вклад в статью 35 % – постановка задачи и подготовка выводов

Хань Хао Чжи

аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: hanhaozhi723@hotmail.com

ORCID 0000-0001-6459-5742

Вклад в статью 30 % – анализ материалов работы

Статья поступила 10.08.2022

Одобрена после рецензирования 11.09.2022

Принята в печать 15.09.2022

Received August, 10th 2022

Approved after reviewing September, 11th 2022

Accepted for publication September, 15th 2022

К ВОПРОСУ ФОРМИРОВАНИЯ ПОДКОСОУСТОЙЧИВОСТИ В ПРОТЕЗЕ БЕДРА

Г.Н. Буров, О.Л. Белянин, М.В. Черникова, В.А. Большаков, А.С. Дробаха

Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург

Резюме. Введение. Рассмотрены принципы построения конструкции коленного модуля протеза бедра. Предложена конструкция коленного модуля протеза бедра с оригинальным механизмом обеспечения подкосоустойчивости в протезе. **Цель:** создание отечественного искусственного коленного модуля в протезе бедра, при использовании которого обеспечивается оригинальный надёжный механизм подкосоустойчивости в процессе ходьбы путём быстрой блокировки сгибания-разгибания искусственного коленного шарнира при опоре на протез. **Материалы и методы.** Одной из основных проблем, существующих при разработке коленных модулей в протезе бедра, является наличие в конструкции модуля механизма, обеспечивающего его блокировку от сгибания при ходьбе в момент опоры протеза в фазе переноса здоровой конечности. В коленных модулях различных фирм подобный вопрос решается по-разному. Например, в простых одноосных коленных шарнирах предусмотрена его блокировка, в которой используется вес инвалида в фазе опоры на протез. Ходьба при этом осуществляется без сгибания в коленном шарнире. Для разблокировки необходимо потянуть за трос (переход в положение сидя). В некоторых одноосных шарнирах предусматривается его автоматическое замыкание под действием веса инвалида при опоре на протез. Размыкание происходит в фазе переноса веса на носок. В более сложных многоосных конструкциях модулей имеет место так называемый геометрический замок, в котором замыкание в фазе опоры происходит за счёт специального расположения осей друг относительно друга. Размыкание происходит в фазе переноса. **Объект исследования:** механизмы коленного модуля, осуществляющие подкосоустойчивость инвалида в процессе ходьбы на протезе бедра. **Предмет исследования:** конструкция коленного модуля, обеспечивающая самоторможение за счёт муфты с разрезным диском. **Результаты.** Проведённое исследование позволило обосновать практическую возможность создания коленного модуля протеза бедра с тормозным устройством, выполненным в виде муфты с разрезным диском. **Обсуждение.** В настоящее время существуют различные конструкции коленных модулей, имеющие механизмы подкосоустойчивости. При рассмотрении современных коленных модулей известных производителей определены основные способы обеспечения подкосоустойчивости. В полицентрическом коленном модуле фирмы «Ossur» реализован принцип блокировки колена за счёт смещения мгновенной оси при разгибании колена, тем самым обеспечивая подкосоустойчивость. В подобном модуле фирмы Ottobock происходит автоматическое замыкание оси колена под воздействием веса человека. Отечественными производителями коленных модулей являются фирмы ОРТОС (Новосибирск) и Metiz. Также научно-производственной корпорацией «Системы прецизионного приборостроения» (НПК СПП, входит в Роскосмос) было заявлено производство коленного модуля «Актив-2». В связи с ограничением импорта зарубежной продукции государственные протезно-ортопедические предприятия заинтересованы в разработке и производстве отечественных протезно-ортопедических изделий, в том числе и искусственного коленного сустава различных конструкций. **Выводы.** Сформированы принципы построения конструкции коленного модуля протеза бедра.

Ключевые слова: протез бедра, коленный модуль, подкосоустойчивость, тормозное устройство, муфта с разрезным диском.

Для цитирования: Буров Г.Н., Белянин О.Л., Черникова М.В., Большаков В.А., Дробаха А.С. К вопросу формирования подкосоустойчивости в протезе бедра. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):43-49. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.4>



FORMATION OF BUCKLING RESISTANCE IN A TRANSFEMORAL PROSTHESIS

G.N. Burov, O.L. Belyanin, M.V. Chernikova, V.A. Bol'shakov, A.S. Drobakha

G.A. Albrecht Federal State Budgetary Research Center, St. Petersburg

Abstract. Introduction. The principles of construction of the knee joint in the transfemoral prosthesis are considered. The design of the knee joint in the transfemoral prosthesis with an original mechanism for ensuring buckling resistance in the prosthesis is proposed. **Goal.** Create an artificial knee joint, which provides a reliable mechanism of strut stability during walking by quickly blocking the flexion-extension of the artificial knee joint in the prosthetics for high amputations of the lower extremities when resting on the prosthesis. **Materials and methods.** One of the main problems that exist in the development of knee joints in a femoral prosthesis is the presence in the design of the module of a mechanism that ensures its blocking from bending when walking at the moment of support of the prosthesis in the transfer phase of a healthy limb. In the knee joints of various companies, this issue is solved in different ways. For example, some simple single-axis knee joints are designed to lock when the disabled person is in a standing position. Walking is carried out without flexion in the knee joint. To unlock, pull the cable (transition to a sitting position). In some single-axis hinges, a locking function is applied using the weight of a disabled person. In the phase of support on a full foot, the hinge closes due to the weight load on it and opens by transferring weight to the toe. In more complex multi-axis module designs, there is a so-called geometric lock. The closure in the stance phase occurs due to the correct arrangement of the axes relative to each other. The opening occurs in the transfer phase. **The object of the study.** The mechanisms of the knee joint, which provide a handicapped person's resistance to buckling while walking on a transfemoral prosthesis. **The subject of the study.** The design of the knee joint, which provides self-braking due to a coupling with a split disc. **Results.** The study made it possible to substantiate the practical possibility of creating a knee joint of prosthetics for high amputation with a braking device made in the form of a split disc clutch. **Discussion.** Currently, there are various designs of knee joint that have mechanisms of buckling. When considering modern knee joint of well-known manufacturers, the main ways of ensuring buckling resistance are determined. The polycentric knee module of the company "Össur" implements the principle of knee locking due to the displacement of the instantaneous axis when the knee is extended, thereby providing buckling resistance. In the Ottobock knee joint, the knee axis is automatically closed under the influence of human weight. Domestic manufacturers of knee modules are ORTHOS (Novosibirsk) and Metiz. Also, the scientific and production corporation "Precision Instrument Engineering Systems" (NPC SPP, part of Roscosmos) announced the production of the knee module "Aktiv-2". Due to the restriction of imports of foreign products, state prosthetic and orthopedic enterprises are interested in the development and production of domestic prosthetic and orthopedic products, including artificial knee joints of various designs. **Conclusions.** The principles of constructing the design of the knee joint of the above knee prosthesis have been formed.

Key words: transfemoral prosthesis, knee joint, buckling resistance, brake device, split clutch, AK.

Cite as: Burov G.N., Belyanin O.L., Chernikova M.V., Bol'shakov V.A., Drobakha A.S. Formation of buckling resistance in a transfemoral prosthesis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):43-49. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.4>

Введение

Основной целью протезирования нижних конечностей является компенсация нарушений опорно-двигательной функции, наступивших вследствие утраты опороспособного органа. Протезирование позволяет восполнить утраченную функцию ампутированной конечности лишь частично, не устраняя мышечный дефицит и нарушение сенсорных связей в опорно-двигательной системе, которые у здоровых людей ответственны за регуляцию позы и управление движением [1]. Речь идет, главным образом, об отсутствии тактильной чувствительности у искусственной стопы и снижении проприоцептивной чувствительности усеченной конечности. Вследствие этого даже такая привычная в повседневной деятельности, сформированная близко к естественному движению, локомоция, как ходьба, для многих пациентов на протезах

сопровождается значительными трудностями. Это выражается в отклонении от нормы кинематических и динамических параметров движения.

Особое внимание уделяется наличию механизма, осуществляющего подкосоустойчивость инвалида в процессе ходьбы на протезе бедра.

Таким образом, критериями оценки качества схемы построения протеза могут быть устойчивость при ходьбе, степень негативного или позитивного воздействия протеза на состояние опорно-двигательного аппарата.

Для суммарной оценки результатов протезирования нижних конечностей используют биомеханические методы, позволяющие определить качество выполнения движения на протезе. При этом ходьбе уделяется наибольшее внимание, учитывая условия обычной жизнедеятельности человека.

Цель: создание отечественного искусственного коленного модуля в протезе бедра, при использовании которого обеспечивается оригинальный надёжный механизм подкосоустойчивости в процессе ходьбы путём быстрой блокировки сгибания-разгибания искусственного коленного шарнира при опоре на протез.

Материалы и методы

Результаты протезирования нижних конечностей зависят от многих факторов, в том числе и от индивидуальных особенностей состояния опорно-двигательного аппарата пациента, которые сформировались ещё до начала протезирования, а также от его адаптационных возможностей регуляции позы в изменившихся условиях выполнения локомоций. Однако, говоря об оценке результатов протезирования, целесообразно выделить прежде всего те факторы, которые связаны непосредственно с качеством выполнения основных этапов протезирования. Такими факторами являются:

- функциональность узлов протеза;
- качество индивидуальной настройки;
- степень обученности пациента управлять протезом.

Поэтому, для своевременного выявления и устранения недостатков протезирования его качество необходимо оценивать не только при выдаче протеза пациенту, но и на стадии выполнения таких этапов, как:

- подготовка культы к протезированию;
- изготовление приемной гильзы и предварительная сборка протеза;
- индивидуальная подгонка приемной гильзы и схемы построения протеза по результатам пробной ходьбы;
- обучение инвалида управлению протезом.

Биомеханический анализ пробной ходьбы на протезе позволяет уточнить параметры схемы его построения и формы приемной гильзы с учётом таких индивидуальных особенностей пациента, которые невозможно учесть на этапе разработки медико-технических требований к протезированию. Это касается особенностей (стереотипа) походки, состояния адаптационных механизмов опорно-двигательной системы инвалида и некоторых других факторов, в частности тех, которые характеризуют состояние нервно-мышечного комплекса.

Нерациональная схема обуславливает асимметрию и неестественность походки, снижает устойчивость инвалида при ходьбе, повышает энергозатраты на передвижение, вызывает болевые ощущения и даже патологические изменения в опорно-двигательном аппарате [1].

К настоящему времени разработаны такие узлы протеза, которые способны частично «адаптироваться» к изменению направления осевой нагрузки на протез и поддерживать биомеханический гомеостаз в системе «инвалид и протез». Тем не менее, даже при использовании таких узлов рациональная схема построения протеза, учитывающая индивидуальные особенности инвалида, позволяет наиболее полно реализовать заложенные в конструкцию протеза функциональные качества.

Главной задачей создания протезов нижней конечности является восстановление движения инвалида. Поэтому значительное внимание уделяется схеме построения протеза.

Прежде чем оценивать схему построения протеза, необходимо определить критерии её качества. К настоящему времени известны различные подходы к поиску оптимальной схемы протеза. Рекомендуемые в соответствии с ними схемы значительно отличаются друг от друга. Объясняется это тем, что исследователи по-разному расставляют приоритеты между функциональными требованиями к протезированию и, соответственно, критериями оценки схемы протеза. Основными из этих требований являются: повышение устойчивости при ходьбе; минимизация энергозатрат инвалида на ходьбу; минимизация негативного воздействия протеза на состояние опорно-двигательного аппарата; обеспечение анатомо-функционального подобия системы «инвалид и протез» и здорового человека (в частности, обеспечение симметрии анатомических характеристик протезированной и сохранившейся конечностей, а также кинематической симметрии ходьбы). В частности, это требование повышения латеральной или медиальной устойчивости на протезе, а также повышение подкосоустойчивости на протезе.

Не менее важным при этом, кроме устойчивости и уменьшения энергозатрат при ходьбе, является недопущение произвольного сгибания в коленном узле при опоре пациента на протез.

Повышение подкосоустойчивости (в сагитальной плоскости) при опоре на протез бедра достигается смещением оси коленного шарнира кзади по отношению к проекции общего центра масс пациента на горизонтальную плоскость. Благодаря этому при опоре на протезированную конечность центр масс инвалида проецируется впереди коленного шарнира и замыкает его (пассивное замыкание). Однако при одноосном коленном шарнире чрезмерное смещение этой оси назад сопровождается увеличением функциональной длины протеза в фазе переноса его над опорой и вынуждает пациента приподниматься на носке здоровой конечности, чтобы поднять выше носок искусственной стопы, исключив его зацепление об пол. Такая ходьба сопровождается не только перегрузкой переднего отдела сохранившейся стопы, но и значительными энергозатратами [2]. Поэтому для пациентов с недостаточной мышечной силой культы бедра ось одноосного коленного шарнира смещают кзади сильнее, чем для пациентов с хорошо развитыми мышцами.

В подобных случаях выступает на передний план вопрос о надёжной подкосоустойчивости коленного модуля.

Анализ существующих конструкций коленных модулей протеза бедра показал, что при многообразии конструктивного исполнения модулей подкосоустойчивость в нём обеспечивается в основном двумя способами: либо наличием замкового устройства, либо с использованием веса инвалида при нагружении в фазе опоры.

Интерес представляет устройство коленного модуля, который тормозится в любом положении голени протеза при нагружении.

Объект исследования: механизмы коленного модуля, осуществляющие подкосоустойчивость инвалида в процессе ходьбы на протезе бедра.

Предмет исследования: конструкция коленного модуля протеза бедра, обеспечивающая самоторможение за счёт использования оригинального механизма, содержащего муфту с разрезным диском.

Результаты

Известны различные механизмы, обеспечивающие самоторможение, такие как зубчатая червяч-

ная передача, зубчатые передачи с замкнутой мощностью, муфты обгона двустороннего действия и другие. С точки зрения компактности и обеспечения достаточно высокого коэффициента полезного действия внимание привлекают муфты обгона двустороннего действия, а среди них – муфта с разрезным диском.

В результате данного исследования был разработан коленный модуль с тормозным устройством. Предложенный искусственный коленный сустав содержит верхнюю и нижнюю опорные вилки, которые сочленены шарнирно с корпусом тормозного устройства. Корпус охватывает тормозящий валик, соединённый с верхней опорной вилкой. Также с корпусом тормозного устройства по разные его стороны контактируют два эластичных упора, которые выполнены упругими. Тормозной механизм представляет собой муфту с разрезным диском. Обойма тормозного устройства зафиксирована неподвижно в его корпусе [3]. На тормозящем валике, закреплённом с одной стороны в боковом ответвлении верхней вилки, сформирован кулачок тормозного устройства, установленный между его полудисками. Поводок тормозного устройства с одной стороны выполнен в виде втулки, а с другой представляет собой вилку, охватывающую полудиски. Поводок имеет возможность продольно перемещаться по тормозящему валику. С наружной стороны полудисков муфты сформированы наклонные пазы с наклоном в направлении поводка. Такой же наклон в направлении полудисков имеется на скосах зубцов вилки поводка с их внутренней стороны. При продольном перемещении вилка сжимает полудиски, а при обратном движении освобождает их. Полудиски подпружинены и прижаты к обойме при торможении. На другом конце поводка, представляющем собой втулку, имеется канавка, которая соединена с поводковым устройством первого плеча двуплечего рычага управления продольным движением поводка. Рычаг шарнирно соединён с корпусом. Второе плечо рычага с одной стороны контактирует с корпусом посредством первого эластичного упора, с которым оно сочленено, а с другой стороны – с нижней вилкой устройства. Верхняя вилка контактирует с корпусом при помощи второго эластичного упора.

Принцип работы устройства поясняется рисунками 1–3.

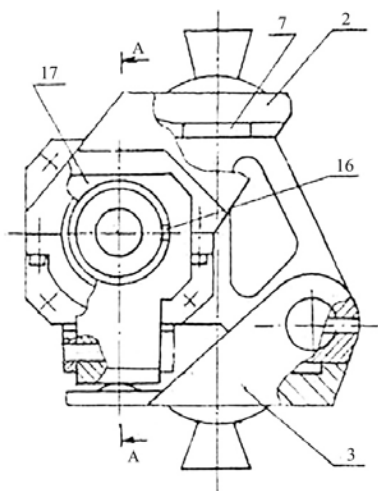


Рисунок 1. Общий вид искусственного коленного сустава сбоку
Figure 1. General view of artificial knee joint from the side

- 2 – верхняя опорная вилка (upper support fork);
- 3 – нижняя опорная вилка (lower support fork);
- 7 – многодисковая муфта (multidisc clutch);
- 16 – нажимной диск (pressure plate);
- 17 – поводковая вилка (drive fork)

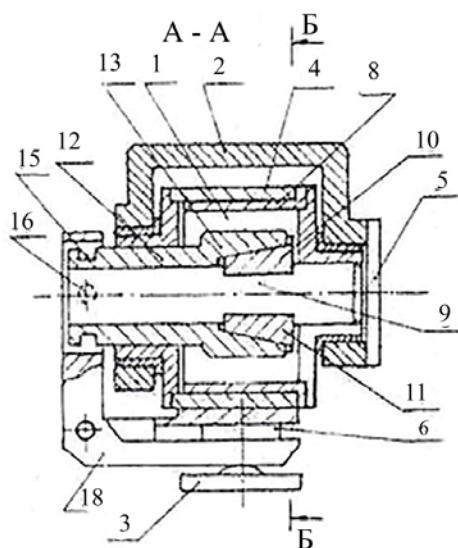


Рисунок 2. Разрез тормозного устройства коленного сустава
Figure 2. A section of the knee braking device

- 1 – тормозное устройство (brake device);
- 2 – верхняя опорная вилка (upper support fork);
- 3 – нижняя опорная вилка (lower support fork);
- 4 – корпус тормозного устройства (brake device body);
- 5 – тормозящий валик (brake roller);
- 6 – регулятор усилия торможения (braking force regulator);
- 7 – многодисковая муфта (multidisc clutch);
- 8 – водило (driver);
- 9 – центральное колесо (central wheel);
- 10 – зубчатые сателлиты (toothed satellites);
- 11 – зубчатое колесо с наружным зацеплением (cogwheel with outer engagement);
- 12 – поводок (driver);
- 13 – грузовые пластины (load plates);
- 14 – короткое плечо рычага (short arm of lever);
- 15 – втулка нажимного устройства (hub of pressure device);
- 16 – нажимной диск (pressure plate);
- 17 – поводковая вилка (driving fork);
- 18 – двуплечевой рычаг (double-arm lever)

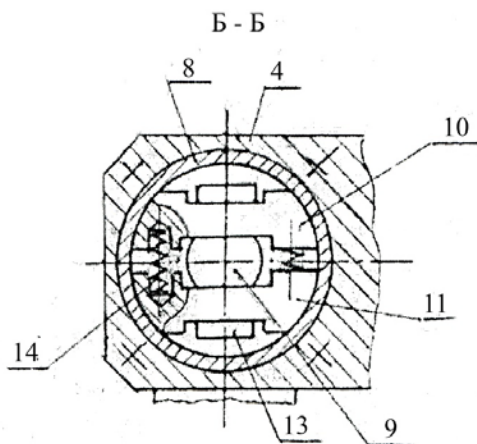


Рисунок 3. Расположение полудисков в тормозном узле устройства в сжатом расторможенном положении
Figure 3. Arrangement of half-discs in brake unit in compressed unbraked position

- 4 – корпус тормозного устройства (brake unit body);
- 8 – водило (driver);
- 9 – центральное колесо (central wheel);
- 10 – зубчатые сателлиты (toothed satellites);
- 11 – зубчатое колесо с наружным зацеплением (toothed wheel with outer gear);
- 13 – грузовые пластины (load plates);
- 14 – короткое плечо рычага (short lever arm)

В результате применения данной разработки в процессе ходьбы обеспечивается блокировка сгибания–разгибания голени в протезе бедра при приложении нагрузки в период от начала опоры и до завершающей фазы шага инвалида как взрослого, так и ребенка, за счёт изменения механизма фиксации коленного шарнира.

Обсуждение

На сегодняшний день создано множество конструкций механических коленных модулей, отличие которых не только в конструкторском исполнении, но и в функциональности, а также наличии механизма, обеспечивающего подкосоустойчивость. Существует понятие взаимодействия этих свойств между собой. Коленный модуль, снабжённый надёжной защитой от подгибания в момент опоры на протез, ограничивает функциональность самого коленного модуля при движении.

Анализируя конструкции современных коленных модулей протеза бедра, представленных известными изготовителями на сегодняшний день, можно выделить различные направления осуществления функции подкосоустойчивости в коленных шарнирах протеза бедра.

Известно множество конструкций для торможения в полицентрических коленных модулях, содержащих четыре оси, скреплённые между собой. При разгибании колена мгновенная ось смещается назад, что позволяет колену заблокироваться и обеспечить тем самым подкосоустойчивость при опоре на протез нижней конечности. При сгибании колена в фазе переноса уменьшается эффективная длина голени, это увеличивает зазор стопы над поверхностью, снижает риск спотыкания и даёт возможность преодолевать барьеры. Примером такой конструкции может служить коленный модуль Balance Knee OFM1 SE (Smart Edition) фирмы «Ossur» и другие.

Литература/References

- 1 Руководство по протезированию и ортезированию / под ред. з.д.н., профессора А.Н. Кейера и засл. врача России, профессора А.В. Рожкова. СПб.: Крисмас +, 1999:516-519. [Guide to prosthetics and orthotics / edited by the Honored Science Worker of the Russian Federation, Professor A.N. Keyer and Distinguished Doctor of Russia, Professor A.V. Rozhkov. St. Petersburg: Crismas +, 1999:516-519. (In Russ)].
- 2 Реабилитация инвалидов: национальное руководство / под редакцией проф. Г.Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020:181-187. [Rehabilitation of disabled people: National Guide / edited by prof. G.N. Ponomarenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2020:181-187. (In Russ)].
- 3 Турпаев А.И. Самотормозящие механизмы. М.: Машиностроение, 1976:149-153. [Turpaev A.I. Self-braking mechanisms. Moscow: Mechanical engineering, 1976:149-153. (In Russ)].

Также популярны коленные модули, в которых автоматическое замыкание оси колена происходит под воздействием веса тела пользователя, когда он опирается на протез. Чтобы произошла блокировка, пациент должен опираться на ногу с выпрямленным до конца коленом. В фазе переноса искусственный коленный сустав может свободно вращаться, подгибаясь за счёт инерционных сил, что даёт требуемый подъём стопы над поверхностью, например, 3R41 Ottobock и другие.

Наличие отечественных коленных модулей на рынке протезно-ортопедических изделий обеспечено выпуском этой продукции фирмами OPTOC (Новосибирск) и Metiz. Есть некоторые попытки на отдельных предприятиях создать подобные устройства, но это единичные случаи. Например, как было заявлено, научно-производственная корпорация «Системы прецизионного приборостроения» (НПК СПП, входит в Роскосмос) планирует по мере готовности производства изготавливать коленные модули «Актив-2» для отечественных протезов нижних конечностей.

Поскольку в настоящее время ограничена возможность импорта продукции известных зарубежных производителей, как частные фирмы, так и государственные протезно-ортопедические предприятия заинтересованы в разработке и производстве отечественных протезно-ортопедических изделий, в том числе и искусственного коленного сустава различных конструкций.

Выводы

Проведённое исследование позволило сформировать принцип построения конструкции коленного модуля протеза бедра с оригинальным механизмом обеспечения подкосоустойчивости в протезе.

- 4 Прокопенко Р.А. Протез коленного сустава при ампутации на уровне бедра. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2016;15(1):43-48. [Prokopenko R. A. Prosthesis of the knee joint for amputation at the level of the thigh. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2016;15(1):43-48. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-1-43-48>
- 5 Мезенцева Е.А., Еремушкин М.А., Колышенков В.А. Некоторые аспекты эффективности протезирования модульными протезами с внешним источником энергии после ампутации нижних конечностей на уровне бедра (обзор литературы). *Вестник восстановительной медицины*. 2019;2(90):44-50. [Mezentseva E.A., Eremushkin M.A., Kolyshenkov V.A. Some aspects of the effectiveness of prosthetics with modular prostheses with an external energy source after amputation of the lower limbs at the level of the thigh (literature review). *Bulletin of restorative medicine*. 2019;2(90):44-50. (In Russ)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

**Буров Геннадий
Николаевич**

кандидат технических наук, руководитель научного направления, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0002-3851-511X
Вклад в статью 20 % – определение задач и принципов исследования

**Белянин Олег
Леонидович**

ведущий научный сотрудник отдела биомеханических исследований опорно-двигательной системы Института протезирования и ортезирования, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0002-4700-6632
Вклад в статью 20 % – разработка концепции работы, поиск технических решений

**Черникова Марина
Владимировна**

руководитель проектно-конструкторского отдела Института протезирования и ортезирования, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: chernikovamarinavl.com
ORCID 0000-0002-3881-7521
Вклад в статью 20 % – анализ полученного технического решения

**Большаков Владимир
Александрович**

старший научный сотрудник проектно-конструкторского отдела Института протезирования и ортезирования, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: pko09_903@mail.ru
ORCID 0000-0002-5889-3759
Вклад в статью 20 % – анализ полученных результатов

**Дробаха Алёна
Сергеевна**

младший научный сотрудник проектно-конструкторского отдела Института протезирования и ортезирования, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0001-9822-2792
Вклад в статью 20 % – обобщение полученных результатов, подготовка выводов

Статья поступила 13.08.2022

Одобрена после рецензирования 16.09.2022

Принята в печать 24.09.2022

Received August, 13th 2022

Approved after reviewing September, 16th 2022

Accepted for publication September, 24th 2022

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.5>

УДК 616.33-006.6-07-089(075.5)

ПРОБЛЕМА ВЕРИФИКАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Д.А. Максимов, А.Н. Сергеев, А.М. Морозов, М.А. Беляк, Е.Н. Ноженко

Тверской государственный медицинский университет, Тверь

Резюме. Актуальность. Несмотря на многочисленные усилия, предпринятые в последние десятилетия, арсенал диагностики онкологических заболеваний всё ещё остается значительно ограниченным. **Цель:** проанализировать проблему дифференциальной диагностики ранней стадии злокачественных новообразований желудка и неонкологических заболеваний органов брюшной полости. **Материалы и методы.** В ходе работы были проанализированы актуальные литературные источники отечественных и зарубежных авторов по заданной теме. **Результаты.** Ранние стадии злокачественных новообразований желудка обычно протекают бессимптомно или сопровождаются неспецифическими признаками, такими как диспепсия. Симптомы развития злокачественных опухолей желудка на ранней стадии могут быть неотличимы от симптомов доброкачественной диспепсии, в то время как наличие установленных «тревожных» симптомов может означать прогрессирующее неоперабельное заболевание. Однако доказательства, подтверждающие использование «тревожных» симптомов в качестве критериев отбора для эндоскопии, всё же остаются противоречивыми, поскольку присутствие «тревожных» симптомов в клинической картине не всегда ассоциировано с выявлением злокачественных новообразований, также стоит отметить и то, что общая распространённость данной симптоматики в популяции пациентов, страдающих диспепсическими расстройствами, высока, в то время как численность больных, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание ЖКТ, относительно низкая. **Заключение.** Несмотря на прослеживаемую тенденцию снижения заболеваемости и смертности, злокачественные новообразования желудка остаются важной проблемой в структуре онкологических заболеваний. Многие из факторов риска остаются недостаточно изученными и должны быть предметом дальнейших исследований для достижения более конкретных, целенаправленных профилактических мер.

Ключевые слова: рак желудка, злокачественные новообразования, онкология, хирургия.

Для цитирования: Максимов Д.А., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Беляк М.А., Ноженко Е.Н. Проблема верификации злокачественных новообразований желудка в хирургической практике. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):50-57. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.5>

THE PROBLEM OF VERIFICATION OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE STOMACH IN SURGICAL PRACTICE

D.A. Maksimov, A.N. Sergeev, A.M. Morozov, M.A. Belyak, E.N. Nozhenko

Tver State Medical University, Tver

Abstract. Relevance. Despite numerous efforts made in recent decades, the arsenal of cancer diagnostics is still significantly limited. **The purpose of study:** to analyze the problem of differential diagnosis of early stage stomach cancer and non-oncological diseases of the abdominal cavity. **Materials and methods.** In the course of the work, current literary sources of domestic and foreign authors on a given topic were analyzed. **Results.** The early stages of malignant neoplasms of the stomach are usually asymptomatic or accompanied by nonspecific signs, such as dyspepsia. Symptoms of the development of malignant tumors of the stomach at an early stage may be indistinguishable from the symptoms of benign dyspepsia, while the presence of established "alarming" symptoms may mean a progressive inoperable disease. However, the evidence supporting the use of "alarming" symptoms as selection criteria for endoscopy still remains contradictory, since the presence of "alarming" symptoms in the clinical picture is not always associated with the detection of malignant neoplasms, it is also worth noting that the overall prevalence of these symptoms in the population of patients suffering from dyspeptic disorders is high, while the number of patients with a history of gastrointestinal cancer is relatively low. **Conclusion.** Despite the observed trend of decreasing morbidity and mortality, malignant neoplasms of the stomach remain an important part in the structure of oncological diseases. Many of the risk factors remain insufficiently studied and should be the subject of further research to achieve more specific, targeted preventive measures.

Key words: stomach cancer, malignant neoplasms, oncology, surgery.

Cite as: Maksimov D.A., Sergeev A.N., Morozov A.M., Belyak M.A., Nozhenko E.N. The problem of verification of malignant neoplasms of the stomach in surgical practice. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):50-57. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.5>



Актуальность

На 2020 год, согласно онкологической базе данных GLOBOCAN, злокачественные новообразования желудка стали пятыми по распространенности из всех злокачественных опухолей в мире с примерно 1,1 миллионом новых случаев и являются четвертой по значимости причиной летальных исходов по подсчетам с примерно 800 000 смертей [1, 2]. Наибольшее число случаев (почти 820 000 новых случаев и 580 000 смертей) было зарегистрировано в Азии (в основном в Китае). А предполагаемая пятилетняя выживаемость составляет менее 20 % [2, 3].

Несмотря на многочисленные усилия, принятые в последние десятилетия, арсенал диагностики онкологических заболеваний остается значительно ограниченным и в основном базируется на ранней установке специфических злокачественных новообразований, таких как рак предстательной железы, с помощью исследования уровня маркера простат-специфического антигена (ПСА) или колоректального рака с помощью анализа кала на скрытую кровь [4, 5]. Однако использование исключительно всемирно известных онкомаркеров не было признано клинически полезным для скрининга скрытых видов онкопатологий в общей популяции. Нет и также единого мнения в том, какой из онкомаркеров наиболее информативен в случае определения злокачественных новообразований желудка, поскольку существует множество ограничений, которые связаны с дискриминационными уровнями онкомаркеров (cut off) [6].

Во многих случаях течение заболевания остается либо бессимптомным, либо ограничено появлением неспецифических симптомов на ранних стадиях, по этой причине многие пациенты откладывают посещение медицинских учреждений и не обращаются за медицинской помощью. Также значимыми проблемами являются низкая медицинская грамотность больных, финансовая несостоятельность, страх перед диагнозом и трудности в навигации в системе здравоохранения, а позднее выявление онкопатологии затрудняет лечение из-за прогрессирования заболевания и метастазирования [7–9].

В некоторых случаях врачи также усугубляют проблему позднего выявления, не распознав важные признаки и не предприняв дальнейших шагов в отношении дифференциальной диагностики для

исключения опухолевого поражения в качестве потенциальной причины появления данных симптомов у пациента. Несмотря на расширение программ раннего выявления, в особенности это касается развитых стран, такие программы обычно основаны на симптоматическом проявлении. Однако ранние симптомы рака могут быть неспецифичными и не поддаваться верификации в соответствии со своей схожестью с другими заболеваниями, что способствует задержке диагностики и прогрессированию патологии [10].

Врачи, постоянно взаимодействуя с пациентами и интерпретируя жалобы и представленные симптомы, зачастую становятся перед дилеммой связи интерпретированных симптомов с возможным развитием онкологического заболевания. Вероятность раннего выявления оказывается выше для пациентов, проявляющих «тревожные» симптомы; однако менее половины недиагностированных онкологических больных предъявляют «тревожные» симптомы на консультациях, ускоренное направление менее вероятно, когда симптомы неспецифичны и у пациентов, относящихся к демографической группе с низкой заболеваемостью [11, 12]. Случаи, когда у пациентов наблюдаются неясные симптомы и когда дальнейшее обследование не позволяет исключить возможность онкопатологии, также встречаются в практике клиницистов, а некоторые потенциальные симптомы развития злокачественной опухоли распространены среди населения в целом [13, 14].

На выживаемость больных онкопатологией желудка влияют многие факторы, включая тип, стадию на момент постановки диагноза, возраст, пол, расовую принадлежность, общее состояние здоровья и образ жизни. Хотя уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка снижается во многих странах, данная патология все еще остается одним из наиболее распространенных и агрессивных видов. Поскольку ранняя стадия заболевания часто протекает бессимптомно или в виде малоспецифичных признаков, диагноз часто ставится на поздней стадии, характеризующейся неутешительным прогнозом с 5-летней выживаемостью менее 20–30 % в большинстве случаев [2, 15].

Цель: проанализировать проблему дифференциальной диагностики ранней стадии злокачественных новообразований желудка и неонкологических заболеваний органов брюшной полости.

Материалы и методы

В ходе работы были проанализированы актуальные литературные источники отечественных и зарубежных авторов, содержащие информацию об основных аспектах злокачественных новообразований желудка, симптоматики и дифференциальной диагностики. Поиск литературы производился за период с 2004 по 2022 годы и осуществлялся в таких базах данных, как PubMed, elibrary, Cyberleninka.

Результаты

В отличие от Японии, где в результате программы скрининга 5-летняя выживаемость составила 90 %, в западных странах, несмотря на внедрение гастроскопии, задержки в постановке диагноза по-прежнему являются распространенным явлением и влияют на своевременное установление стадии злокачественных новообразований желудка, а также на исход лечения пациентов. В западных странах, где программа скрининга невозможна, диагностика рака желудка неизбежно основывается на симптомах, о которых сообщают пациенты. Таким образом, повышенная осведомленность пациентов о симптомах, а также правильная интерпретация их и быстрое направление на обследование могут сократить диагностическую задержку и улучшить выживаемость [16–18].

Ранние стадии онкопатологии желудка обычно протекают бессимптомно или сопровождаются неспецифическими признаками, такими как диспепсия. Поздние стадии могут сопровождаться постоянными болями в животе, синдромом раннего насыщения, снижением аппетита, анорексией, рвотой, дисфагией. Изъязвленные опухоли могут вызывать острые желудочно-кишечные кровотечения, встречающиеся в структуре кровотечений пищеварительного тракта в 9–11,5 % случаев [19–21].

Однако из наиболее часто рассматриваемых «тревожных» симптомов, опубликованные до сих пор данные последовательно идентифицировали дисфагию, потерю веса и пальпируемые новообразования брюшной полости как наиболее значимые и независимые прогностические факторы при развитии злокачественных опухолей желудка [22].

Наиболее распространенной находкой при физикальном обследовании являются пальпируемые новообразования, указывающие на более поздние стадии и прогрессирование заболевания. У пациента также могут быть выявлены признаки метастатического распространения опухоли лимфогенным путем: метастаз Вирхова (левая надключичная аденопатия), метастаз сестры Мэри Джо-зеф (околопупочный лимфоузел) и ирландский метастаз (левый аксиллярный лимфоузел). Прямое метастазирование в брюшину может проявляться в виде метастаза Крукенберга (опухоль яичника), выступа Блюмера, асцита (карциноматоз брюшины) и гепатомегалии [23].

Паранеопластический синдром может включать в себя дерматологические (диффузный себорейный кератоз или черный акантоз), гематологические (микроангиопатическая гемолитическая анемия и гиперкоагуляционное состояние (синдром Труссо)), почечные (мембранозная нефропатия) и аутоиммунные (узелковый полиартериит) проявления – редкие клинические симптомы, которые не являются специфичными для рака желудка [23].

Симптомы, проявляющиеся на ранней стадии, могут быть неотличимы от симптомов доброкачественной диспепсии, в то время как наличие установленных «тревожных» симптомов может означать прогрессирующее заболевание. Это представляет собой дилемму с точки зрения определения критериев и приоритетов для исследования симптомов верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особенно в системах здравоохранения, где потенциальный спрос на эндоскопию может превышать допустимый уровень [24, 25].

Диспепсические симптомы, а также «тревожные» симптомы, которые обычно выявляют у пациентов с более высоким риском развития диспепсии органического генеза, распространены не только у пациентов, консультирующихся у врача общей практики, но и в общей популяции [25]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и функциональная диспепсия являются наиболее частыми причинами диспепсических симптомов. Лишь в немногих случаях диспепсические симптомы вызваны злокачественными новообразованиями ЖКТ [26–28].

В случае проведения обследования пациентам с диспепсическими симптомами, как правило,

назначается эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Однако эндоскопическое исследование является дорогостоящей процедурой для пациента, и более чем в 50 % случаев органическая причина появления симптомов может быть не найдена [29, 30]. В таком случае проводится эмпирическое лечение, включающее в себя неинвазивные стратегии терапии, подавляющие симптоматику [31, 32].

Однако главной проблемой при применении эмпирических методов лечения диспепсии является возможность пропустить развитие злокачественной опухоли желудка или отсрочка в постановке диагноза. Таким образом, очень важен точный отбор пациентов с более высоким риском развития онкологического заболевания, которые должны быть немедленно отправлены на дополнительное обследование. При наличии «тревожных» симптомов специалисты рекомендуют проводить немедленную эндоскопию всем пациентам, поскольку данные симптомы чаще всего ассоциируются с развитием злокачественных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта [33].

Доказательства, подтверждающие использование «тревожных» симптомов в качестве критерия отбора для эндоскопии, все же остаются противоречивыми, поскольку присутствие «тревожных» симптомов в клинической картине не всегда ассоциировано с выявлением злокачественных новообразований, также стоит отметить и то, что общая распространенность данной симптоматики в популяции пациентов, страдающих диспепсическими расстройствами, высока, в то время как численность больных, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание ЖКТ, относительно низкая [33, 35].

Согласно исследованиям, в которых сообщается о высокой распространенности «тревожных» симптомов при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта, у 90 % пациентов, у которых было выявлено онкологическое заболевание ЖКТ с помощью эндоскопического исследования, присутствовали «тревожные» симптомы [36, 37]. Однако такие данные являются ретроспективными, так как крупные проспективные когортные исследования дают менее значимые результаты. Так, Meineche-Schmidt отмечает, что в большой выборке пациентов с диспепсическими симптомами, у большинства больных, у которых

была выявлена онкопатология желудка или же пищевода, отсутствовали «тревожные» симптомы, в то время как исследование, проведенное Liebermann, который изучил большую базу данных отчетов об эндоскопии, показало, что только у 56 % пациентов со злокачественными новообразованиями желудка/пищевода присутствовали «тревожные» симптомы [38, 39].

Расхождение в результатах между различными исследованиями может быть объяснено тем фактом, что в ретроспективных исследованиях у пациентов, возможно, были более поздние стадии заболевания, которые реже протекали бессимптомно, или, что ретроспективный анализ, возможно, переоценил распространенность тревожных симптомов до проведения эндоскопии [40].

Роль каждого отдельного тревожного симптома для прогнозирования рака у пациентов была также оценена Karoor N. В данном исследовании, включавшем 1785 пациентов, направленных на срочную эндоскопию с подозрением на органическое заболевание, частота злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и доброкачественных органических заболеваний составила 3,8 и 12,8 % соответственно. Дисфагия и потеря веса были единственными симптомами, которые, как было установлено, представляют собой значимые прогностические факторы данной патологии; возраст старше 55 лет также являлся предиктором, но неосложненная диспепсия, независимо от возраста, оказалась отрицательным признаком. На основе этих данных авторы разработали модель, в которой у пациентов с диспепсией дисфагия и потеря веса будут представлять собой критерии для выполнения эндоскопии в любом возрасте, в то время как возраст старше 55 лет будет представлять собой показание для немедленной эндоскопии только при наличии «тревожного» симптома [41].

Для улучшения диагностики злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта возраст считается важным фактором. С возрастом риск развития онкологического заболевания ЖКТ постепенно увеличивается, однако четкую границу определить на данный момент не представляется возможным. Хотя в подавляющем большинстве изученных популяций почти 90 % онкологических пациентов имеют возраст старше 50 лет, возрастные данные также могут варьироваться [42].

В настоящее время восприятие симптомов и причин обращения за консультацией или отказа от неё были более тщательно исследованы при функциональных желудочно-кишечных расстройствах, чем при органических заболеваниях, и в нескольких исследованиях интерпретация и анализ диспепсических симптомов, по-видимому, были направлены больше на снижение эндоскопической нагрузки, чем на улучшение выявления злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Несколько исследований, в которых анализировалось влияние задержки диагностики, а именно интервала от симптомов до постановки диагноза, на выживаемость при раке желудка, показали неутешительные результаты [35, 40].

Предыдущие исследования среди населения, получающего первичную медицинскую помощь, показали, что диагностические показатели специфических «тревожных» симптомов довольно низки [30].

В отличие от более поздних стадий онкопатологии, которые зачастую обнаруживаются с помощью эндоскопического исследования, ранние стадии данного заболевания в основном проявляются в виде едва заметных изменений на поверхности слизистой оболочки. Чтобы не пропустить наличие злокачественной опухоли при исследовании, необходимо хорошо понимать характеристики ранней стадии заболевания, а также тщательно изучить результаты, полученные инструментальным методом диагностики. В то время как диагностика основана на исходных данных эндоскопии с использованием белого света, применение эндоскопии с улучшенным изображением на основе красителей (хромозендоскопия), аппаратной эндоскопии с улучшенным изображением (узкоспектральная визуализация) и эндоскопической ультрасонографии способствует улучшению диагностических возможностей. Однако данные методы применяются не во всех клинических случаях и отличаются относительной дороговизной [43].

Ещё одной проблемой становится различие в понимании симптоматики у врачей и пациентов, у которых недавно было диагностировано злокачественное новообразование пищевода или желудка, что заключается в смысловой нагрузке ключевых терминов, таких как изжога, рефлюкс и расстройство желудка, а также тем, как они проявляются. Полученные результаты подчеркивают важность изучения понимания симптомов и опыта работы с пациентами в первичной

медико-санитарной помощи, чтобы избежать недопонимания и отсроченной диагностики [44].

В то время как дисфагия считается «тревожным» симптомом, требующим срочного направления при подозрении на развитие злокачественного новообразования, другие симптомы, сообщаемые врачу, оказывающего первичную медицинскую помощь, могут быть похожи на желудочно-кишечные расстройства доброкачественного течения. Оценка симптомов клиницистом не всегда совпадает с оценкой пациентов, таким образом неправильное распределение симптомов по значимости может привести к тому, что до трети больных вынуждены проходить несколько консультаций перед направлением к узкому специалисту [44].

В последние годы прогноз в отношении злокачественных новообразований желудка улучшился, по крайней мере, в восточных странах, где 5-летняя выживаемость составляет 50–60 %. Напротив, показатели выживаемости в западных странах по-прежнему остаются неутешительными и колеблются от 8 до 26 %. Одной из основных причин этого несоответствия является эффективность программ скрининга в Японии, где высокая заболеваемость и осведомленность об этом заболевании, а также свободный доступ к эндоскопии привели к тому, что онкопатология обычно диагностируется у бессимптомных пациентов или у пациентов с незначительными диспепсическими симптомами. В Европе и западных странах, где программа скрининга невозможна, постановка диагноза неизменно ставится на основании симптомов [40, 45, 46].

Заключение

Ранние стадии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта протекают бессимптомно и обычно диагностируются случайно у пациентов, проходящих эндоскопическое исследование вследствие появления диспепсических симптомов, вторичных по отношению к доброкачественным или функциональным состояниям.

Несмотря на тенденции к снижению заболеваемости и смертности, развитие злокачественных новообразований желудка остается важной проблемой в структуре онкологических заболеваний. Многие из факторов риска остаются недостаточно изученными и должны быть предметом дальнейших исследований для достижения более конкретных, целенаправленных профилактических мер.

Литература/References

- 1 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
- 2 Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022;28(12):1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- 3 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- 4 Косарев Е.И., Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В. Использование онкомаркеров в урологической практике: ПСА как наиболее часто используемый маркер в дифференциальной диагностике у онкоурологов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2018;4:143-146. [Kosarev E.I., Nesterov S.N., Khanaliev B.V. The use of cancer markers in urological practice: PSA as the most frequently used marker in differential diagnosis in oncurologists. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov.* 2018;4:143-146. (In Russ)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2018.52.12.028>
- 5 Ахметжанов О.Т. Колоректальный рак (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2017;10:16-20. [Akhmetzhanov O.T. Colorectal cancer (literature review). *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University.* 2017;10:16-20. (In Russ)].
- 6 Еремина Е.Ю. Значение сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварительной системы. *Медицинский алфавит.* 2013;2:32-37. [Eremina E.Y. The value of serum cancer markers in the diagnosis of malignant tumors of the digestive system. *Medical alphabet.* 2013;2:32-37. (In Russ)].
- 7 Амлаев К.Р., Дахкильгова Х.Т. Грамотность в вопросах здоровья: понятие, классификация, методы оценки, меры по повышению (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина.* 2018;4(69):21-26. [Amlaev K.R., Dakhkilgova H.T. Literacy in health issues: concept, classification, assessment methods, improvement measures (scientific review). *Preventive and clinical medicine.* 2018;4(69):21-26. (In Russ)].
- 8 Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Гоппенко И.А. Экономические проблемы фармакотерапии онкологических заболеваний. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;1:64-70. [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Gopienko I.A. Economic problems of pharmacotherapy of oncological diseases. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2020;1:64-70. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.64-70>
- 9 Абакарова Э.Г., Хурцев К.В. Особенности психоэмоциональной устойчивости онкологических больных на разных этапах лечения. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2020;4:708-715. [Abakarova E.G., Khurtsev K.V. Features of psychoemotional stability of cancer patients at different stages of treatment. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology.* 2020;4:708-715. (In Russ)]. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.4.004>
- 10 Tobore T.O. On the need for the development of a cancer early detection, diagnostic, prognosis, and treatment response system. *Future Sci OA.* 2019;6(2):FSO439. <https://doi.org/10.2144/foa-2019-0028>
- 11 Holtehdahl K. Challenges in early diagnosis of cancer: the fast track. *Scand J Prim Health Care.* 2020;38(3):251-252. <https://doi.org/10.1080/02813432.2020.1794415>
- 12 Zhou Y., Mendonca S.C., Abel G.A., et al. Variation in 'fast-track' referrals for suspected cancer by patient characteristic and cancer diagnosis: evidence from 670 000 patients with cancers of 35 different sites. *Br J Cancer.* 2018;118(1):24-31.
- 13 Scheel B.I., Holtehdahl K. Symptoms, signs, and tests: the general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scand J Prim Health Care.* 2015;33(3):170-177.
- 14 Solvang M., Elnegaard S., Jarbol D.E. Urological symptoms among 23,240 men in the general Danish population – concerns about symptoms, their persistence and influence on primary care contacts. *Scand J Prim Health Care.* 2018;36(3):227-236.
- 15 Cormedi M.C.V., Katayama M.L.H., Guindalini R.S.C., Faraj S.F., Folgueira MAAK. Survival and prognosis of young adults with gastric cancer. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(suppl 1):e651s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e651s>
- 16 Pasechnikov V., Chukov S., Fedorov E., Kikuste I., Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13842-62. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13842>
- 17 Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Жуков С.В. Роль неинвазивных методов исследования в современной клинической практике. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;2:137. [Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Zhukov S.V. The role of non-invasive research methods in modern clinical practice. *Modern problems of science and education.* 2022;2:137. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17513/spno.31502>
- 18 Сергеев А.Н., Морозов А.М., Чарыев Ю.О., Беляк М.А., Рыжова Т.С., Морозова А.Д., Хорак К.И., Беляк М.А. О возможности применения медицинской термографии в клинической практике. *Профилактическая медицина.* 2022;4:82-88. [Sergeev A.N., Morozov A.M., Charyev Yu.O., Belyak M.A., Ryzhova T.S., Morozova A.D., Horak K.I., Belyak M.A. On the possibility of using medical thermography in clinical practice. *Preventive medicine.* 2022;4:82-88. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/profmed2022504182>
- 19 Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>
- 20 Земляной В.П., Сигуа Б.В., Губков И.И. и др. Диагностика и лечение рака желудка, осложненного кровотечением. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2017;1:15-20. [Zemlyanoi V.P., Sigua B.V., Gudkov I.I. et al. Diagnosis and treatment of stomach cancer complicated by bleeding. *Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University.* 2017;1:15-20. (In Russ)].

- 21 Елманов И.Е., Плеханов А.А., Климов А.В. Рак желудка. *NovalInfo.Ru*. 2021;126:120-122. [Elmanov I. E., Plekhanov A.A., Klimov A.V. Stomach cancer. *NovalInfo.Ru*. 2021;126:120-122. (In Russ)].
- 22 Moala AlHazmi R., Nasrallah Alfaraj D., Nasser AlNaimi S., Mohammed AlQahtani S., Hamed AlJuwayed M., Mohammed Zakriea H., Foula M.S. A Rare Presentation of Gastric Carcinoma With Gastric Perforation and Septic Shock. *Cureus*. 2021;13(10):e18657. <https://doi.org/10.7759/cureus.18657>
- 23 Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J., Steele G., Winchester D., Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583-92.
- 24 Olokoba A.B., Obateru O.A., Bojuwoye M.O., Ibrahim O.K., Olokoba L.B. That dyspepsia in the young could be cancer. *Niger Med J*. 2013;54(2):143-5. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.110053>
- 25 Mbiine R., Nakanwagi C., Kituuka O. High rates of gastroesophageal cancers in patients with dyspepsia undergoing upper gastrointestinal endoscopy in Uganda. *Endosc Int Open*. 2021;9(7):E997-E1000. <https://doi.org/10.1055/a-1480-7231>
- 26 Rahman M.M., Ghoshal U.C., Kibria M.G., Sultana N., Yusuf M.A., Nahar S., Ahmed F., Rowshon A., Hasan M. Functional Dyspepsia, Peptic Ulcer, and Helicobacter pylori Infection in a Rural Community of South Asia: An Endoscopy-Assisted Household Survey. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(4):e00334. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000334>
- 27 Assefa B., Tadesse A., Abay Z., Abebe A., Tesfaye T., Tadesse M., Molla A. Peptic ulcer disease among dyspeptic patients at endoscopy unit, University of Gondar hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02245-6>
- 28 Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: спорные и нерешенные вопросы. *Крымский терапевтический журнал*. 2020; 2: 12-16. [Sheptulin A.A., Rabodyagova Yu.S. Combination of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: controversial and unresolved issues. *Crimean Therapeutic Journal*. 2020;2:12-16. (In Russ)].
- 29 Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y. et al. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: Facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):235-44.
- 30 Manes G., Balzano A., Marone P., Lioniello M., Mosca S. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy system: a prospective observational study based on the Maastricht guidelines. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:105-110.
- 31 Harmon R.C., Peura D.A. Evaluation and management of dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3(2):87-98. <https://doi.org/10.1177/1756283X09356590>
- 32 Black C.J., Houghton L.A., Ford A.C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818805597. <https://doi.org/10.1177/1756284818805597>
- 33 Odeghe E.A., Adeniyi O.F., Oyeleke G.K., Keshinro S.O. Use of alarm features in predicting significant endoscopic findings in Nigerian patients with dyspepsia. *Pan Afr Med J*. 2019;34:66. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.66.18848>
- 34 Oustamanolakis P., Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:175-190. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318241b335>
- 35 Shetty A., Balaraju G., Shetty S., Pai C.G. Diagnostic utility of alarm features in predicting malignancy in patients with dyspeptic symptoms. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(2):183-188. <https://doi.org/10.1007/s12664-021-01155-x>
- 36 Fransen G.A., Janssen M.J., Muris J.W., Laheij R.J., Jansen J.B. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1045-1052.
- 37 Sundar N., Muraleedharan V., Pandit J., Green J.T., Crimmins R., Swift G.L. Does endoscopy diagnose early gastrointestinal cancer in patients with uncomplicated dyspepsia? *Postgrad Med J*. 2006;82:52-54.
- 38 Meineche-Schmidt V., Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:999-1007.
- 39 Lieberman D., Fennerty M.B., Morris C.D., Holub J., Eisen G., Sonnenberg A. Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the national endoscopic data repository. *Gastroenterology*. 2004;127:1067-1075.
- 40 Maconi G., Manes G., Porro G.B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(8):1149-55. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1149>
- 41 Kapoor N., Bassi A., Sturgess R., Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut*. 2005;54:40-45.
- 42 Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты профилактики рака желудка. *Доктор.Ру*. 2020;7:37-40. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern aspects of stomach cancer prevention. 2020;7:37-40. (In Russ)]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-37-40>
- 43 Yada T., Yokoi C., Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Diagn Ther Endosc*. 2013;2013:241320. <https://doi.org/10.1155/2013/241320>
- 44 Humphrys E., Walter F.M., Rubin G., Emery J.D., Johnson M., Richards A., Fitzgerald R.C., Viswanath Y.K., Burt J. Patient symptom experience prior to a diagnosis of oesophageal or gastric cancer: a multi-methods study. *BJGP Open*. 2020;4(1):bjgpopen20X101001. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101001>

- 45 Suh Y.S., Lee J., Woo H., Shin D., Kong S.H., Lee H.J., Shin A., Yang H.K. National cancer screening program for gastric cancer in Korea: Nationwide treatment benefit and cost. *Cancer*. 2020;126(9):1929-1939. <https://doi.org/10.1002/cncr.32753>
- 46 Азимханова Г.К., Ибрагимова С.И. Частота встречаемости рака желудка среди мужчин. *Theoretical & Applied Science*. 2017; 12(56): 205-208. [Azimkhanova G. K., Ibragimova S.I. The incidence of stomach cancer among men. *Theoretical & Applied Science*. 2017;12(56):205-208. (In Russ)]/ <https://doi.org/10.15863/TAS.2017.12.56.32>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

- Максимов Дмитрий Анатольевич** ассистент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0001-5690-4277
Вклад в статью 20 % – анализ проблематики, постановка задач исследования
- Сергеев Алексей Николаевич** доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-9657-8063
Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы
- Морозов Артём Михайлович** кандидат технических наук, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0003-4213-5379, SPIN-код 6815-9332
Вклад в статью 20 % – формирование исследовательской части, подготовка выводов
- Беляк Мария Александровна** студентка 5 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0001-6125-7676, SPIN-код 5449-65802
Вклад в статью 20 % – анализ источников литературы, подготовка текста работы
- Ноженко Елизавета Николаевна** студентка 5 курса педиатрического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0001-8708-761X
Вклад в статью 20 % – анализ источников литературы, подготовка текста работы

Статья поступила 16.08.2022

Одобрена после рецензирования 18.09.2022

Принята в печать 26.09.2022

Received August, 16th 2022

Approved after reviewing September, 18th 2022

Accepted for publication September, 26th 2022

ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ПОЯСНИЧНО-ТАЗОВОЙ ФИКСАЦИИ ПРИ ВЕРТИКАЛЬНО НЕСТАБИЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ КРЕСТЦА

Р.И. Закиров^{1, 2}, И.Ф. Ахтямов¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань

²Городская клиническая больница № 7, Казань

Резюме. Актуальность. Согласно данным литературы и нашим собственным наблюдениям происходит рост числа пострадавших молодого, трудоспособного возраста с тяжелыми повреждениями структур таза. Несмотря на многочисленные разработки и исследования в данной области, сохраняется высокая смертность и большой процент неудовлетворительных результатов лечения. В публикации отражены преимущества использования двусторонней пояснично-тазовой фиксации в лечении повреждений крестца. Представлен расчёт нагрузок, биомеханическое моделирование повреждений и смещающих факторов. Двусторонняя пояснично-тазовая фиксация показала себя надежным методом, способным обеспечить качественную фиксацию перелома на всех этапах лечения. **Цель работы:** обосновать и апробировать модифицированную пояснично-тазовую стабилизацию тазового кольца у пострадавших с вертикально нестабильными (C1-2-3 по Tile M.) переломами крестца. **Материалы и методы.** На основании лечения пострадавших с тяжелыми переломами крестца было доказано, что наилучший результат достигнут при двусторонней пояснично-тазовой стабилизации. Использование авторского варианта остеосинтеза (Патент РФ № 2684870 «Способ фиксации при односторонних нестабильных переломах крестца») представлено на примере лечения множественной травмы таза, получен хороший клинический результат, купирована неврологическая симптоматика. **Результаты.** Пояснично-подвздошный остеосинтез при вертикально нестабильных переломах крестца является оптимальным методом фиксации. Вектор распределения рычагов фиксатора соответствует смещающему усилию, что обеспечивает максимальную надежность синтеза. Метод при необходимости создаёт условия декомпрессии корешков, препятствует раннему развитию артроза крестцово-подвздошных суставов. Его использование позволяет сохранить или скорректировать сагиттальный и фронтальный баланс позвоночника. Рекомендуется использование двусторонней 8-винтовой пояснично-подвздошной фиксации с установкой поперечной стяжки, так как односторонняя фиксация или уменьшение количества фиксирующих элементов может приводить к расшатыванию фиксатора. **Вывод.** На основании биомеханического моделирования и результатов лечения пациентов с тяжелыми повреждениями заднего полукольца таза была доказана эффективность предложенного способа пояснично-тазовой фиксации.

Ключевые слова: перелом крестца, перелом костей таза, пояснично-тазовая фиксация.

Для цитирования: Закиров Р.И., Ахтямов И.Ф. Обоснование способа пояснично-тазовой фиксации при вертикально нестабильных переломах крестца. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):58-65. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.6>

SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF LUMBO-PELVIC FIXATION IN VERICALLY UNSTABLE FRACTURES OF THE SACRUM

R.I. Zakirov^{1, 2}, I.F. Akhtyamov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Kazan city hospital 7, Kazan

Abstract. Background. According to the literature and our own observations, there is an increase in the number of victims of young, able-bodied age with severe injuries to the pelvic structures. Despite numerous developments and studies in this area, high mortality and a high percentage of unsatisfactory treatment results remain. The publication reflects the advantages of using bilateral lumbopelvic fixation in the treatment of injuries to the cross. Load calculation, biomechanical modeling of damages and displacing factors are presented. Bilateral lumbopelvic fixation has proven to be a reliable method capable of providing reliable fixation of the fracture at all stages of treatment. **Aim.** To substantiate and test modified lumbopelvic stabilization of the pelvic ring in patients with vertically unstable (C1-2-3 according to Tile M.) sacral fractures. **Material and methods.** Based on the treatment of 20 patients with severe sacral fractures, it was proved that the best result was achieved with bilateral lumbopelvic stabilization. The use of the author's version (RF Patent No. 2684870 "Method of fixation in unilateral unstable sacral fractures") of osteosynthesis is presented on the example of the treatment of multiple pelvic trauma, a good clinical result was obtained, and neurological symptoms were stopped. **Results.** Lumbar-iliac osteosynthesis for vertically unstable



sacral fractures is the optimal method of fixation. The distribution vector of the levers of the latch corresponds to the biasing force, which ensures maximum reliability of the synthesis. The method, if necessary, creates conditions for decompression of the roots, prevents the early development of arthrosis of the sacroiliac joints. Using it allows you to maintain or correct the sagittal and frontal balance of the spine. The use of bilateral 8-screw lumbosacral fixation with the installation of a transverse tie is recommended, since unilateral fixation or a decrease in the number of fixing elements can lead to loosening of the fixator. **Conclusion.** Based on biomechanical modeling and the results of treatment of patients with severe injuries of the posterior pelvic ring, the effectiveness of the proposed method of lumbopelvic fixation was proven.

Key words: sacrum fractures, pelvic fractures, lumbo-pelvic fixation.

Cite as: Zakirov R.I., Akhtyamov I.F. Substantiation of the method of lumbo-pelvic fixation in vertically unstable fractures of the sacrum. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):58-65. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.6>

Введение

Травма таза является одной из сложнейших проблем в хирургии повреждений. Частота её составляет до 3 % от общего числа повреждений опорно-двигательного аппарата [1, 2]. Повреждение довольно часто встречается у лиц молодого, трудоспособного возраста и характеризуются высокой общей суммой баллов по шкале тяжести травмы ISS (от 25 до 48 баллов) [3]. Столь тяжёлые повреждения характеризуются высокой летальностью, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой, вследствие быстрого обескровливания, сложности достижения гемостаза и наличия сопутствующих травм [4, 5].

На сегодняшний день главным принципом лечения нестабильных переломов таза является активная хирургическая тактика и ранний функционально-стабильный остеосинтез. Целью оперативного лечения является устранение смещения фрагментов и восстановление стабильности задних структур таза [6–9].

В остром периоде основной задачей является обеспечение ранней стабильной фиксации, поскольку это связано с уменьшением объёма кровопотери, системных осложнений, продолжительностью пребывания в стационаре и общим улучшением выживаемости [10–12].

Нестабильные повреждения заднего полукольца таза часто сопровождаются множественными повреждениями. Для лечения таких пострадавших рекомендована стратегия «damage control surgery» и «damage-control orthopedics», основанная на поэтапном подходе хирургического лечения с начальной внешней фиксацией и с последующей отсроченной окончательной фиксацией [13–17]. Данная концепция входит в различные алгоритмы лечения тяжёлых травм, согласно которым стабилизация нестабильных переломов таза производится в течение первого часа поступления пострадавшего в стационар с использованием менее

травматичных способов (различные способы наружной фиксации) [15, 18, 19]. Ранняя фиксация на реанимационном этапе позволяет активизировать пациентов без риска потери репозиции [20, 21]. Кроме того, достигается значительный противошоковый эффект, что очень важно для пациентов с нестабильными переломами таза, создаются условия для последующей постепенной малотравматичной репозиции [22, 23].

Представленные в литературе материалы показывают, что степень тяжести состояния пациентов при травме заднего полукольца таза является показателем для выбора оперативного вмешательства и обуславливает сроки хирургического лечения [24, 25]. Концепция хирургии травм тазового кольца постоянно обновляется. Хирургический подход постепенно изменился с традиционной открытой репозиции и внутренней фиксации на малоинвазивную внутреннюю фиксацию. Хотя существует консенсус о необходимости хирургического лечения нестабильных переломов заднего полукольца таза, остается разноречивость мнений, широкий разброс во взглядах у специалистов при выборе оптимальной тактики лечения пациентов на разных этапах оказания специализированной помощи [26, 27]. Поиск своевременных, адекватных решений, наиболее оптимальных методов и средств стабилизации таза имеет первостепенное значение для положительного исхода и требует дальнейшего изучения [28].

Материалы и методы

В клинике ГКБ № 7 г. Казани апробирована биомеханически модифицированная тактика пояснично-тазовой фиксации при односторонних нестабильных переломах крестца методом, разработанным на базе кафедры травматологии и ортопедии, хирургии экстремальных состояний Казанского государственного медицинского университета. Проведённые биомеханические расчёты легли в основу разработки варианта фиксации при

односторонних нестабильных переломах крестца (Патент РФ № 2684870).

Техника проведения оперативного вмешательства

Производят срединный разрез кожи по проекции остистых отростков поясничных и крестцовых позвонков на уровне LI-SIII, обнажают задние отделы позвонков, крестца и задние ости подвздошных костей. Вводят по два транспедикулярных винта в тела двух поясничных позвонков с правой и левой стороны. Вводят по два транспедикулярных винта в задние ости подвздошных костей. На неповреждённой или несмещённой половине таза устанавливают изогнутую балку-опору на парах винтов с одноимённой стороны. Гайки на винтах блокируют в нейтральном положении (без напряжения и смещения).

На головки транспедикулярных винтов с поврежденной стороны устанавливают предварительно изогнутую балку-опору, которую блокируют изначально в винтах, установленных в тела поясничных позвонков с соответствующей стороны. При помощи реклинирующих щипцов устраняют смещение и производят блокировку винтов, введённых в заднюю ость подвздошной кости. Устанавливают поперечную штангу между изогнутыми балками-опорами. Рану зашивают наглухо, послойно.

Предлагаемый способ фиксации может быть использован как в изолированном варианте, так и в сочетании с другими видами остеосинтеза.

Клинический пример

Пациент И. 35 лет, травма в результате падения с высоты. Доставлен в противошоковую палату ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани через 40 минут после травмы, выставлен DS: Множественная травма. Закрытые переломы тел S1, S2 позвонков, многооскольчатые переломы боковых масс крестца с обеих сторон со смещением. Закрытые переломы тела лонной кости, ветви седалищной кости справа со смещением. Закрытая травма грудной клетки. Закрытые переломы 6, 7, 8, 9 рёбер справа; 6, 7, 8, 9, 10 рёбер слева без смещения. Закрытый компрессионный, стабильный, неосложнённый перелом тела 10-го грудного позвонка. Открытый многооскольчатый перелом дистального эпиметадиафиза большеберцовой кости, нижней трети мало-

берцовой кости правой голени со смещением, вывихом стопы и большой зоной повреждения мягких тканей. Открытый многооскольчатый перелом пяточной кости, шейки таранной кости, ладьевидной кости левой стопы со смещением и большой зоной повреждения мягких тканей. Травматический шок 2–3 степени (рис. 1).

Начат комплекс противошоковых мер. В течение первого часа от поступления в рамках противошоковых мероприятий произведена стабилизация костей таза и правой голени в аппарате внешней фиксации.

После окончательной стабилизации состояния пациента, на 14-е сутки после травмы произведено оперативное вмешательство в объёме: открытая репозиция крестца, сакротомия декомпрессия корешков «конского хвоста», остеосинтез двумя металлическими пластинами. Двусторонняя пояснично-тазовая фиксация (рис. 2).

На следующие сутки после операции пациент самостоятельно сидит в постели. Вертикализация пациента на ноги отложена в связи с тяжелой травмой нижних конечностей.

На контрольной рентгенограмме костей таза с захватом поясничного отдела позвоночника в двух проекциях: сопоставление костных фрагментов удовлетворительное, фиксация достаточная. Соотношение угла наклона крестца (Pl) к поясничному лордозу правильное, фронтальный и сагиттальный баланс позвоночника сохранен (рис. 3).

Обсуждение

Стабилизация тазового кольца при его нестабильных переломах позволяет существенно уменьшить летальность у пострадавших. В проведенном исследовании А.М. Файн и соавт. (2017) летальность у пациентов в первые сутки снизилась на 16 %, что послужило уменьшению общей летальности на 2,5 % [29].

Ранний остеосинтез таза с помощью аппаратов наружной фиксации или с помощью С-рамы уменьшает внутренний тазовый объём, снижает или останавливает кровотечение, создавая внутритазовую тампонаду; уменьшает или устраняет болевые раздражения. Однако использование С-рам при переломах крестца может привести к прогрессированию неврологической симптоматики [30]. Кроме того, они обладают недостаточными репозиционными возможностями [31].

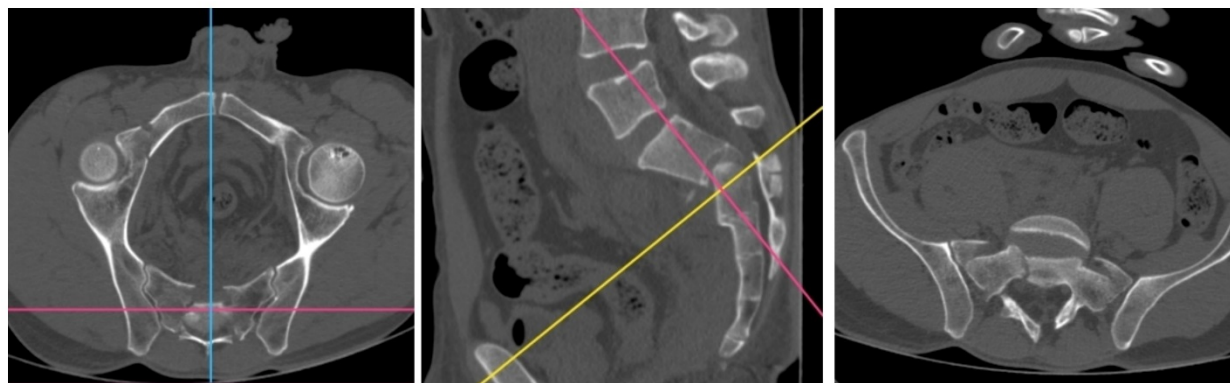


Рисунок 1. Состояние костных отломков до операции
Figure 1. Condition of bone fragments before surgery



Рисунок 2. Этапы операции
Figure 2. Stages of the operation



Рисунок 3. Послеоперационный контроль
Figure 3. Postoperative control

Противопоказаниями к применению являются оскольчатые или трансфориамальные переломы крестца, переломы крыла подвздошной кости и переломы типа LC-травмы с боковой компрессией [32, 33]. R.M. Sellei и соавт. (2013) предлагают при переломах заднего полукольца таза для обеспечения задней компрессии использовать бедренный дистрактор в качестве компрессора или модифицировать переднюю рамку в конфигурацию X (X frame) [34].

Окончательный остеосинтез аппаратами наружной фиксации поддерживается не всеми специалистами. Авторы отмечают недостатки наружной фиксации: сложность правильной установки стержней, ограниченные возможности репозиции, трудности в обеспечении прочной стабилизации заднего комплекса таза, инфицирование места проведения винтов Шанца, спиц, неудобство для пациента, продолжительный срок лечения и значительное число осложнений [35, 36]. При нестабильных повреждениях таза отмечен высокий уровень вторичного смещения [37].

Представленные исследования демонстрируют, что при повреждениях таза стандартным способом лечения остаются открытая репозиция и внутренняя фиксация [38, 39]. Внутреннюю фиксацию с открытой репозицией осуществляют с помощью различных вариантов нейтрализующих пластин и винтов, чрескожных крестцово-подвздошных винтов, предизогнутых и реконструктивных тазовых пластин, LC-DCP пластин и других конструкций [40, 41]. Другой вариант – транс-подвздошный внутренний фиксатор (TIFI), основным показанием которого является односторонняя нестабильность таза, которая часто возникает при переломах С-типа [42]. У пациентов с переломами, поддающимися минимально инвазивной внутренней фиксации, может быть предпринята попытка ранней открытой репозиции и внутренней фиксации (ORIF), включая установку подвздошно-крестцовых винтов или пластины на симфиз [19].

В течение последних нескольких десятилетий разработаны различные варианты реконструктивных методов фиксации переломов заднего полукольца таза: компрессионной трансакральной или крестцово-подвздошной стяжкой, пластинами (крестцово-подвздошными, трансподвздошными), винтовая фиксация (илиосакральные винты и др.), пластино-винтовая фиксация, фиксация с помо-

щью стержня и винта [43–46]. Применяется трансподвздошная поперечная фиксация, пояснично-тазовая фиксация транспедикулярной системой (триангулярный остеосинтез).

Сравнивая биомеханические характеристики различных подходов к лечению травмы заднего полукольца таза Y. Lu и соавт. (2020) пришли к выводу, что лучшим методом внутренней фиксации является задний триангулярный остеосинтез (ПТО – posterior triangular osteosynthesis). Метод объединяет в себе вертикальную и горизонтальную фиксацию, обеспечивая высокую степень защиты от смещения поврежденной половины тазового кольца в вертикальном направлении. Авторы отметили, что лучшим методом внутренней фиксации при повреждениях заднего полукольца таза является модифицированный триангулярный остеосинтез, за которым следует винтовая фиксация S1 + S2, фиксация винтом S1 и фиксация пластиной [47].

А.К. Дулаев и соавт. (2017) сообщили, что для фиксации поврежденных задних структур таза использовали малоинвазивную пояснично-тазовую фиксацию транспедикулярными винтами изолированно или в комбинации с илиосакральными винтами. Авторы отметили, что применение транспедикулярных систем позволило получить хорошие анатомо-функциональные исходы лечения у пострадавших с вертикально-нестабильными повреждениями тазового кольца [48].

Заключение

Пояснично-подвздошный остеосинтез при вертикально нестабильных переломах крестца является оптимальным методом фиксации. Вектор распределения рычагов фиксатора соответствует смещающему усилию, что обеспечивает максимальную надежность синтеза. Метод при необходимости создаёт условия декомпрессии корешков, препятствует раннему развитию артроза крестцово-подвздошных суставов. Его использование позволяет сохранить или скорректировать сагиттальный и фронтальный баланс позвоночника. Рекомендуется использование двусторонней 8-винтовой пояснично-подвздошной фиксации с установкой поперечной стяжки, так как односторонняя фиксация или уменьшение количества фиксирующих элементов может приводить к расшатыванию фиксатора.

Литература/References

- 1 Arvieux C., Thony F., Broux C., Ageron F.X., Rancurel E., Abba J. et al. Current management of severe pelvic and perineal trauma. *J Visc Surg*. 2012;149:e227–38 PMID: 22818970. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2012.06.004>
- 2 Cullinane D.C., Schiller H.J., Zielinski M.D., Bilaniuk J.W., Collier B.R., Como J., Holeyar M., Sabater E.A., Sems S.A., Vassy W.M., Wynne J.L. Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guidelines for hemorrhage in pelvic fracture—update and systematic review. *J Trauma*. 2011;71:1850–68 PMID: 22182895. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31823dca9a>
- 3 Grotz M.R., Allami M.K., Harwood P., Pape H.C., Krettek C., Giannoudis P.V. Open pelvic fractures: epidemiology, current concepts of management and outcome. *Injury*. 2005;36:1–13 PMID: 15589906. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2004.05.029>
- 4 Magnone S., Coccolini F., Manfredi R., Piazzalunga D., Agazzi R., Arici C. et al. Management of hemodynamically unstable pelvic trauma: results of the first Italian consensus conference (cooperative guidelines of the Italian Society of Surgery, the Italian Association of Hospital Surgeons, the Multi-specialist Italian Society of Young Surgeons, the Italian Society of Emergency Surgery and Trauma, the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care, the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, the Italian Society of Emergency Medicine, the Italian Society of Medical Radiology -Section of Vascular and Interventional Radiology- and the World Society of Emergency Surgery). *World J Emerg Surg*. 2014; 9:18 PMID: 24606950. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-18>
- 5 Perkins Z.B., Maytham G.D., Koers L., Bates P., Brohi K., Tai N.R. Impact on outcome of a targeted performance improvement programme in haemodynamically unstable patients with a pelvic fracture. *Bone Joint J*. 2014;96-B:1090–7 PMID: 25086126. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B8.33383>
- 6 Милюков А.Ю. Формирование тактики лечения пострадавших с повреждениями таза. *Политравма*. 2013;3:22-29. [Miljukov A.Ju. Formirovanie taktiki lechenija postradavshih s povrezhdenijami taza. A.Ju. Miljukov. *Politravma*. 2013;3:22-29. (In Russ)].
- 7 Tile M., Helfet D.L., Kellam J.F., Vrahas M. Fractures of the pelvis and acetabulum: principles and methods of management. *Thieme*. 2015:978-984.
- 8 Giannoudis P.V., H.C. Pape Principles of damage control for pelvic ring injuries. Damage Control Management in the Polytrauma Patient. *Springer, Cham*, 2017:219-232. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-89508-6>
- 9 Cai L., Lou Y., Guo X., Wang J. Surgical treatment of unstable pelvic fractures with concomitant acetabular fractures. *Int. Orthop*. 2017;41(9):1803-1811. PMID: 28616706. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3532-0>. Epub 2017 Jun 14
- 10 Marzi I., Lustenberger T. Management of bleeding pelvic fractures. *Scand. J. Surg*. 2014;103(2):104–111. PMID: 24737854. <https://doi.org/10.1177/1457496914525604>
- 11 Davis D.D., Foris L.A., Kane S.M., Waseem M. *Pelvic Fracture*. Stat. Pearls. Publishing. 2021;1. PMID: 28613485.
- 12 Dalbayrak S., Yaman O., Ayten M., Yilmaz M., Ozer A.F. Surgical treatment in sacral fractures and traumatic spinopelvic instabilities. *Turk. Neurosurg*. 2014;24(4):498-505. PMID: 25050673. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8980-13.0>
- 13 Гринь А.А., Данилова А.В., Сергеев К.С. Опыт использования FAST-протокола у пациента с политравмой, сопровождающейся переломами костей таза и бедра. *Политравма*. 2018;1:60-75. [Grin' A.A., Danilova A.V., Sergeev K.S. Opyt ispol'zovaniya FAST-protokola u pacienta s politravmoj, soprovozhdajushhejsja perelomami kostej taza i bedra. *Politravma*. 2018;1:60-75. (In Russ)].
- 14 Семенов П.В., Григорьев А.В., Ратьев А.П., Гордиенко Д.И., Кузин В.В. Малоинвазивный остеосинтез при лечении нестабильных повреждений тазового кольца. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2016;2:25-29. [Semenov P.V., Grigor'ev A.V., Rat'ev A.P. Gordienko D.I., Kuzin V.V. Maloinvazivnyj osteosintez pri lechenii nestabil'nyh povrezhdenij tazovogo kol'ca. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2016;2:25-29. (In Russ)].
- 15 Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Тактика лечения нестабильных повреждений таза при политравме. *Новости хирургии*. 2015;23(4):452-459. [Shapkin Ju.G., P.A. Seliverstov Taktika lechenija nestabil'nyh povrezhdenij taza pri politravme. *Novosti hirurgii*. 2015;23(4):452-459. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.452>
- 16 Pfeifer R., Kalbas Y., Pape H.-C. Концепция «damage control» при политравме: каковы стандарты в 2021 году? *Политравма*. 2021;2:10-18. [Pfeifer R., Kalbas Y., Pape H.-C. Konceptija «damage control» pri politravme: kakovy standarty v 2021 godu? *Politravma*. 2021;2:10-18. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-2-10-18>
- 17 Chu C.H., Tennakoon L., Maggio P.M., Weiser T.G., Spain D.A., Staudenmayer K.L., Trends in the management of pelvic fractures, 2008-2010. *J. Surg. Res*. 2016;202(2):335-340. Epub 2016 Jan 6 PMID: 27229108. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.052>
- 18 Хабибьянов Р.Я. Лечение нестабильных повреждений тазового кольца с учетом анатомо-функциональных особенностей крестцово-подвздошных сочленений. Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата: *сборник материалов Всерос. науч.-практ. конф.* Казань, 2019:60-63. [Habib'janov R.Ja. Lechenie nestabil'nyh povrezhdenij tazovogo kol'ca s uchetom anatomo-funkcional'nyh osobennostej krestcovo-podvzdosnyh sochlenenij. Aktual'nye problemy diagnostiki i lechenija zabolevanij i povrezhdenij oporno-dvigatel'nogo apparata: *sbornik materialov Vseros. nauch.-prakt. konf. Kazan'*, 2019:60-63. (In Russ)].
- 19 Watkins R.J., Hsu J.M. The road to survival for haemodynamically unstable patients with open pelvic fractures. *Front. Surg*. 2020;2(7):58. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.00058>
- 20 Донченко С.В., Дубров В.Э., Слияков Л.Ю. Алгоритм хирургического лечения нестабильных повреждений тазового кольца. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2013;4:9-16. [Donchenko S.V., Dubrov V.Je., Slinjakov L.Ju. Algoritm hirur-gicheskogo lechenija nestabil'nyh povrezhdenij tazovogo kol'ca. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2013;4:9-16. (In Russ)].
- 21 Benders K.E.M., Leenen L.P.H. Management of hemodynamically unstable pelvic ring fractures. *Front. Surg*. 2020;4:601321. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.601321>
- 22 Бялик Е.И., Файн А.М. Этапное лечение повреждений в области лонного сочленения с применением оригинального фиксатора у пострадавших с сочетанной травмой таза. *Политравма*. 2013;4:30-34. [Bjalik E.I., Fajn A.M. Jetapnoe lechenie

- povrezhdenij v oblasti lonnogo sochlenenija s primeneniem original'nogo fiksatora u postradavshih s sochetannoju travmoj taza. *Politравма*. 2013;4:30-34. (In Russ)].
- 23 Кустурова Ф.В., Кустуров В.И. Политравма: вертикально нестабильные переломы таза, раннее хирургическое лечение. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018;3:36-39. [Kusturova F.V., Kusturov V.I. Politravma: vertikal'no nestabil'nye perelomy taza, rannee hirurgicheskoe lechenie. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2018;3:36-39. (In Russ)] <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.3.36-39>
- 24 Заднепровский Н.Н., Иванов П.А., Валиева Р.И., Неведров А.В. Неотложные мероприятия у пострадавших с повреждениями таза. *ДТП как проблема федерального уровня. Медицинская помощь пострадавшим в ДТП: сборник тезисов конф.* Тюмень, 2021:49-51. [Zadneprovskij N.N., Ivanov P.A., Valieva R.I., Nevedrov A.V. Neotlozhnye meroprijatija u postradavshih s povrezhdenijami taza. *DTP kak problema federal'nogo urovnja. Medicinskaja pomoshh' postradavshim v DTP: sbornik tezisov konf.* Tjumen', 2021:49-51. (In Russ)].
- 25 Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т. Хирургическое лечение нестабильных повреждений заднего полукольца таза. *Наука и здравоохранение*. 2019;21(5):11-22. [Kasymov K.T., Tlemisov A.S., Zhunusov E.T. Hirurgicheskoe lechenie nestabil'nyh povrezhdenij zadnego polukol'ca taza. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2019;21(5):11-22. (In Russ)].
- 26 Набиев Е.Н., Тезекбаев К.М., Тусупов Д.С. Современное состояние проблемы лечения переломов костей таза при политравме. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2019;19(1):38-42. [Nabiev E.N., Tezekbaev K.M., Tusupov D.S. Sovremennoe sostojanie problemy lechenija perelomov kostej taza pri politravme. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo Slavjanskogo universiteta*. 2019;19(1):38-42. (In Russ)].
- 27 Incagnoli P., Puidupin A., Ausset S. Early management of severe pelvic injury (first 24 hours). *Anaesth. Crit. Care. Pain. Med.* 2019;38(2):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.12.003>
- 28 Шкода А.С., Покровский К.А., Черемухин О.И. Оптимизация организации лечения пострадавших с сочетанной травмой таза. *Врач скорой помощи*. 2017;7:70-77. [Shkoda A.S., Pokrovskij K.A., Cheremuhin O.I. Optimizacija organizacii lechenija postradavshih s sochetannoju travmoj taza. *Vrach skoroj pomoshhi*. 2017;7:70-77. (In Russ)].
- 29 Файн А.М., Смоляр А.Н., Иванов П.А., Заднепровский Н.Н. Алгоритм диагностики и лечения пострадавших с травмой таза, осложненной забрюшинным кровоизлиянием. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2017;6(2):140-144. [Fajn A.M., Smoljar A.N., Ivanov P.A., Zadneprovskij N.N. Algoritm diagnostiki i lechenija postradavshih s travmoj taza, oslozhnennoj zabrjushinym krovoizlijaniem. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'*. 2017;6(2):140-144. (In Russ)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-2-114>
- 30 Лобанов Г.В., Лихолетов А.Н., Боровой И.С. Клинический случай хирургического лечения нестабильного перелома шейного отдела позвоночника в сочетании с нестабильно-ротационным переломом костей таза. *Политравма*. 2021;1:80-84. [Lobanov G.V., Liholetov A.N., Borovoj I.S. Klinicheskij sluchaj hirurgicheskogo lechenija nestabil'nogo pereloma shejnogo otdela pozvonochnika v sochetanii s nestabil'no-rotacionnym perelomom kostej taza. *Politравма*. 2021;1:80-84. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24411/1819-1495-2021-10010>
- 31 Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Тактика лечения нестабильных повреждений таза при политравме. *Новости хирургии*. 2015;23(4):452-459. [Shapkin Ju.G., Seliverstov P.A. Taktika lechenija nestabil'nyh povrezhdenij taza pri politravme. *Novosti hirurgii*. 2015;23(4):452-459. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.452>
- 32 Иванов П.А., Заднепровский Н.Н. Тактика неотложной стабилизации повреждений заднего полукольца таза у пациентов с множественной и сочетанной травмой. Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении. *Материалы Всерос. конф. в рамках 3-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина)*. Москва, 2016:48. [Ivanov P.A., Zadneprovskij N.N. Taktika neotlozhnoj stabilizacii povrezhdenij zadnego polukol'ca taza u pacientov s mnozhestvennoj i sochetannoju travmoj. Okazanie skoroj medicinskoj i neotlozhnoj medicinskoj pomoshhi ranenym i postradavshim pri massovom postuplenii. *materialy Vseros. konf. v ramkah 3-go s#ezda vrachej neotlozhnoj mediciny (k 125-letiju S.S. Judina)*. Moskva, 2016:48. (In Russ)].
- 33 Coccolini F., Stahel P.F., Montori G., Biffl W., Horer T.M., Catena F. et al. Pelvic trauma: WSES classification and guidelines. *World. J. Emerg. Surg.* 2017;18(1):12-25. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0117-6>
- 34 Sellei R.M., Schandelmaier P., Kobbe P. Can a modified anterior external fixator provide posterior compression of AP compression type III pelvic injuries? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013;471:2862-2868. PMID: 23604604. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2993-8>
- 35 Хабибьянов Р.Я. Механогенез ротационно-нестабильных переломов и повреждений тазового кольца. *Практическая медицина*. 2014;4:148-151. [Habib'janov R.Ja. Mehanogenez rotacionno-nestabil'nyh perelomov i povrezhdenij tazovogo kol'ca. *Prakticheskaja medicina*. 2014;4:148-151. (In Russ)].
- 36 Marmor M., El Naga A.N., Barker J. Management of Pelvic Ring Injury Patients With Hemodynamic Instability. *Front. Surg.* 2020;12(7):588845. PMID: 33282907. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.588845>
- 37 Файн А.М., Бялик Е.И., Македонская Т.П. Выбор оптимальной тактики оказания помощи пострадавшим с тяжелыми переломами костей таза и травмой нижних мочевыводящих путей. *Политравма*. 2013;3:30-36. [Fajn A.M., Bjalik E.I., Makedonskaja T.P. Vybore optimal'noj taktiki okazaniya pomoshhi postradavshim s tjazhelymi perelomami kostej taza i travmoj nizhnih mochevyvodjashih putej. *Politравма*. 2013;3:30-36. (In Russ)].
- 38 Донченко С.В., Лебедев А.Ф., Орлюк М.А. Современные принципы стабилизации тазового кольца. Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения: *материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с междунар. участием*. Москва, 2018:65-67. [Donchenko S.V., Lebedev A.F., Orlyuk M.A.

- Sovremennye principy stabilizacii tazovogo kol'ca. Rol' bol'nic skoroj pomoshhi i nauchno-issledovatel'skih institutov v snizhenii pre-dotvratimoi smertnosti sredi naselenija: *materialy 4-go s#ezda vrachej neotlozhnoj mediciny s mezhdunar. uchastiem*. Moskva, 2018:65-67. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.6.601>
- 39 Загородний Н.В., Колесник А.И., Лазарев А.Ф. Современные тенденции в оперативном лечении больных с повреждениями таза и вертлужной впадины. *Гений ортопедии*. 2020;26(2):266-274. [Zagorodnij N.V., Kolesnik A.I., Lazarev A.F. Sovremennye tendencii v operativnom lechenii bol'nyh s povrezhdenijami taza i vertluzhnoj vpadiny. *Genij ortopedii*. 2020;26(2):266-274. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-2-266-274>
 - 40 Zhao Y., Zhang S., Sun T. Mechanical comparison between lengthened and short sacroiliac screws in sacral fracture fixation: a finite element analysis. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2013;99:601-606. PMID:23850128. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.03.023>
 - 41 Kerschbaum M., Hausmann N., Worlicek M. Patient-related outcome of unstable pelvic ring fractures stabilized with a minimal invasive screw-rod system. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:248. PMID: 29273093. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0821-7>
 - 42 Турбеков Н.Т., Альходжаев С.С., Тусупов Д.М., Толаматов Б.Б. Лечение больных с переломами костей таза с применением аппарата внешней фиксации. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2017;3:241-242. [Turbekov N.T., Al'hodzhaev S.S., Tusupov D.M., Tolamatov B.B. Lechenie bol'nyh s perelomami kostej taza s primeneniem apparata vneshnej fiksacii. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2017;3:241-242. (In Russ)].
 - 43 Wu X.-T., Liu Z.-Q., Fu W.-Q., Zhao S. Minimally invasive treatment of unstable pelvic ring injuries with modified pedicle screw-rod fixator. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(1):368-380. PMID: 28661263. <https://doi.org/10.1177/0300060517715529>
 - 44 Osterhoff G., Ossendorf C., Wanner G.A. Posterior screw fixation in rotationally unstable pelvic ring injuries. *Injury*. 2011;42(10):992-996. PMID: 21529802. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.04.005>
 - 45 Li S., Meng X., Li W. Effects of minimally invasive plate-screw internal fixation in the treatment of posterior pelvic ring fracture. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16:4150-4154. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6670>
 - 46 Toda K., Yagata Y., Kikuchi T. Minimally invasive surgery for unstable pelvic ring fractures: transiliac rod and screw fixation. *Acta. Med. Okayama*. 2020;74(1):27-32. <https://doi.org/10.18926/AMO/57949>
 - 47 Lu Y., He Y., Li W. Comparison of biomechanical performance of five different treatment approaches for fixing posterior pelvic ring injury. *J. Healthc. Eng.* 2020;22:5379593. <https://doi.org/10.1155/2020/5379593>
 - 48 Дулаев А.К., Кажанов И.В., Мануковский В.А. Стабилизация заднего отдела тазового кольца у пострадавших с политравмой способом минимально-инвазивной пояснично-тазовой фиксации. *Хирургия позвоночника*. 2017;14(3):40-46. [Dulaev A.K., Kazhanov I.V., Manukovskij V.A. Stabilizacija zadnego otdela tazovogo kol'ca u postradavshih s politravmoj sposobom minimal'no-invazivnoj pojasnichno-tazovoj fiksacii. *Hirurgija pozvonochnika*. 2017;14(3):40-46. (In Russ)]. <https://doi.org/10.14531/ss2017.3.40-46>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Закиров Руслан
Ильгизарович**

аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет; врач травматолог-ортопед отделения травматологии № 1, Городская клиническая больница № 7, Казань, Россия

E-mail: 1980zri@gmail.com

ORCID 0000-0002-5747-2573

Вклад в статью 50 % – подготовка биомеханического раздела статьи

**Ахтямов Ильдар
Фуатович**

заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: yalta60@mail.ru

ORCID 0000-0002-4910-8835

Вклад в статью 50 % – обоснование и научная трактовка материала

Статья поступила 05.09.2022

Одобрена после рецензирования 10.10.2022

Принята в печать 16.10.2022

Received September, 5th 2022

Approved after reviewing October, 10th 2022

Accepted for publication October, 16th 2022

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.7>

УДК 616.36-004-06-07-0:340.624.412

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Ю.А. Халитова, Ю.В. Мякишева, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, Д.С. Громова

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются хроническими воспалительными состояниями желудочно-кишечного тракта, характеризующимися рецидивирующим и ремиттирующим течением. **Цель** – проанализировать клинические данные и наиболее значимые гематологические и биохимические показатели крови, используемые для диагностики у пациентов с язвенным колитом. **Материалы и методы.** В период с 2020 по 2021 гг. обследовано 50 пациентов с диагнозом «язвенный колит», проживающих на территории Самарской области. Диагноз «язвенный колит» был подтвержден комбинациями клинических, радиологических, эндоскопических и гистопатологических критериев, общепринятых для воспалительных заболеваний кишечника. Гематологический анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N, Япония, биохимический анализ крови – на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 902, Япония. **Результаты.** В биохимическом анализе крови ожидаемо наблюдается увеличение содержания в крови С-реактивного белка у 64 % пациентов. У 40 % пациентов снижается концентрация общего белка и электролитов. Выявлено повышение уровня глюкозы у 44 % пациентов, в 10 % случаев понижение концентрации креатинина, отмечается увеличение активности АЛАТ и АСАТ в 6 и 4 % случаев соответственно. Пониженный уровень мочевины отмечается у 6 % пациентов. **Заключение.** В результате исследования получены данные, необходимые для диагностики и мониторинга эффективности лечения язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, биомаркеры, С-реактивный белок.

Для цитирования: Халитова Ю.А., Мякишева Ю.В., Каторкин С.Е., Андреев П.С., Громова Д.С. Клинико-биохимический статус пациентов с язвенным колитом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):66-73. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.7>

CLINICAL AND BIOCHEMICAL STATUS OF PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS.

Yu. A. Khalitova, Yu.V. Myakisheva, S.E. Katorkin, P.S. Andreev, D.S. Gromova

Samara State Medical University, Samara

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are chronic inflammatory conditions of the gastrointestinal tract characterized by a relapsing and remitting course. **Aim** – to analyze clinical data and the most significant hematological and biochemical blood parameters used for diagnosis in patients with ulcerative colitis. **Materials and methods.** Between 2020 and 2021 examined 50 patients with the diagnosis "Ulcerative colitis" living in the Samara region. The diagnosis of ulcerative colitis was confirmed by a combination of clinical, radiological, endoscopic, and histopathological criteria generally accepted for inflammatory bowel diseases. A hematological blood test was performed on an automatic hematological analyzer Sysmex KX-21N, Japan, and a biochemical blood test was performed on an automatic biochemical analyzer Hitachi 902, Japan. **Results.** In the biochemical analysis of blood, an increase in the content of C-reactive protein in the blood is expected in 64% of patients. In 40% of patients, the concentration of total protein and electrolytes decreases. An increase in glucose levels was revealed in 44% of patients, in 10% of cases, a decrease in creatinine concentration, an increase in the activity of ALAT and ASAT was noted in 6 and 4% of cases, respectively. Reduced urea levels are noted in 6% of patients. **Conclusion.** As a result of the study, the data necessary for the diagnosis and monitoring of the effectiveness of the treatment of ulcerative colitis were obtained.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, bio-markers, c-reactive protein.

Cite as: Khalitova Yu.A., Myakisheva Yu.V., Katorkin S.E., Andreev P.S., Gromova D.S. Clinical and biochemical status of patients with ulcerative colitis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):66-73. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.7>



Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются хроническими воспалительными состояниями желудочно-кишечного тракта, характеризующимися рецидивирующим и ремиттирующим течением. Данные нозологии в некоторой степени сходны, имеют общие симптомы и приводят к расстройствам пищеварения [1]. Однако на сегодняшний день на фоне роста заболеваемости лиц трудоспособного возраста этиология ВЗК остается мало изученной. По данным различных исследований она включает в себя сложное взаимодействие между генетическими, экологическими, микробными факторами и иммунными реакциями [2].

Диагноз ВЗК основан на сочетании клинических симптомов с особенностями, обнаруженными при эндоскопических и радиологических исследованиях, которые играют важную роль в диагностике и оценке степени тяжести ВЗК [3]. Однако инвазивность процедуры связана со значительным риском и не позволяет оценить состояние всего желудочно-кишечного тракта. Открытие биомаркеров значительно улучшило возможность диагностировать заболевание, назначать необходимые методы лечения ВЗК, а также прогнозировать исход. Использование биомаркеров для диагностики ВЗК является постоянно расширяющейся областью исследования.

Клинические и биохимические анализы крови являются частью первоначального скрининга при подозрении на ВЗК и важным составляющим динамического наблюдения. Зачастую в клиническом анализе крови при ВЗК наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, снижение концентрации гемоглобина [4].

В зависимости от длительности течения язвенного колита, локализации воспалительного процесса, степени тяжести заболевания у пациентов отмечается увеличение количества тромбоцитов. Установлено, что чем больше площадь поражения стенки кишки, тем выше содержание тромбоцитов и СОЭ [5, 6].

В биохимическом анализе крови при ВЗК, как правило, отмечается гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия, повышение уровня фибриногена. Также оценивают активность печеночных ферментов, мочевины, креатинина,

концентрацию электролитов. При выраженном обезвоживании возможно нарушение кислотно-щелочного баланса, электролитного обмена [7].

Проведение лабораторных исследований и сопоставление их результатов с клиническими данными имеет хорошую диагностическую значимость, однако в настоящее время более актуальным является использование биомаркеров не только с целью постановки диагноза, но более с целью прогноза заболевания и контроля эффективности лечения. В литературе имеются немногочисленные сведения о диагностической ценности гематологических и биохимических показателей при ВЗК. Показано, что по сравнению с уровнем СРБ, значения СОЭ достигают пика позже и снижаются медленнее. СРБ может быть более полезным в первые 24 часа с момента начала/обострения болезни, в то время как СОЭ лучше отражает степень активности заболевания или реакцию на лечение после первых 24 часов после начала [8]. В этом плане изучение лабораторных биомаркеров является актуальным, а также необходимым для оценки активности, тяжести заболевания, дифференциального диагноза, прогноза и выбора метода лечения.

Цель исследования: проанализировать клинические данные и наиболее значимые гематологические и биохимические показатели крови, используемые для диагностики у пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы

В период с 2020 по 2021 гг. обследовано 50 пациентов с диагнозом «Язвенный колит», проживающих на территории Самарской области. Контрольную группу составили 50 клинически здоровых лиц в возрасте от 18 до 40 лет, у которых отсутствовала данная патология, острые и хронические заболевания в стадии обострения.

Исследование проводили на базе кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО СамГМУ и колопроктологического отделения клиники госпитальной хирургии Клиник СамГМУ. Диагноз ЯК был подтвержден комбинациями клинических, радиологических, эндоскопических и гистопатологических критериев, общепринятых для ВЗК.

Все пациенты на момент обследования подписали добровольное информированное согласие.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ (заключение № 202 от 09.10.2019).

При отборе пациентов с язвенным колитом использовали следующие критерии включения: наличие язвенного колита, подтвержденное лабораторными, клиническими методами диагностики, в том числе гистологическим исследованием биоптатов; отсутствие сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению обследования; возраст пациентов от 16 до 80 лет; пациенты обоих полов; отсутствие антицитотоксической терапии; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: неподтвержденный диагноз; возраст менее 16 лет или более 80 лет; наличие системных аутоиммунных заболеваний; наличие тяжелой сопутствующей патологии (туберкулез, вирусный гепатит В, С, D, ВИЧ-инфекция, и другие); наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время; проведение химио-лучевой терапии; прием пациентами селективных иммунодепрессантов; отягощенный наследственный анамнез; наличие психической патологии в анамнезе, препятствующей участию пациента в исследовании; беременность, кормление грудью; несоблюдение клинических назначений; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, сотрудничества с оператором исследования.

Для оценки клинического статуса проводили оценку данных анамнеза, осмотра, эндоскопического исследования. Всем пациентам проводилось определение общих и биохимических показателей в крови. Взятие крови у пациента для исследований проводилось утром, натощак из вены, после 12-часового ночного голодания. Для гематологических исследований венозная кровь заготавливалась с помощью вакуумных систем «Vacutainer» в отдельную пробирку, цветовая кодировка пробирки – фиолетовая для общего анализа крови, красная – для биохимического исследования крови.

Гематологический анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N, Япония. Определяли: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Панченкова.

Биохимический анализ крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi

902, Япония. Определяли концентрацию общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, глюкозы, С-реактивного белка, активность АЛАТ, АСАТ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета IBMS PSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14. Рассчитывали средние значения и ошибку средней ($M \pm m$), статистическую значимость различий принимали равной $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как видно из представленных в таблице 1 данных, в исследование включено 50 пациентов, средний возраст которых составил $37,6 \pm 18,6$ года. Соотношение мужчин и женщин – 60 к 40 %. Наибольший процент пациентов (34 %) приходился на возраст 31–40 лет, что соответствует данным литературы.

При анализе данных было выявлено, что в 32 % случаев длительность заболевания составляла менее 6 месяцев, в 24 % случаев – 5–10 лет, в 18 % – 1–5 лет, в 14 % случаев – более 10 лет, в 12 % – от 6 месяцев до 1 года (табл. 2).

Классификация и степень ЯК пациентов были установлены с использованием Монреальской классификации (табл. 3) [9].

У большинства пациентов с ЯК в 38 % случаев было отмечено левостороннее поражение толстой кишки, у 34 % пациентов – тотальное поражение и у 28 % – поражение ограничено прямой кишкой.

Тяжесть атаки пациентов с ЯК определена согласно критериям Truelove-Witts (табл. 4) [10].

Как видно из приведенных данных у пациентов с язвенным колитом в 50 % случаев наблюдалась среднетяжелая степень атаки, у 30 % – тяжелая, у 20 % – легкая степень тяжести.

Среди первых симптомов, с которыми обратились пациенты, были кровотечения и диарея (в 60 % случаев), потеря веса (у 18 % пациентов), диарея и потеря веса (в 8 % случаев), кровотечения (у 8 % пациентов), диарея и боль в животе (в 4 % случаев), боль в животе (у 2 % обследуемых) (табл. 5).

Также у пациентов были отмечены сопутствующие заболевания: пищеварительной системы – у 50 % пациентов, сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ) – у 30 % пациентов, сахарный диабет – у 20 % пациентов, анемии различного генеза – у 10 % пациентов.

При оценке параметров общего анализа крови у пациентов с язвенным колитом отмечается снижение количества эритроцитов в 54 % случаев и гемоглобина у 60 % пациентов (табл. 6). Наблюдается лейкоцитоз в 60 % случаев и тромбоцитоз в

50 % случаев, повышенный уровень СОЭ у 62 % пациентов, что говорит об активации воспалительного процесса. Количество тромбоцитов повышалось при увеличении площади поражения кишки воспалительным процессом (50 %).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of patients by sex and age

Пол/Возраст	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	Всего (%)
Мужчины	6	10	5	5	4	30 (60 %)
Женщины	3	7	4	3	3	20 (40 %)
Всего (%)	9 (18 %)	17 (34 %)	9 (18 %)	8 (16 %)	7 (14 %)	50 (100 %)

Таблица 2. Длительность заболевания

Table 2. Duration of disease

Длительность	Количество пациентов	%
Менее 6 месяцев	16	32
От 6 месяцев до 1 года	6	12
1–5 лет	9	18
5–10 лет	12	24
Более 10 лет	7	14
Всего	50	100

Таблица 3. Частота поражения отделов кишки у пациентов ЯК

Table 3. Frequency of part of the colon affected in UC patients

Протяженность процесса	Количество пациентов	%
Проктит	14	28
Левостороннее	19	38
Тотальное	17	34
Всего (%)	50	100

Таблица 4. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

Table 4. Severity of UC attack according to Truelove-Witts criteria

Тяжесть атаки	Количество пациентов	%
Легкая	10	20
Среднетяжелая	25	50
Тяжелая	15	30

Таблица 5. Первые симптомы пациентов с ЯК

Table 5. Initial symptoms of UC patients

Основные симптомы	Количество пациентов с ЯК	%
Кровотечение/диарея	30	60
Потеря веса	9	18
Диарея/потеря веса	4	8
Кровотечение	4	8
Диарея/боль в животе	2	4
Боль в животе	1	2

Таблица 6. Параметры общего анализа крови у пациентов с язвенным колитом**Table 6.** Parameters of the general blood count in patients with ulcerative colitis

Показатели	Контрольная группа (клинически здоровые лица)	Пациенты с ВЗК		
		Норма n (%)	Пониженный уровень n (%)	Повышенный уровень n (%)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,9 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,4$ (30 %)	$3,1 \pm 0,63$ (10 %)	$15,86 \pm 2,45$ (60 %)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,6 \pm 0,43$	$4,85 \pm 0,43$ (36 %)	$3,26 \pm 0,38$ (54 %)	$6,28 \pm 0,48$ (10 %)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$238,2 \pm 52,4$	$274,1 \pm 65,2$ (44 %)	$111,6 \pm 10,4$ (6 %)	$488,8 \pm 45,9$ (50 %)
Гемоглобин, г/л	$140,2 \pm 9,9$	$142 \pm 9,8$ (38 %)	$76,3 \pm 14,2$ (60 %)	180 (2 %)
СОЭ, мм/ч	$7,6 \pm 5,4$	$15,3 \pm 8,1$ (32 %)	$0,05 \pm 0,55$ (6 %)	$40,8 \pm 6,8$ (62 %)

Выраженный лейкоцитоз у пациентов с ЯК по сравнению с обследуемыми контрольной группы обусловлен, очевидно, острофазовой реакцией воспаления, а также влиянием препаратов, используемых для терапии ВЗК. По данным литературы сочетание увеличения количества лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина в крови, скорости оседания эритроцитов, является лучшим прогностическим тестом для выявления легких, средних, тяжелых клинических форм ЯК при постановке диагноза [11].

В результате проведенных исследований определено снижение количества эритроцитов в 11 раз, гемоглобина в 37 раз, что обусловлено наличием анемии, которая по данным некоторых авторов отмечается более чем у половины пациентов с язвенным колитом [12].

СОЭ по данным нашего исследования увеличивается практически в 1,5 раза. Как известно, данный параметр изменяется в зависимости от концентрации белка плазмы и значения гематокрита и при ВЗК обеспечивает простую и быструю оценку изменений белка плазмы острой фазы ответа [13].

Тромбоциты также играют активную роль в воспалительных процессах. Высокое число тромбоцитов хорошо коррелирует с тяжестью заболевания и, что интересно, может сохраняться даже после резекции кишки у пациентов с ВЗК. В нашем исследовании количество тромбоцитов на 35 % выше в сравнении с контрольной группой, что соответствует данным литературы [14]. Таким образом, при анализе гематологических показателей выявлены изменения, характерные для ВЗК. Однако в ряде случаев у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести наблюдаются уровни показателей, соответствующие норме. Количество лейкоцитов у 30 %, эритроцитов у 36 %, тромбоцитов у 44 %, концентрация гемоглобина у 38 %, СОЭ

у 32 % находились в пределах референтных величин и не отличались от показателей контрольной группы, что свидетельствует о необходимости использования иных методов оценки состояния пациента с прогностической целью.

В биохимическом анализе крови ожидаемо наблюдается увеличение содержания в крови С-реактивного белка у 64 % пациентов. У 40 % пациентов снижается концентрация общего белка и электролитов (табл. 7). Кроме того, выявлено повышение уровня глюкозы у 44 % пациентов, в 10 % случаев понижение концентрации креатинина, отмечается увеличение активности АЛАТ и АСАТ в 6 и 4 % случаев соответственно. Пониженный уровень мочевины отмечается у 6 % пациентов.

У пациентов с ЯК по сравнению с клинически здоровыми лицами выявлено снижение концентрации общего белка в крови на 25 %, свидетельствующее об увеличении интенсивности процессов катаболизма над анаболическими процессами, что сопровождается в ряде случаев незначительным повышением активности трансаминаз и концентрации мочевины. Данные проявления являются следствием острого воспалительного процесса, а также могут возникать при нарушениях пищевого режима и мальабсорбции, что при наличии ЯК может сопровождать заболевание, усиливая его тяжесть и снижая эффективность терапии [15].

Уровень глюкозы у пациентов с ЯК выше на 6 % по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена, возможно обусловленного наличием сопутствующего заболевания либо применением кортикостероидов в лечении ЯК. Диабет и гипергликемия представляют собой соответствующие факторы риска послеоперационных осложнений при язвенном колите.

Таблица 7. Параметры биохимического анализа крови у пациентов с ЯК**Table 7.** Parameters of biochemical blood tests in UC patients

Показатели	Контрольная группа (клинически здоровые лица)	Пациенты с ВЗК		
		Норма n (%)	Пониженный уровень n (%)	Повышенный уровень n (%)
Белок общий, г/л	74,29 ± 6,6	71,1 ± 8,4 (58 %)	51,7 ± 5,3 (40 %)	90 (2 %)
Глюкоза, ммоль/л	4,73 ± 0,72	5,1 ± 0,5 (56 %)	0	7,38 ± 1,17 (44 %)
Мочевина, ммоль/л	5,6 ± 0,1	92 %	6 %	2 %
Креатинин, мкмоль/л	77 ± 0,2	90 %	10 %	0
АлАТ, Е/л	24,5 ± 0,4	94 %	0	6 %
АсАТ, Е/л	21,7 ± 0,3	96 %	0	4 %
Натрий, ммоль/л	141,66 ± 5,56	138,98 ± 4,4 (60 %)	119 ± 5,82 (38 %)	157 (2 %)
Калий, ммоль/л	4,3 ± 0,6	3,93 ± 0,33 (62 %)	2,8 ± 0,43 (34 %)	7,2 ± 2,13 (4 %)
Хлориды, ммоль/л	102,2 ± 3,95	98,6 ± 3,18 (58 %)	78,3 ± 8,28 (40 %)	112 (2 %)
С-реактивный белок, мг/л	1,76 ± 1,14	3,61 ± 1,22 (36 %)	0	41,5 ± 10,74 (64 %)

Применение кортикостероидов, в свою очередь, может сопровождаться возникновением непереносимости глюкозы и диабета, затруднённым контролем уровня глюкозы и другими осложнениями у больных сахарным диабетом [16].

У пациентов с ЯК выявлен высокий уровень СРБ. Известно, что СРБ вырабатывается в основном в гепатоцитах в ответ на раздражители острой фазы, такие как воспаление. Его выработка обусловлена циркулирующими цитокинами интерлейкин-6 (IL-6), IL-1 β и фактором некроза опухоли α (TNF- α), происходящими в воспаленных тканях [17].

В литературе приводятся сведения о взаимосвязи между повышением СРБ у пациентов с ВЗК и клинической активностью заболевания, эндоскопическими показателями, гистологическими признаками воспаления и другими биомаркерами. Повышение СРБ в контексте клинической активности дает возможность клиницистам прогнозировать развитие и исход заболевания [18]. По данным других исследований не во всех случаях ЯК у пациентов наблюдается повышенный уровень СРБ, и, очевидно, является индикатором лишь при тяжёлых состояниях [8].

В нашем исследовании уровень СРБ в крови по сравнению со значениями в контрольной группе был выше на 93 %, однако его повышение наблюдалось лишь у 64 % пациентов с ЯК.

В результате проведённого исследования выявлено снижение концентрации электролитов в крови обследуемых: калия на 21 %, хлоридов на 12 %, натрия на 6 %. Вызванное воспалением снижение функции и/или экспрессии основных транс-

портеров и Na/K-каналов и хлорида серьезно нарушает гидроэлектrolитический баланс, что приводит к диарее, которая является основной жалобой у более половины пациентов, принявших участие в нашем исследовании [19]. Как резюмируется и в других источниках литературы, достаточно доказательств указывает на то, что дефекты абсорбционного транспорта ионов, сопровождающиеся барьерной дисрегуляцией в кишке, являются основными причинами диареи [20].

Следовательно, при анализе результатов биохимического исследования выявлено, что в большей части изменения коснулись параметров белкового и электролитного обменов и показателей, отражающих степень воспалительного процесса.

Заключение

Таким образом, в результате проведённого определения показателей общего и биохимического анализа крови у пациентов с язвенным колитом выявлено повышение количества лейкоцитов, снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и повышение количества тромбоцитов и СОЭ, а также снижение уровня общего белка, электролитов, повышение уровня глюкозы и уровня СРБ. При соотнесении полученных данных с клинической картиной заболевания определено отсутствие изменений гематологических и биохимических параметров в крови ряда пациентов с установленным диагнозом «язвенный колит» лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести.

Учитывая, что своевременная и точная диагностика воспалительных заболеваний кишечника, а также определение активности патологического

процесса, стратификация риска и прогнозирование ответа на терапию по-прежнему опираются на междисциплинарный подход, основанный на клиническом, лабораторном, эндоскопическом и гистологическом исследованиях. Полученные ре-

зультаты диктуют необходимость расширения диагностической панели для данного заболевания, включения других биомаркеров воспаления с целью разработки более чётких критериев дифференциальной диагностики патологии, а также прогноза эффективности лечения язвенного колита.

Литература/References

- 1 Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Kalinin A.V., Tkachev A.V. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40-54. (in Russ)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54>
- 2 Суворова Г.Н., Мякишева Ю.В., Каторкин С.Е., Андреев П.С., Давыдова О.Е., Лямин А.В., Круглов Е.Е., Сухачев П.А. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите. *ВНМТ*. 2018;4. [Suvorova G.N., Myakisheva YU.V., Katorkin S.E., Andreev P.S., Davydova O.E., Lyamin A.V., Kruglov E.E., Suhachev P.A. Histological picture and microbial landscape in ulcerative colitis. *VNMT*. 2018;4 (in Russ)].
- 3 Мякишева Ю.В., Колесова Т.А., Халитова Ю.А. Молекулярно-генетические механизмы возникновения воспалительных заболеваний кишечника и их биохимические маркеры. *Молекулярная медицина*. 2020;18(6):19-25. [Myakisheva YU.V., Kolesova T.A., Halitova YU.A. Molecular genetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and their biochemical markers. *Molecular medicine*. 2020;18 (6):19-25 (in Russ)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-06-03>
- 4 Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Apr 13;70:305-12.
- 5 Маркова А.А., Кашкина Е.И. Анализ лабораторных показателей у больных неспецифическим язвенным колитом. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;1000 ID: 2014-08-8-A-4084. [Markova A.A., Kashkina E.I. Analysis of laboratory parameters in patients with non-specific ulcerative colitis. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2014;1000 ID: 2014-08-8-A-4084 (in Russ)].
- 6 Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis I, Lindgren S, Morena Fde L, Moum B, Vavricka SR, Schröder O, Herrmann E, Blumenstein I. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 May;20(5):936-45. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000442728.74340.fd>
- 7 Маркова А. А., Кашкина Е. И. Современные методы диагностики и оценки тяжести течения неспецифического язвенного колита. *Вестник российских университетов. Математика*. 2012;3. [Markova A. A., Kashkina E. I. Modern methods of diagnosis and assessment of the severity of ulcerative colitis. *Bulletin of Russian universities. Maths*. 2012;3 (in Russ)].
- 8 Soubières A.A., Poullis A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):41-50. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.41>
- 9 Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *The Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005;19:5A–36A.
- 10 Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J*. 1955;2:1041-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>
- 11 Mack DR, Saul B, Boyle B, Griffiths A, Sauer C, Markowitz J, LeLeiko N, Keljo D, Rosh JR, Baker SS, Steiner S, Heyman MB, Patel AS, Baldassano R, Noe J, Rufo P, Kugathasan S, Walters T, Marquis A, Thomas SM, Denson L, Hyams J; PROTECT STUDY GROUP. Analysis of Using the Total White Blood Cell Count to Define Severe New-onset Ulcerative Colitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Sep;71(3):354-360.
- 12 Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 2013 May 15;87(10):699-705; Chaulab A, Pandey V, Choksi D, Poddar P, Ingle M, Phadke A, Sawant P. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Sep;36(5):361-365.
- 13 Pérez de Arce E, Sedano R, Quera R. Biomarcadores en enfermedad inflamatoria intestinal: sabe cómo utilizarlos? [Biomarkers in inflammatory bowel disease]. *Rev Med Chil*. 2020 Mar;148(3):362-370.
- 14 Cioffi M, Rosa AD, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(1):13-22. <https://doi.org/10.4291/wjgpt.v6.i1.13>
- 15 Matson J., Ramamoorthy S., Lopez N.E. The Role of Biomarkers in Surgery for Ulcerative Colitis: A Review. *J. Clin. Med*. 2021;10:3362. <https://doi.org/10.3390/jcm10153362>
- 16 Maconi G, Furfaro F, Sciurri R, Bezzio C, Ardizzone S, de Franchis R. Glucose intolerance and diabetes mellitus in ulcerative colitis: pathogenetic and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7;20(13):3507-15.

- 17 Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilahti E, Kolho KL. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(23):2901-2906. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i23.2901>
- 18 Craig A Solem, Edward V Loftus, William J Tremaine, William S Harmsen, Alan R Zinsmeister, William J Sandborn. Correlation of C-Reactive Protein With Clinical, Endoscopic, Histologic, and Radiographic Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2005;11(8):707-712.
- 19 Hawker PC, McKay JS, Turnberg LA. Electrolyte transport across colonic mucosa from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1980 Sep;79(3):508-11.
- 20 Arivarasu N. Anbazhagan, Shubha Priyamvada, Waddah A. Alrefai & Pradeep K. Dudeja (2018) Pathophysiology of IBD associated diarrhea, *Tissue Barriers*, 6:2. <https://doi.org/10.1080/21688370.2018.1463897>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Халитова Юлия

Аббасовна

аспирант, кафедра общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: yu.a.halitova@samsmu.ru

ORCID 0000-0002-3527-2255

Вклад в статью 20 % – анализ существующих суждений и представлений

Мякишева Юлия

Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: yu.v.myakisheva@samsmu.ru

ORCID 0000-0003-0947-511X

Вклад в статью 20 % – постановка задач, определение аналитических методик

Каторкин Сергей

Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: katorkinse@mail.ru

ORCID 0000-0001-7473-6692

Вклад в статью 20 % – планирование клинического раздела работы, отработка клинических методов исследования

Андреев Павел

Сергеевич

кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог клиники и кафедры госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: p.s.andreev@samsmu.ru

ORCID 0000-0002-0264-7305

Вклад в статью 20 % – выполнение клинического раздела работы

Громова Дарья

Сергеевна

старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: d.s.gromova@samsmu.ru

ORCID 0000-0003-0650-0252

Вклад в статью 20 % – выполнение клиничко-лабораторного этапа работы

Статья поступила 10.09.2022

Одобрена после рецензирования 14.10.2022

Принята в печать 17.10.2022

Received September, 10th 2022

Approved after reviewing October, 14th 2022

Accepted for publication October, 17th 2022

THE ROLE OF KRAS AND NRAS MUTATION DETECTION IN DETERMINING THE THERAPY STRATEGY FOR COLORECTAL CANCER

A.N. Toropovskii¹, A.G. Nikitin², D.A. Viktorov², A.V. Solovyev², R.M. Khuzina², O.N. Pavlova^{2,3}

¹"SG" LTD, Ulyanovsk

²"TestGen" LTD, Ulyanovsk

³Samara State Medical University, Samara

Abstract. Colorectal cancer is one of the most frequently diagnosed malignant tumors in men and women, which is a highly heterogeneous group of neoplasms consisting of subclasses with different molecular and clinical characteristics, and, as a consequence, patients with different types of tumors require different treatment protocols. Among the predictive factors of treatment response in patients with metastatic colorectal cancer, the most studied are the genes of the *RAS* family (*KRAS*, *NRAS*). Determination of *RAS* status is the first step in individual selection of drug therapy in patients with metastatic colorectal cancer. Patients with certain mutations in *KRAS* and *NRAS* genes are resistant to anti-*EGFR* therapy and have a lower median survival than WT (wild type) genotypes, indicating a negative prognosis in the presence of mutations.

Key words: colorectal cancer, *KRAS*, *NRAS*, targeted therapy.

Cite as: Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Viktorov D.A., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. The role of *KRAS* and *NRAS* mutation detection in determining the therapy strategy for colorectal cancer. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;12(5). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.8>

РОЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ KRAS И NRAS ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

А.Н. Тороповский¹, А.Г. Никитин², Д.А. Викторов², А.В. Соловьев², Р.М. Хузина², О.Н. Павлова^{2,3}

¹ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск

²ООО «ТестГен», Ульяновск

³Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Колоректальный рак – одна из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей у мужчин и женщин, представляющая собой высоко гетерогенную группу новообразований, состоящую из подклассов с различными молекулярными и клиническими характеристиками, и, как следствие, пациенты с разными типами опухолей нуждаются в применении разных протоколов лечения. Среди предиктивных факторов ответа на лечение у пациентов с метастатическим колоректальным раком наиболее изученными являются гены семейства *RAS* (*KRAS*, *NRAS*). Определение статуса *RAS* – это первый шаг в индивидуальном подборе лекарственной терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Пациенты с определенными мутациями в генах *KRAS* и *NRAS* являются резистентными к терапии анти-*EGFR*-препаратами и имеют медиану выживаемости ниже, чем при WT (wild type) генотипах, что говорит о негативном прогнозе в случае наличия мутаций.

Ключевые слова: колоректальный рак, *KRAS*, *NRAS*, таргетная терапия.

Для цитирования: Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Викторов Д.А., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Роль выявления мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* для определения стратегии терапии при колоректальном раке. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(5). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.8>



Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequently diagnosed malignant tumors in men and women and ranks third in the mortality rate from cancer in men and second in women [1]. Timely detection of colorectal cancer implies its diagnosis at early, preclinical stages, when there are no manifestations of the disease. Screening aimed at early detection of colorectal cancer is carried out by means of finger examination, endoscopic method and hemocult test. Currently, there is a program of primary screening of colorectal cancer, according to which all patients are tested for fecal occult blood at the dispensary examination annually by referral of the local therapist. If the analysis is negative, a finger examination of the rectum by a surgeon and, in women, by a gynecologist is performed annually. All persons over 50 years old undergo sigmoidoscopy and rectoscopy once every 3 years. The offered examination program allows to detect actively about 50 % of cases of primary cancer of colon and 57 % of cases of rectal cancer. Sigmoidoscopy and total colonoscopy are important methods of colorectal cancer screening, but the possibility of using these techniques for wide screening seems doubtful because of their great complexity and high cost. In general, the diagnosis of CRC is difficult, because the collection of biopsy material is difficult and the morphological integrity of the samples is destroyed during analysis; therefore, mostly CRC is detected only at late stages [2, 3].

CRC is a highly heterogeneous group of tumors consisting of subclasses with different molecular and clinical characteristics [3, 4]. Patients with different tumor types require different treatment protocols [5].

The basis of CRC pathogenesis is proliferation of atypical epithelial cells of intestinal mucosa resulting from aberrant methylation, dysregulation of transcription factors or mutation in oncogenes (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA*) and oncosuppressors (*APC*, *TP53*, *SMAD4* and *PTEN*) [6]. These disorders affect key signaling pathways including Wnt/ β -catenin, epidermal growth factor receptor (*EGFR*), mitogen-activated protein kinase, *MAPK*), phosphoinositide-3-kinase (*PI3K*), the Ras superfamily of small guanosine triphosphatases, and transforming growth factor beta (*TGF- β*).

The listed abnormalities can be divided into two groups: CRC with chromosomal instability associated with loss of *APC* protein function and mutations in genes encoding Wnt- and Ras-signaling pathways and

CRC with microsatellite instability, which is often associated with mutations in genes of the mismatched nucleotide repair (MMR) system.

CRC with chromosomal instability is the most common group. Mutations of *APC* gene initiate initial stages of CRC: *APC* is a negative regulator of β -catenin, and in the presence of mutation the concentration of β -catenin in cytoplasm increases significantly and leads to activation of Wnt-signaling pathways which in turn stimulate tumor cell division and migration [7, 8].

Transformation of adenoma into carcinoma occurs when the structure of GTPases, which are involved in the transduction of extracellular *MAPK* signals, is disrupted [9–11]. An amino acid substitution in Ras proteins prevents their hydrolysis, resulting in activation of protein cascades: *RAF/MEK/ERK* and *PI3K/AKT* signaling pathways responsible for cell growth and division [12]. As a result, the cell is in a permanently activated state, which allows it to avoid apoptosis and start uncontrolled division. In 80 % of cases of CRC, *EGFR* hyperexpression was found to be present, which leads to increased growth and division of tumor cells due to hyperactivation of *RAS/MAPK* signaling cascade [13].

Currently, much attention is being paid to the therapy of CRC. In the last decade, the survival rate of patients with metastatic CRC has significantly increased. This is due to the introduction of targeted therapies such as anti-*EGFR* monoclonal antibodies (MoAbs). Anti-*EGFR* MoAbs can be used both in monotherapy and in combination with conventional chemotherapy [14]. Currently, two targeted anti-*EGFR* drugs are approved for clinical practice – the chimeric immunoglobulin G (IgG1) cetuximab and a fully humanized antibody of the immunoglobulin G2 class – panitumumab, which have high dermal toxicity. These drugs are most effective in "wild-type" *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes and the presence of mutated *KRAS*, *NRAS* or *BRAF* genes leads to the formation of the same name mutant protein that activates *EGFR-RAS-RAF* signaling pathway (fig. 1), which in turn results in uncontrolled cell division, impaired regulation of proliferation and resistance to apoptosis [15]. That is why the issue of identifying a target group of patients sensitive to *EGFR* inhibitors is urgent.

Binding of extracellular *EGFR* receptor leads to blocking of intracellular tyrosine kinase domain and, consequently, deactivates Ras signaling pathways and thus prevents tumor growth and development [16]. The

efficacy of anti-*EGFR* MoAbs treatment depends on molecular genetic changes in the tumor: *EGFR* status, the presence of mutations in other members of the signaling cascade – *KRAS* and *BRAF* oncogenes and some other factors. In the absence of mutations in the *KRAS* gene, the efficacy of CRC treatment is very high, life expectancy increases and the number of recurrences decreases. At the same time, in the presence of activating mutations in the *KRAS* gene in tumor cells, the use of anti-*EGFR* antibodies does not lead to positive results [17].

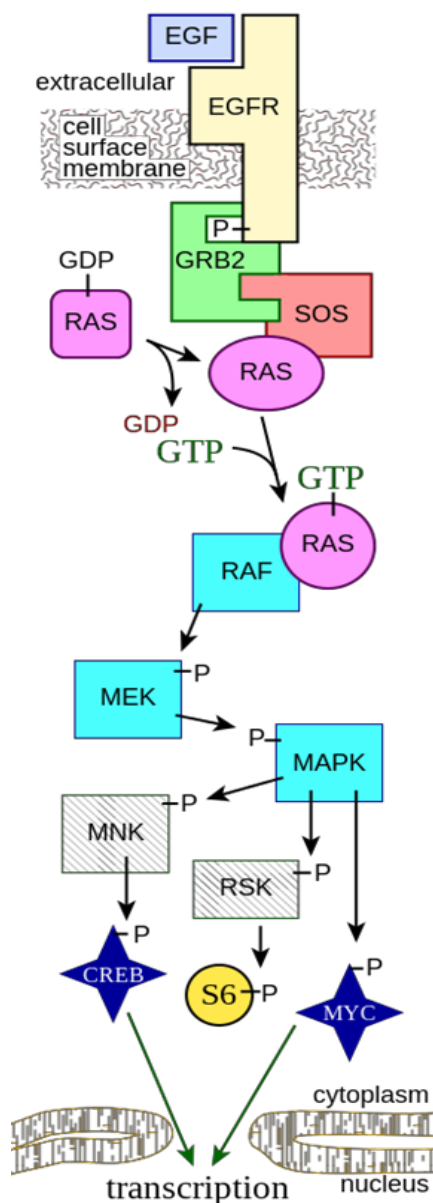


Figure 1. Schematic of the *RAS-RAF-MEK-ERK* signaling pathway. P stands for phosphorylation
[<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3>]

The following mutations in *KRAS* codons 12 and 13 (85–90 %), which correlate with tumor resistance to anti-*EGFR* therapy, are detected in 30–40 % of cases of CRC: G12C, G12S, G12R, G12A, G12V, G12D, G13D. Mutations in codons 61 (5 %) and 146 (5 %) are detected much less frequently [17]. Studies by Pisareva et al. (2016) of mutations in the *KRAS* gene in codons 12 and 13 also revealed that the most frequent mutations are G13D (15%) and G12D (13 %), which agrees with the studies of other authors [10, 17].

In general, mutations in the *KRAS* and *NRAS* genes, detected in approximately 50 % of patients with CRC, have been found to be associated with resistance to anti-*EGFR* therapy [17]. Moreover, recent studies on the development of resistance to anti-*EGFR* therapy show that patients with wild-type *KRAS* and *NRAS* genes may have small subpopulations of cells carrying mutations in *RAS* (Retrovirus Associated) genes [18]. In such cases, resistance to MoAbs therapy rapidly develops within a few months.

The most known oncogenic mutations are mutations in exons 2, 3, and 4 in the *KRAS* and *NRAS* genes, mostly all of which are pathogenic and play a role in determining targeted therapy for CRC (table 1). The presence of a mutant allele in one of these genes indicates an unfavorable prognosis for the patient and insensitivity to anti-*EGFR* therapy. Currently, there is no officially registered drug that inhibits Ras GTPase, but mutation analysis allows us to identify a group of patients who are responsive to anti-*EGFR* therapy.

KRAS mutations are most common, which may be due to the presence of a large number of rare codons in the *KRAS* gene, leading to reduced translation of the protein [19]. Patients with such mutations have a more aggressive nature of malignancy and are difficult to treat [20]. Therefore, targeted drugs inhibiting Ras family proteins are currently being tested. The main compounds capable of inhibiting Ras proteins are considered to be small molecules – chemical compounds with a molecular weight of no more than 900 Dalton [21]. However, inhibition of mutant Ras proteins is associated with high toxicity to normal tissues due to the fact that the Ras family has up to 300 substrates [22]. Another important reason for analyzing the spectrum of *KRAS* and *NRAS* mutations is that some patients with mutations in these genes are still sensitive to anti-*EGFR* therapy. For example, G13D mutation carriers turn out to be sensitive to cetuximab therapy [23]. A potential explanation for this phenomenon lies in the fact that

RAF- and PI3K-signaling pathways are mainly activated in cells with G12D mutations, while G12V, G12C or G13D mutations affect the activation of RAL-signaling pathways.

Initially, there was a hypothesis in oncology about the identity of metastases and the primary tumor, because it was assumed that if the cells of metastases originated from the cells of the primary tumor, they should carry the same specific genetic changes [24]. But thanks to the development of molecular genetic diagnostic methods, including the method of evaluation of individual nucleotide polymorphisms with high coverage density, it was possible to detect differences in the genome of metastasis and primary tumor cells. It is assumed that the changes in the metastasis tumor cell genome are related both to the metastatic process itself and to the adaptation of the cells to the new microenvironment [25]. Therefore, for this kind of patients, when prescribing targeted anti-*EGFR* drugs, not only the status of the primary focus, but also that of the metastases, should be taken into account.

The presence of a predictive marker of the effectiveness of anti-*EGFR* (epidermal growth factor receptor) monoclonal antibodies in patients with metastatic CRC – mutational status of *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) and *BRAF* genes – determines the relevance of studying

possible changes in the mutational status of genes in metastases. The results of early studies on concordance between the primary tumor and CRC metastases by the mutational status of the *KRAS* gene are contradictory. Some noted the absence of such concordance [26], while others, on the contrary, revealed a high percentage of concordance [27].

F. Loupakis et al. studied the mutational status of *KRAS* gene and *PTEN* and *AKT* expression in 106 patients with metastatic CRC who received targeted therapy (irinotecan with cetuximab). At the same time in 53 patients this analysis was performed in the primary tumor and in the metastasis. The researchers found correspondence of changes between the primary tumor and metastases by *AKT* expression in 68 %, by *PTEN* expression – in 60 % and by *KRAS* gene mutation status – in 95 % of patients. The authors of the work also found that along with mutation in *KRAS* gene, ineffectiveness of anti-*EGFR* effect was noted in loss of *PTEN* expression in metastases [28]. In contrast, researchers from Italy have also previously shown a significant difference in the expression of *EGFR*, *pAKT*, and components of *MAPK*-signaling pathway between primary tumors and metastases, which may indicate biological disorders accumulating in the course of disease progression [29].

Table 1. Mutation spectrum in *KRAS* and *NRAS* genes

KRAS			NRAS		
Exon	Codon	Title mutations	Exon	Codon	Title mutations
2	12	p.G12A; p.G12C; p.G12C; p.G12D; p.G12F; p.G12H; p.G12R; p.G12S; p.G12V; p.G12I; p.G12N; p.G12L; p.G12Y; p.G12F; p.G12R; p.G12L; p.G12C; p.G12W; p.G12D; p.G12A; p.G12V; p.G12fs*3	2	12	p.G12A; p.G12C; p.G12D; p.G12S; p.G12R; p.G12N; p.G12P; p.G12Y; p.G12V; p.G12E
2	13	p.G13C; p.G13S; p.G13R; p.G13C; p.G13N; p.G13I; p.G13Y; p.G13F; p.G13D; p.G13R; p.G13A; p.G13V; p.G13E; p.G13E; p.G13D; p.G13V; p.G13V; p.G13_V14>DI	2	13	p.G13R; p.G13V; p.G13S; p.G13C; p.G13N; p.G13Y; p.G13D; p.G13A; p.G13V
3	59	p.A59T; p.A59S; p.A59P; p.A59E; p.A59G; p.A59V; p.A59del	3	59	p.A59T; p.A59P; p.A59S; p.A59D; p.A59G; p.A59V
3	61	p.Q61K; p.Q61E; p.Q61*(Ter); p.Q61H; p.Q61H; p.Q61L; p.Q61P; p.Q61K; p.Q61R; p.Q61Q;	3	61	p.Q61H; p.Q61K; p.Q61L; p.Q61R; p.Q61E; p.Q61K; p.Q61P; p.Q61R; p.Q61L; p.Q61R; p.Q61H; p.Q61Q; p.Q61L; p.Q61_E62 > HK
4	117	p.K117R; p.K117N; p.K117E; p.K117Q; p.K117T; p.K117I; p.K117N	4	117	p.K117R; p.K117N; p.K117E; p.K117Q; p.K117T; p.K117M; p.K117N
4	146	p.A146P; p.A146T; p.A146V; p.A146S; p.A146G; p.A146E	4	146	p.A146P; p.A146T; p.A146V; p.A146S; p.A146G; p.A146D

At the same time, other works have revealed high (78.0–94.7 %) concordance in *EGFR* expression in primary tumor and metastases [30]. Application of the most sensitive methods more often leads to detection of full concordance by mutational status of a primary tumor with CRC metastases [31]. However, there is a question about clinical relevance of low mutant alleles detected by highly sensitive methods to the efficacy of anti-*EGFR* monoclonal antibodies. Thus, in the work of D. Tougeron et al. the frequency of objective effect of combination of anti-*EGFR* antibodies with chemotherapy was 37.0 % in wild-type *KRAS* gene against 6.7 % in cases when even small percentage (< 10 %) of mutant alleles of this gene was detected [32]. Trivial false-positive and false-negative test results cannot be excluded [33]. Note that if we compare mutational status of primary tumor cells and circulating tumor cells in blood the differences are more pronounced (up to 23 % for *KRAS* gene and 7 % for *BRAF* gene) [34]. Determination of circulating tumor DNA (ctDNA) mutations in blood is considered to be perspective that can help to detect treatment-resistant tumor clones and select appropriate antitumor drugs. It should be noted that, as a rule, a particular mutation that determines resistance to current therapy does not appear de novo during treatment, but pre-exists in one of the tumor clones. Such findings lead researchers to believe that a combination of different targeted drugs should be used in order to overlap the entire spectrum of clinically significant molecular abnormalities in the tumor already in the 1st line of therapy [35].

In an additional study of cases of divergent mutational status of the *KRAS* gene in the primary tumor and metastases, genetic analysis in cells from additional sections of the primary tumor allowed the detection of cell clones with mutations in the *KRAS* gene [36]. As a result, if we accept that the tumor is initially heterogeneous by various mutational changes, then disease progression should be considered not as a sequential process but as a parallel development of the primary

tumor and metastasis [36]. This is confirmed by the presence of differences in the mutational status of genes (driver mutations) between the primary tumor and metastases. Accordingly, metastases do not require the same set of mutational changes that are required for primary tumor growth [37]. Intratumor heterogeneity manifests itself not only in differences in mutational status, but also in the expression of unchanged genes. Hence, according to current research results, tumors, including CRC, are characterized by heterogeneity [38], and ongoing treatment through survival of resistant cell clone determines the phenomena of subclonal evolution at cellular level [39]. Conducting systemic therapy also leads to the selection of certain tumor clones, which may increase the incidence of discordance between the primary tumor and metastases. It is also possible that a biopsy of a single metastatic focus out of several, especially during specific treatment, will not reflect the entire molecular pattern of heterogeneous tumor clones. This may determine the ineffectiveness of an individually tailored targeted therapy based only on genetic changes obtained from 1 tumor sample [40]. Patients with CRC need to determine the mutation status of the *KRAS* gene, which plays an important role in terms of further chemotherapeutic treatment strategy. For example, in the presence of a mutation in codon 13, an effective combination of conventional chemotherapy and targeted drugs is possible.

Thus, analysis of the presence and spectrum of *KRAS* and *NRAS* mutations becomes a necessary requirement for the treatment of patients with CRC. Mutations in *KRAS* and *NRAS* genes are the most significant prognostic and therapeutic biomarkers in patients with CRC. The presence of a mutant allele in one of these genes indicates an unfavorable prognosis for the patient and insensitivity to anti-*EGFR* therapy. Currently, there is no officially registered drug that inhibits Ras GTPase, but mutation analysis allows us to identify a group of patients who are responsive to anti-*EGFR* therapy.

Литература/ References

- 1 Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. *Vestnik RNC im. N.N. Blokhina* = *Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2014 (In Russ). [Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014].
- 2 Pancione M., Remo A., Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Pathol Res Int*. 2012;2012:509348. <https://doi.org/10.1155/2012/509348>
- 3 Bishehsari F., Mahdavinia M., Vacca M. et al. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(20):6055–6072. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6055>

- 4 Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23(1-2):29–39. <https://doi.org/10.1023/a:1025806911782>
- 5 Cohen R., Pudlacz T., Delattre J.F. et al. Molecular targets for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2350. <https://doi.org/10.3390/cancers12092350>
- 6 Issa J.P. Colon Cancer: It's CIN or CIMP. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):5939–5940. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1596>
- 7 Kwong L.N., Dove W.F. APC and its modifiers in colon cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2009;656:85–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1145-2_8
- 8 Brovkina O.I., Nikitin A.G. Mutations in KRAS and NRAS genes as biomarkers in colorectal cancer therapy and basic methods of their detection. *Clinical Practice.* 2021;12(1):66–71. [Бровкина О.И., Никитин А.Г. Мутации в генах KRAS и NRAS как биомаркеры в терапии колоректального рака и основные методы их детекции. *Клиническая практика.* 2021;12(1):66–71]. <https://doi.org/10.17816/clinpract63875>
- 9 Linardou H., Briasoulis E., Dahabreh I.J. et al. All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):221–233. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.07.008>
- 10 Pisareva E.E., Ljubchenko L.N., Kovalenko S.P., Shamanin V.A. Analysis of mutations in kras and braf genes in colorectal cancer in Russian patients. *Siberian Journal of Oncology.* 2016;15(2):36–41. (In Russ). [Писарева Е.Е., Любченко Л.Н., Коваленко С.П., Шаманин В.А. Анализ мутаций в генах KRAS и BRAF при раке толстой и прямой кишки в российской популяции. *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(2):36–41]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41>
- 11 Vaughn C.P., Zobell S.D., Furtado L.V. et al. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(5):307–312. <https://doi.org/10.1002/gcc.20854>
- 12 Molina J.R., Adjei A.A. The Ras/Raf/MAPK Pathway. *J Thorac Oncol Elsevier.* 2006;1(1):7–9.
- 13 Porebska I., Harlozińska A., Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR., ERB B2., ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol.* 2000;21(2):105–115.
- 14 Grothey A., Lenz H.J. Explaining the unexplainable: EGFR antibodies in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1735–1737. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4194>
- 15 Shubin V.P., Pospekhova N.I., Tsukanov A.S., Rybakov E.G., Panina M.V., Sushkov O.I. et al. Frequency and spectrum KRAS mutations in different localization of colon cancer and anal cancer. *Medicinskā genetika.* 2014;13(5):3135. (in Russ). [Шубин В.П., Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Рыбаков Е.Г., Панина М.В., Сушков О.И. и др. Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала. *Медицинская генетика.* 2014;13(5):3135].
- 16 Jean G.W., Shah S.R. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):742–754. <https://doi.org/10.1592/phco.28.6.742>
- 17 Lièvre A., Bachet J.B., Corre D.L. et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992–3995. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0191>
- 18 Diaz L.A., Williams R., Wu J. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature.* 2012;486(7404):537–540. <https://doi.org/10.1038/nature11219>
- 19 Lampson B.L., Pershing N.L., Prinz J.A. et al. Rare codons regulate KRas oncogenesis. *Curr Biol.* 2013;23(1):70–75. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.031>
- 20 Porru M., Pompili L., Caruso C. et al. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0719-1>
- 21 Cox A.D., Fesik S.W., Kimmelman A.C. et al. Drugging the undruggable RAS: Mission Possible? *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(11):828–851. <https://doi.org/10.1038/nrd4389>
- 22 Liu M., Sjogren A.K., Karlsson C. et al. Targeting the protein prenyltransferases efficiently reduces tumor development in mice with K-RAS-induced lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(14):6471–6476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908396107>
- 23 Tejpar S., Celik I., Schlichting M. et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3570–3577. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2592>
- 24 Al-Mulla F., Keith W.N., Pickford I.R. et al. Comparative genomic hybridization analysis of primary colorectal carcinomas and their synchronous metastases. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999;24(4):306–14.
- 25 Munoz-Bellvis L., Fontanillo C., Gonzalez-Gonzalez M. et al. Unique genetic profile of sporadic colorectal cancer liver metastasis versus primary tumors as defined by high-density singlenucleotide polymorphism arrays. *Mod Pathol.* 2012;25(4):590–601.
- 26 Albanese I., Scibetta A.G., Migliavacca M. et al. Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325(3):784–91.
- 27 Zauber P., Sabbath-Solitare M., Marotta S.P., Bishop D.T. Molecular changes in the Ki-ras and APC genes in primary colorectal carcinoma and synchronous metastases compared with the findings in accompanying adenomas. *Mol Pathol.* 2003;56(3):137–40.
- 28 Loupakakis F., Pollina L., Stasi I. et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2622–9.

- 29 Scartozzi M., Bearzi I., Berardi R. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: Implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol.* 2004;22:4772–8.
- 30 Italiano A., Saint-Paul M.C., Caroli Bosc F.X. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors correlates with EGFR expression in related metastatic sites: biological and clinical implications. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1503–7.
- 31 Etienne-Grimaldi M.C., Formento J.L., Francoual M. et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15):4830–5.
- 32 Tougeron D., Lecomte T., Pagès J.C. et al. Effect of low-frequency KRAS mutations on the response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1267–73.
- 33 Baas J.M., Krens L.L., Guchelaar H.J. et al. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review. *Oncologist.* 2011;16(9):1239–49.
- 34 Mostert B., Jiang Y., Sieuwerts A.M. et al. KRAS and BRAF mutation status in circulating colorectal tumor cells and their correlation with primary and metastatic tumor tissue. *Int J Cancer.* 2013;133(1):130–41.
- 35 Leder K., Foo J., Skaggs B. et al. Fitness conferred by BCR-ABL kinase domain mutations determines the risk of preexisting resistance in chronic myeloid leukemia. *PLoS One.* 2011;6(11):e27682.
- 36 Olteed S., Aasprong O.G., Møller J.H. et al. Heterogeneous distribution of K-ras mutations in primary colon carcinomas: implications for EGFR-directed therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(10):1271–7.
- 37 Ramaswamy S., Ross K.N., Lander E.S., Golub T.R. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet.* 2003;33(1):49–54.
- 38 McGranahan N., Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell.* 2015;27(1):15–26.
- 39 Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012;486(404):532–6.
- 40 Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva H.H.-M., Tjulandin S.A. Heterogeneity and clonal evolution of colorectal cancer. *Advances in molecular oncology.* 2017;4:24–34. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-1-24-34>

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакции журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Toropovskii Andrei Nikolaevich

candidate of medical sciences, General Director, "SG" LTD, Ulyanovsk, Russia

E-mail: director@testgen.ru; ORCID 0000-0001-9779-5708

Contribution to article 20 % – study design, scientific editing of the manuscript

Alexey Georgievich Nikitin

Candidate of Biological Sciences, Science Advisor, "TestGen" LTD, Ulyanovsk, Russia

ORCID 0000-0001-9762-3383

Contribution to article 16 % – selection and analysis of literature data on the topic of the study

Viktorov Denis Alexandrovich

candidate of biological sciences, Director of Science, "TestGen" LTD, Ulyanovsk, Russia

E-mail: viktorov@testgen.ru; ORCID 0000-0002-4012-875X

Contribution to article 16 % – selection and analysis of literature data on the topic of the study

Тороповский Андрей Николаевич

кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск, Россия

E-mail: director@testgen.ru; ORCID 0000-0001-9779-5708

Вклад в статью 20 % – разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи

Никитин Алексей Георгиевич

кандидат биологических наук, советник по науке, ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

ORCID 0000-0001-9762-3383

Вклад в статью 16 % – подбор и анализ литературных данных по теме исследования

Викторов Денис Александрович

кандидат биологических наук, директор по науке, ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

E-mail: viktorov@testgen.ru; ORCID 0000-0002-4012-875X

Вклад в статью 16 % – подбор и анализ литературных данных по теме исследования

Solovyev Alexey Vyacheslavovich

head of PCR-development department,

"TestGen" LTD, Ulyanovsk, Russia

ORCID 0000-0002-4837-2554

Contribution to article 16 % – collection and analysis of material, analysis of clinical data, preparation of work text

Khuzina Ruzaliya Maratovna

junior researcher, "TestGen" LTD, Ulyanovsk, Russia

ORCID 0000-0003-2993-4045

Contribution to article 16 % – collection and analysis of material, analysis of clinical data, preparation of work text

Pavlova Olga Nikolaevna

doctor of biological sciences, assistant professor, researcher, "TestGen" LTD, Ulyanovsk; Head of the Department of Physiology with the Course of Life Safety and Disaster Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia

E-mail: casiopeya13@mail.ru; ORCID 0000-0002-8055-1958

Contribution to article 16 % – collection and analysis of material, analysis of clinical data, preparation of work text

Соловьев Алексей Вячеславович

руководитель отдела ПЦР-разработок,

ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

ORCID 0000-0002-4837-2554

Вклад в статью 16 % – сбор и анализ материала, анализ клинических данных, подготовка текста работы

Хузина Рузалия Маратовна

младший научный сотрудник, ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

ORCID 0000-0003-2993-4045

Вклад в статью 16 % – сбор и анализ материала, анализ клинических данных, подготовка текста работы

Павлова Ольга Николаевна

доктор биологических наук, доцент, научный сотрудник, ООО «ТестГен», Ульяновск; заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: casiopeya13@mail.ru; ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад в статью 16 % – сбор и анализ материала, анализ клинических данных, подготовка текста работы

Статья поступила 09.09.2022

Одобрена после рецензирования 14.10.2022

Принята в печать 19.10.2022

Received September, 9th 2022

Approved after reviewing October, 14th 2022

Accepted for publication October, 19th 2022

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.1>

УДК 616.441:616.152

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г.Р. Рамазанов, Е.В. Шевченко, Л.Х.-Б. Ахматханова, С.С. Петриков

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Резюме. У 19–26 % пациентов, госпитализированных в стационар с подозрением на инсульт, причиной неврологического дефицита являются не цереброваскулярные заболевания. В данной статье на примере пациента с впервые выявленным тиреотоксическим периодическим параличом представлены клинические, лабораторные и инструментальные особенности данного заболевания. Поиск причины периодического паралича позволил выявить эндокринологическое заболевание – диффузный токсический зоб, назначить антигипертиреозную терапию. Представлены данные проспективного наблюдения пациента. Рассмотрен дифференциально-диагностический ряд заболеваний с остро возникшим нижним парапарезом, включивший разрыв аневризмы передней соединительной артерии, двусторонний инфаркт в бассейнах передних мозговых артерий, тромбоз верхнего сагитального синуса, острые нарушения спинального кровообращения и синдром Гийена – Барре. Обоснована необходимость включать в дифференциально-диагностический ряд тиреотоксический периодический паралич у пациентов с остро возникшим нижним парапарезом.

Ключевые слова: инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, тиреотоксический периодический паралич, тиреотоксикоз.

Для цитирования: Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Ахматханова Л.Х.-Б., Петриков С.С. Тиреотоксический периодический паралич. Клиническое наблюдение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):82-87. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.1>

THYROTOXIC PERIODIC PARALYSIS. A CASE REPORT

G.R. Ramazanov, E.V. Shevchenko, L.Kh.-B. Akhmatkhanova, S.S. Petrikov

Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

Abstract. In 19–26% of patients hospitalized with suspected stroke, the cause of neurological symptoms are not cerebrovascular diseases. In this case of newly diagnosed thyrotoxic periodic paralysis we presented the clinical, laboratory and instrumental features of the disease. The search for the cause of periodic paralysis allowed to identify an endocrinological disease – diffuse toxic goiter, prescribe antithyroid therapy. The data of prospective patient observation are presented. We discussed a differential diagnostic range of diseases with acute low paraparesis, including rupture of an aneurysm of the anterior communicating artery, bilateral infarction in territory of anterior cerebral arteries, thrombosis of upper sagittal sinus, acute spinal strokes and Guillain – Barre syndrome. The need to include thyrotoxic periodic paralysis in patients with acute lower paraparesis in the differential diagnostic series is substantiated.

Key words: stroke, thyrotoxic periodic paralysis, thyrotoxicosis.

Cite as: Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Petrikov S.S. Thyrotoxic periodic paralysis. A case report. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ”. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):82-87. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.1>



Введение

Выявление причин внезапно возникающей очаговой неврологической симптоматики у пациентов, поступивших в стационар с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), часто требует проведения дифференциально-диагностического поиска. У 19–26 % пациентов данной категории неврологический дефицит вызван не цереброваскулярными заболеваниями [1, 2]. В нашей статье представлено клиническое наблюдение пациента с тиреотоксическим периодическим параличом (ТПП), диагностированным в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, доставленного с подозрением на ОНМК.

Тиреотоксический периодический паралич – это редкое состояние, характеризующееся эпизодами обратимой мышечной слабости и гипокалиемии у пациентов с тиреотоксикозом [3].

Ведущим механизмом в развитии двух ключевых признаков ТПП, паралича и гипокалиемии является усиление активности натрий-калиевой АТФазы (Na/K-ATPase) мышечного волокна под действием тиреоидных гормонов. Это приводит к усилению тока калия внутрь клетки и снижению его концентрации в плазме крови. Возникает гиперполяризация мембраны мышечного волокна, что делает её невосприимчивой для нервного импульса [4–6].

Доля пациентов с периодическим параличом среди больных с тиреотоксикозом в десятки раз выше у представителей азиатской расы. Однако, в связи с глобализацией, в настоящее время ТПП не обладает категорической привязкой к определенным географическим районам [7–10].

Тиреотоксический периодический паралич возникает на третьем–пятом десятилетии жизни. Средний возраст дебюта по разным данным от 31 до 40 лет [3, 5, 7–9, 11, 12]. Редкие случаи ТПП описаны как в подростковом, так и в пожилом возрасте [13, 14]. Заболеваемость ТПП у мужчин многократно выше заболеваемости у женщин [7–9, 11].

Ведущим симптомом ТПП является преходящая мышечная слабость. Продолжительность приступа при ТПП от момента возникновения до полного регресса от 8 до 72 часов [11]. У 73–87 % пациентов развивается симметричный тетрапарез с наибольшим снижением мышечной силы в проксимальных отделах нижних конечностей [3, 11, 15]. Парез характеризуется низким тонусом скелетных

мышц, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов у большинства пациентов [11, 12]. У 13–27 % пациентов наблюдают только нижний парапарез [3, 11].

Для ТПП не типичны поражение речевых и мимических мышц, нарушение глотания, парезы кишечника и мочевого пузыря [3, 5, 7, 16]. Редкой для ТПП является слабость дыхательной мускулатуры [17–19].

Возникновению паралича нередко предшествуют факторы, по всей видимости, провоцирующие ТПП. Наиболее частые из них: употребление пищи богатой углеводами, респираторная инфекция и интенсивные физические нагрузки [3, 9, 11].

У всех пациентов с ТПП выявляют гипокалиемию в момент приступа ($1,1\text{--}3,4$ ммоль/л, средний уровень $1,9 \pm 0,5$) [3, 14]. Важной особенностью гипокалиемии при ТПП является то, что она отражает смещение калия внутрь миоцита, а не общий дефицит калия в организме. Гипокалиемия при ТПП является жизнеугрожающим состоянием, так как может быть причиной фатальных аритмий: желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и брадикардии с риском асистолии [20–22]. Другие лабораторные изменения могут включать в себя повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) (у 63 % пациентов), гипомagneмию и гипофосфатемию [11].

Электронеуромиография (ЭНМГ) выявляет снижение амплитуды и длительности М-волны в пораженных мышцах в момент приступа. В промежутках между приступами показатели стимуляционной и игольчатой ЭНМГ не изменены [11, 23].

Два основных направления лечения ТПП – это коррекция гипокалиемии и лечение причины, вызвавшей тиреотоксикоз, в том числе терапия анти-тиреоидными препаратами. Несмотря на то, что гипокалиемия при ТПП, обусловленная смещением калия внутрь мышечного волокна, является относительной и проходящей, и не обусловлена общим дефицитом калия в организме, незамедлительное назначение препаратов калия необходимо для предотвращения развития жизнеугрожающих аритмий [3]. Предпочтение отдают внутривенному введению раствора, содержащего калий. Такой выбор обусловлен более коротким временем восстановления мышечной силы, чем у тех, кто получил калий перорально [11].

Клиническое наблюдение

Пациент К. 28 лет, доставлен в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ в связи с остро возникшей слабостью нижних конечностей преимущественно в проксимальной группе мышц и умеренной «ноющей» болью передних поверхностей бедер. Данные симптомы пациент обнаружил после сна, накануне днем употреблял алкоголь. Хронические заболевания в анамнезе жизни не указывал. При осмотре: ясное сознание, нижний парапарез до двух баллов с неизменным мышечным тонусом, сниженными коленными и ахилловыми рефлексам, отсутствием патологических рефлексов, а также мелкоамплитудный тремор верхних конечностей. Расстройств чувствительности, нарушений координации и функций тазовых органов не выявили. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 100 ударов в минуту. Ритм по данным электрокардиографии синусовый, выявлена атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

Пациент был госпитализирован в палату реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения с дифференциальным диагнозом, включающим синдром Гийена – Барре и миелопатию неутонченного генеза.

При компьютерной томографии грудного и поясничного отделов позвоночника обнаружен стеноз позвоночного канала на уровне L1–L2 до 55 %, предположительно за счет грыжи межпозвонкового диска (рис. 1, А).

В лабораторном скрининге выявили гипокалиемию – 2,2 ммоль/л при нормальном кислотно-щелочном состоянии и повышение уровня КФК до 764 ед/л. Проводили инфузионную терапию с раствором калия хлорида. Через 6 часов после начала симптомов сила мышц нижних конечностей увеличилась до 4 баллов, при этом уровень калия составил 3,5 ммоль/л. Через 12 часов нижний парапарез регрессировал полностью, уровень калия оставался в пределах референсных значений.

На вторые сутки госпитализации пациенту выполнена магнитно-резонансная томография грудного и поясничного отделов позвоночника: признаков спинальной компрессии, ишемии спинного мозга, интра- и экстрамедуллярных гематом не выявлено. Диагностирован задний диффузный диско-стеофитный комплекс L1–L2 со стенозом позвоночного канала до 42 % и гемангиома тела XII грудного позвонка (рис. 1, В, С).

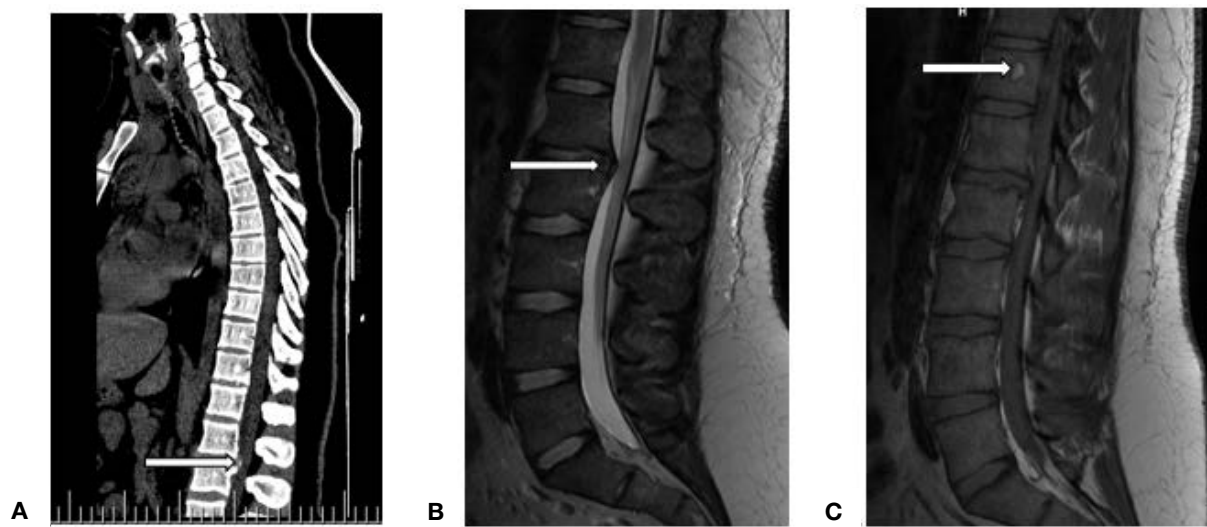


Рисунок 1. А. Компьютерная томография грудного и поясничного отделов позвоночника. Стрелкой указан стеноз позвоночного канала на уровне L1–L2. **В.** Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, сагиттальный срез в режиме T1 ВИ. Стрелкой указан задний диффузный диско-стеофитный комплекс. **С.** Сагиттальный срез в режиме T2 ВИ. Стрелкой указана гемангиома Th12 размерами 10×6,5×9,5 мм

Figure 1. А. Computed tomography of the thoracic and lumbar spine. The arrow indicates stenosis of the spinal canal at the L1–L2 level. **В.** Magnetic resonance imaging of the lumbar spine, sagittal section in T1 VI mode. The arrow indicates the posterior diffuse disc osteophyte complex. **С.** Sagittal section in T2 images. The arrow indicates a hemangioma Th12 with dimensions of 10×6.5×9.5 mm

При ЭНМГ признаков аксонально-демиелинизирующего поражения нервов и денервационного процесса в мышцах нижних конечностей не зарегистрировано, декремент-тест отрицательный.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру показало среднесуточную ЧСС 96 ударов в минуту, максимальная – 150 ударов в минуту, пауз и смены ритма не выявлено. Анализ мониторирования артериального давления выявил признаки артериальной гипертензии с максимальным значением артериального давления 167/118 мм рт. ст. и индексом времени дневной гипертензии до 80 %.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) крови составил 0 мкМЕ/мл, свободного тироксина (Т4) – 33,50 пмоль/литр. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы выявлены диффузные изменения в виде аутоиммунного тиреоидита и увеличение объема железы до 11,6 см³.

Совместно с кардиологом было сформировано суждение о вторичной артериальной гипертензии, назначен бисопролол в суточной дозе 5 мг.

Эндокринологом полученные сведения интерпретированы как диффузный токсический зоб 1-й степени с развитием тиреотоксикоза средней степени тяжести. Рекомендована анти tireоидная терапия тиамазолом в дозе 40 мг в сутки.

На основании преходящей слабости нижних конечностей у пациента с гипокалиемией и тиреотоксикозом сделано заключение о ТПП на фоне диффузного токсического зоба.

На пятые сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии без неврологического дефицита. В течение последующих 6 месяцев после выписки пациента на фоне лечения диффузного токсического зоба эпизоды остро возникшей мышечной слабости не повторялись.

Заключение

Остро возникающее снижение мышечной силы преимущественно в нижних конечностях является ведущим симптомом ТПП. Дифференциальный ряд у пациента с острым нижним парапарезом включает как заболевания головного и спинного мозга, так и периферической нервной системы.

Существующую трудность в диагностике ТПП иллюстрируют данные Cesur M. и соавт. (2008), согласно которым только у 27 % пациентов причину мышечной слабости выявляют после первой атаки,

а срок от дебюта ТПП до верификации диагноза может длиться до 10 лет [11].

Развитие острого нижнего парапареза описано у пациентов с церебральной патологией: разрывом аневризмы передней соединительной артерии, двусторонним инфарктом в бассейнах передних мозговых артерий, у больных с тромбозом верхнего сагиттального синуса [24–26]. В связи с этим, проведение нейровизуализации является обоснованным шагом в диагностике заболеваний с острым нижним парапарезом.

В дифференциальном ряду заболеваний со схожими с ТПП проявлениями главное место принадлежит синдрому Гийена – Барре (СГБ) и острым нарушениям спинального кровообращения [3, 27, 28].

В представленном наблюдении ТПП дебютировал слабостью в нижних конечностях. Характеристики нижнего парапареза и скорость развития симптомов требовали исключения синдрома Гийена – Барре и миелопатии на этапе первичного осмотра. Из числа остро развивающихся миелопатий в дифференциальный ряд включили инфаркт спинного мозга, гематомиелию и острую субдуральную спинальную гематому. Отсутствие боли в нижней части спины, нарушения функции тазовых органов и чувствительных нарушений в ногах говорили не в пользу острых нарушений спинномозгового кровообращения. Компьютерная томография грудного отдела спинного мозга исключила гематомиелию, но позволила выявить стеноз позвоночного канала на уровне, предполагающем синдромы повреждения каудальных отделов спинного мозга и конского хвоста, нежели проксимальную слабость нижних конечностей, как у нашего пациента.

Скорый регресс мышечной слабости позволил усомниться в синдроме Гийена – Барре, который, согласно одному из критериев, предполагает выход на плато устойчивого неврологического дефицита не менее, чем через 12 часов, не говоря о столь быстром восстановлении [29].

У пациента выявили клинические проявления тиреотоксикоза: тремор и тахикардию. К проявлениям тиреотоксикоза можно отнести атриовентрикулярную блокаду 1-й степени при электрокардиографии и артериальную гипертензию при мониторировании артериального давления. Определение повышения уровней ТТГ и Т4 позволило подтвердить тиреотоксикоз.

Гипокалиемия была обнаружена в момент наиболее выраженной слабости и регрессировала после инфузии калийсодержащего раствора параллельно с восстановлением мышечной силы.

После начала лечения тиреотоксикоза приступы ТПП не повторялись.

Вывод

У пациентов с остро возникшим нижним парезом тиреотоксический периодический паралич должен быть включён в дифференциально-диагностический ряд наравне с синдромом Гийена – Барре, цереброваскулярными заболеваниями головного и спинного мозга.

Литература/References

- 1 Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(2):114-118. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2013.205>
- 2 McClelland G, Rodgers H, Flynn D, Price CI. The frequency, characteristics and aetiology of stroke mimic presentations: a narrative review. *Eur J Emerg Med.* 2019;26(1):2-8. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000550>
- 3 Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med.* 1999;159(6):601-606. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.6.601>
- 4 Tella SH, Kommalapati A. Thyrotoxic Periodic Paralysis: An Underdiagnosed and Under-recognized Condition. *Cureus.* 2015;7(10):e342. <https://doi.org/10.7759/cureus.342>
- 5 Boissier E, Georgin-Lavialle S, Cochereau D, Ducloux R, Ranque B, Aslangul E, et al. Paralysie périodique thyrotoxisque hypokaliémique: quatre observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne.* 2013;34(9):565-572. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.03.004> (in France)
- 6 Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., Карпатский И.В., Передереев С.С. Периодический гипокалиемический тиреотоксический паралич как редкое проявление базедовой болезни. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2019;178(2):62-64. [Gostimsky A.V., Matveeva Z.S., Romanchishen A.F., Karpatsky I.V., Peredereev S.S. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis as a rare manifestation of Graves disease. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019;178(2):62-64. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-62-64>
- 7 Aggarwal A, Wadhwa R, Pande A, Sahu M, Kapoor D, et al. Hypokalemic Periodic Paralysis and Spectrum of Thyroid Disorders: Analysis of 7 Cases from Northern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):168-170. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_619_18
- 8 McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J.* 1967;1(5538):451-455. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5538.451>
- 9 Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, Chiueh T-S, Lee C-H, Chau T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):529-536. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0381>
- 10 Муравьева Г.Б., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. *Практическая медицина.* 2013;1(66):38-41. [Muravyova G.B., Devlikamova F.I. Nerve and muscle complications of thyroid diseases. *Practical Medicine.* 2013;1(66):38-41. (In Russ)].
- 11 Cesur M, Bayram F, Temel MA, Ozkaya M, Kocer A, Eda Ertorer M, et al. Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis in a Turkish population: three new case reports and analysis of the case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):143-152. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03014.x>
- 12 Silva MR, Chiamolera MI, Kasamatsu TS, Cerutti JM, Maciel RM. Paralisia periódica hipocalêmica tiorotóxica, uma urgência endócrina: revisão do quadro clínico e genético de 25 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):196-215. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302004000100022> (in Portuguese)
- 13 Lu A, Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis in two sexagenarian men: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(47):e27795. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027795>
- 14 Wong GW, Leung TF, Lo AF, Ahuja AT, Cheng PS. Thyrotoxic periodic paralysis in a 14-year-old boy. *Eur. J. Pediatr.* 2000;159(12):934. <https://doi.org/10.1007/pl00008375>
- 15 Neki NS. Hyperthyroid hypokalemic periodic paralysis. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):1051-1052. <https://doi.org/10.12669/pjms.324.11006>
- 16 Rasheed E, Seheult J, Gibney J, Boran G. Does thyrotoxic periodic paralysis have a genetic predisposition? A case report. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(6):713-716. <https://doi.org/10.1177/0004563218785395>
- 17 Hung SY, Liu WJ, Wu PC, Yang MC, Wu YK, Lan CC. Noninvasive ventilator prevents intubation in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis-associated respiratory failure: A case report and literature review. *Tzu Chi Med J.* 2020;33(1):91-95. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_248_19
- 18 Wu CZ, Wu YK, Lin JD, Kuo SW. Thyrotoxic periodic paralysis complicated by acute hypercapnic respiratory failure and ventricular tachycardia. *Thyroid.* 2008;18(12):1321-1324. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0232>
- 19 Qian YY, Dai ZJ, Zhu C, Zhu YX, Wu CM. Thyrotoxic periodic paralysis complicated by life-threatening acute hypercapnic respiratory failure in a Chinese male with painless thyroiditis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):379.e1-379.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.010>
- 20 Miyashita Y, Monden T, Yamamoto K, Matsumura M, Kawagoe N, Iwata C, et al. Ventricular fibrillation due to severe hypokalemia induced by steroid treatment in a patient with thyrotoxic periodic paralysis. *Intern Med.* 2006;45(1):11-13. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1495>
- 21 Chang KY, Lee SH, Park HS, Ko SH, Ahn YB, Kim HW. Severe hypokalemia and thyrotoxic paralysis from painless thyroiditis complicated by life-threatening polymorphic ventricular tachycardia and rhabdomyolysis. *Intern Med.* 2014;53(16):1805-1808. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2419>
- 22 Aldasouqi S, Bokhari SA, Khan PM, Al-Zahrani AS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Saudi patient complicated by life-threatening arrhythmia. *Saudi Med J.* 2009;30(4):564-568.

- 23 Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda RJ Jr, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med*. 1989;149(11):2597-2600. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.11.2597>.
- 24 Lee JM. Acute paraparesis syndrome after ruptured anterior communicating artery aneurysm. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(5):e28792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028792>
- 25 Menezes BF, Cheserem B, Kandasamy J, O'Brien D. Acute bilateral anterior circulation stroke due to anomalous cerebral vasculature: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:188. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-188>
- 26 Paciaroni M, Palmerini F, Bogousslavsky J. Clinical presentations of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:77-88. <https://doi.org/10.1159/000111262>
- 27 Величко И.А., Барабанова М.А. Синдром Гийена – Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;(2):150-161. [Velichko I.A., Barabanova M.A. Guillain – Barré syndrome as a relevant issue of neurology (a literature review). *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):150-161. (In Russ)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161>
- 28 Хабиров Ф.А., Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Острые ишемические нарушения спинального кровообращения. *Практическая медицина*. 2013;1(66):20-26. [Khabirov F.A., Rakhmatullina E.F., Kochergina O.S., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Acute ischemic disorders of the spinal circulation. *Practical Medicine*. 2013;1(66):20-26. (In Russ)].
- 29 Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Рамазанов Ганипа Рамазанович кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru
ORCID 0000-0001-6824-4114
Вклад в статью 25 % – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Шевченко Евгений Владимирович кандидат медицинских наук, заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, врач-невролог, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
E-mail: shevchenkov@sklif.mos.ru
ORCID 0000-0001-9750-3509
Вклад в статью 25 % – анализ первичной медицинской документации, анализ данных литературы по теме клинического наблюдения, написание рукописи

Ахматханова Лиана Хаваж-Баудиновна младший научный сотрудник, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
E-mail: akhmatkhanovab@sklif.mos.ru
ORCID 0000-0001-8096-5029
Вклад в статью 25 % – анализ первичной медицинской документации, анализ данных литературы по теме клинического наблюдения, написание рукописи

Петриков Сергей Сергеевич доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru
ORCID 0000-0003-3292-8789
Вклад в статью 25 % – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Статья поступила 02.08.2022

Одобрена после рецензирования 05.09.2022

Принята в печать 13.09.2022

Received August, 2nd 2022

Approved after reviewing September, 5th 2022

Accepted for publication September, 13th 2022

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.2>

УДК 616.131-005.6.7(075.8)

АНАЛИЗ НОВЫХ РАСЧЁТНЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ ТИПИЧНОГО ПАЦИЕНТА С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ УМЕРЕННО-ВЫСОКОГО РИСКА РАННЕЙ СМЕРТИ

А.Г. Пронин^{1,2}, Н.Ю. Сивохина², Л.Г. Жирова², А.Р. Рахматуллина²

¹Московский медицинский университет «Реавиз», Москва

²Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. В статье представлен анализ разработанных расчётных эхокардиографических показателей, а именно объёма трикуспидальной регургитации, давления в лёгочной артерии, градиента давления и работы сердца на клапане лёгочной артерии.

Ключевые слова: тромбоэмболия лёгочной артерии, эхокардиография, давление в лёгочной артерии, объём трикуспидальной регургитации, работа сердца на клапане лёгочной артерии.

Для цитирования: Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Жирова Л.Г., Рахматуллина А.Р. Анализ новых расчётных эхокардиографических показателей на клиническом примере типичного пациента с тромбоэмболией лёгочной артерии умеренно-высокого риска ранней смерти. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):88-93. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.2>

ANALYSIS OF NEW CALCULATED ECHOCARDIOGRAPHIC INDICATORS ON A CLINICAL EXAMPLE OF A TYPICAL PATIENT WITH PULMONARY EMBOLISM OF MODERATE-HIGH RISK OF EARLY DEATH

A.G. Pronin^{1,2}, N.Y. Sivokhina², L.G. Zhirona², A.R. Rakhmatullina²

¹Moscow Medical University "Reaviz", Moscow

²National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow

Abstract. The article presents an analysis of the developed calculated echocardiographic indicators: the final diastolic pressure in the pulmonary artery, the pressure gradient on the pulmonary artery valve, the volume of tricuspid regurgitation, as well as the work of the heart on the pulmonary artery valve.

Key words: pulmonary embolism, echocardiography, pulmonary artery pressure, tricuspid regurgitation volume, work of the right ventricle on the pulmonary artery valve.

Cite as: Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Zhirona L.G., Rakhmatullina A.R. Analysis of new calculated echocardiographic indicators on a clinical example of a typical patient with pulmonary embolism of moderate-high risk of early death. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):88-93. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CASE.2>



Введение

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – это причина смертности 0,1–0,5 % населения всего земного шара, которая по данным эпидемиологического наблюдения не имеет тенденции к снижению в ближайшее время [1–4].

Около одной трети пациентов с ТЭЛА погибают внезапно, как правило, до поступления в стационар [5, 6]. Остальные госпитализируются с крайне вариабельными и неспецифическими клиническими и лабораторно-инструментальными проявлениями [7, 8]. Это затрудняет своевременную диагностику ТЭЛА, определение истинной тяжести заболевания и назначение адекватной терапии. В настоящее время для определения тяжести течения и прогнозирования исходов ТЭЛА широко используются данные уровня плазменной концентрации маркеров повреждения миокарда и перегрузки правых отделов сердца по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) [9]. Однако достоверность этих методов является предметом дискуссии [10–12].

Всё это свидетельствует о недостаточной эффективности существующих методов выявления и лечения пациентов и обуславливает поиск дальнейших диагностических и прогностических критериев [13, 14].

Цель: демонстрация на клиническом наблюдении работоспособности устанавливаемых при помощи эхокардиографии расчётных объёмов трикуспидальной регургитации, давления в лёгочной артерии, градиента давления и работы сердца на клапане лёгочной артерии.

Материалы и методы

На основании законов элементарной физики, используя формулу течения жидкости через отверстие малого диаметра, визуализировав ширину потока крови на клапане лёгочной артерии и зная ударный объём сердца, был рассчитан градиент давления на клапане лёгочной артерии ($\Delta P_{ла}$) (рис. 1):

$$\Delta P_{ла} = (UO^2 \cdot 10^3) / (7,6 \cdot r^4),$$

где $\Delta P_{ла}$ – расчётный градиент давления на клапане лёгочной артерии, мм рт. ст.; UO – ударный объём сердца за одну систолу, мм; r – радиус ширины потока крови на клапане лёгочной артерии, мм.

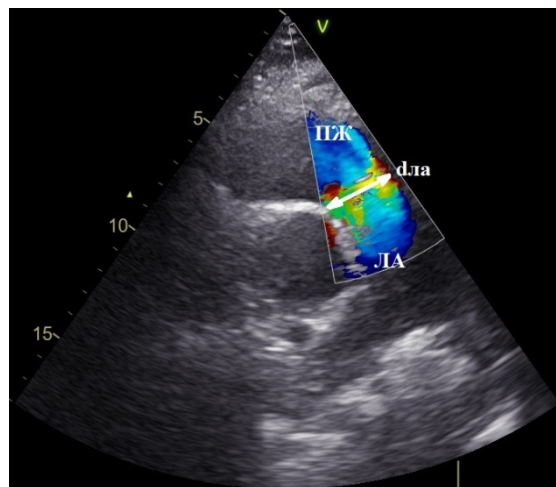


Рисунок 1. Пример определения при ЭхоКГ диаметра ширины потока крови через клапан лёгочной артерии (ПЖ – правый желудочек, ЛА – лёгочная артерия, dла – диаметр ширины потока крови на клапане лёгочной артерии)

Figure 1. An example of determining the diameter of the width of the blood flow through the pulmonary artery valve during EchoCG (ПЖ – right ventricle, ЛА – pulmonary artery, dла – diameter of the blood flow width on the pulmonary artery valve)

Учитывая, что широко применяемая в эхокардиографии формула для расчёта систолического давления в лёгочной артерии в действительности определяет давление в полости правого желудочка ($P_{пж}$), путем вычитания из данного параметра рассчитанного градиента давления на клапане лёгочной артерии, определялось давление в лёгочной артерии ($P_{ла}$):

$$P_{ла} = P_{пж} - \Delta P_{ла},$$

где $P_{ла}$ – расчётное давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.; $P_{пж}$ – давление в правом желудочке, которое в настоящее время рассчитывается как «систолическое давление в лёгочной артерии», мм рт. ст.; $\Delta P_{ла}$ – расчётный градиент давления на клапане лёгочной артерии, который определяется по установленной ранее формуле, мм рт. ст.

Согласно законам физики была определена работа правого желудочка на клапане лёгочной артерии ($A_{ла}$), которая рассчитывалась как произведение $\Delta P_{ла}$ и объёма проходящей за одну систолу крови, ударного объёма сердца (UO), определяемая как работа сердца на клапане лёгочной артерии:

$$A_{ла} = 133,3 \cdot UO \cdot 10^{-6} \cdot \Delta P_{ла},$$

где $A_{ла}$ – работа на клапане лёгочной артерии, Дж; UO – ударный объём сердца за одну систолу, мл;

$\Delta P_{ла}$ – расчётный градиент давления на клапане лёгочной артерии, который рассчитывается по установленной ранее формуле, мм рт. ст.

При помощи эхокардиографии на основании формулы течения жидкости через отверстие малого диаметра также определяли объём трикуспидальной регургитации ($V_{тр}$), использование которого, по нашим данным, более информативно, чем определение степени регургитации (рис. 2):

$$V_{тр} = \mu \pi r^2 \sqrt{\frac{2 \Delta P_{тк}}{\rho}},$$

где $V_{тр}$ – объём крови, вытекающий через трикуспидальное отверстие за одну систолу в правое предсердие, мл; μ – коэффициент сжатия струи, равный для малых отверстий 0,62; r – радиус потока крови через трикуспидальный клапан, мм; $\Delta P_{тк}$ – градиент давления на трикуспидальном клапане, которое в настоящее время рассчитывается при ЭхоКГ по упрощённой формуле Бернулли, Па; ρ – плотность крови, равная 1060 кг/м³.

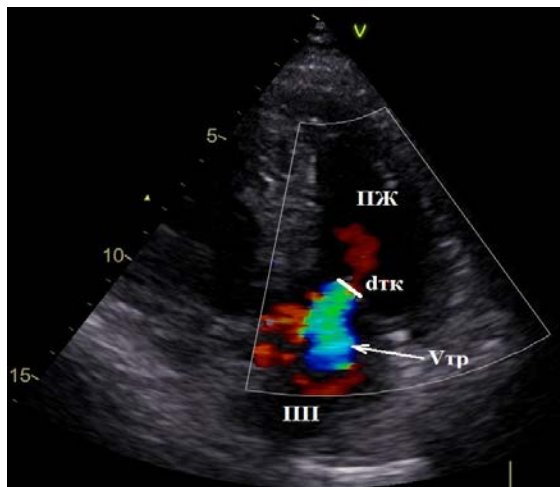


Рисунок 2. Пример определения при ЭхоКГ диаметра тока крови через трикуспидальный клапан во время систолы желудочка с последующим расчётом объёма трикуспидальной регургитации (ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, дтк – диаметр потока крови через трикуспидальный клапан)

Figure 2. An example of determining the blood flow through the tricuspid valve during ventricular systole during echocardiography, followed by calculating the volume of tricuspid regurgitation (ПЖ – right ventricle, ПП – right atrium, дтк – diameter of the blood flow through the tricuspid valve)

Проведён анализ значимости этих показателей, при котором установлено следующее:

1. Чем ниже градиент давления на клапане лёгочной артерии, тем, закономерно, выше тяжесть состояния, так как уменьшается объём крови, выбрасываемой в лёгочный ствол. У пациентов со смертельным исходом заболевания данный показатель был до 10 мм рт. ст., у гемодинамически значимых – до 20 мм рт. ст., у пациентов с клинически и инструментально мало- и асимптомной ТЭЛА – более 20 мм рт. ст.

2. В норме $P_{ла}$ колебалось в диапазоне от 0 до 12 мм рт. ст., а чем выше был данный показатель, тем более выражено протекало заболевание. Повышение давления в лёгочной артерии более чем в 4 раза от верхних пороговых значений было сопряжено со смертельным исходом.

3. Работа правого желудочка на клапане лёгочной артерии в норме составляла 0,2–0,3 Дж, а её снижение свидетельствовало о тяжести заболевания и наступлении смерти при значениях меньше 0,1 Дж.

4. Объём трикуспидальной регургитации у пациентов без лёгочной гипертензии составлял 15–20 мл. Данный показатель зависел от расширения диаметра потока регургитации и повышения давления в правом желудочке. Чем было больше полученное расчётное значение, тем была более выражена правожелудочковая сердечная недостаточность.

Описание клинического наблюдения

Пациент К., 49 лет, поступил в стационар 05.08.2022 г. с установленным на догоспитальном этапе тромбозом глубоких вен правой нижней конечности (тибиальный сегмент, подколенная вена, поверхностная бедренная вена). Из анамнеза известно, что около 7 дней беспокоила одышка при физической нагрузке, которая скачкообразно прогрессировала. В день госпитализации отметил пресинкопальное состояние, что побудило обратиться в поликлинику, откуда был госпитализирован в стационар.

При осмотре предъявлял жалобы на одышку, слабость. Общее состояние было тяжелым. Кожный покров – чистый, физиологической окраски. Отёков не было. Аускультативно дыхание жёсткое, без хрипов. Частота дыхательных движений в по-

кое 28 раз в минуту. Сатурация кислорода артериальной крови без оксигенотерапии 94 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов не было. Пульс был 97 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление фиксировалось на уровне 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступала из-под края рёберной дуги.

В течение первых нескольких часов пребывания в стационаре были определены уровни плазменной концентрации тропонина и мозгового натрийуретического пептида, выполнены общеклинические и биохимические исследования крови, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, КТ-ангиопульмонография.

Получены следующие данные.

В общем и биохимическом анализе крови все показатели были в пределах референсных значений, кроме: фибриногена – 4,88 г/л; Д-димера – 6,85 нг/мл; тропонина I – 0,07 нг/мл (при верхней границе референсных показателей до 0,02 нг/мл), N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – 2694 пг/мл.

На электрокардиограмме: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 98 ударов в минуту. Электрическая ось сердца вертикально расположена. Глубокие зубцы S в I и Q в III отведениях. Отрицательные зубцы T в III, aVF, V1–V4. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При ЭхоКГ: расширение правых камер сердца составляло до 4,3 см в 4-камерной позиции (отношение размера правого желудочка к левому 1,2). Гипокинез верхушечного сегмента свободной стенки правого желудочка. Трикуспидальная регургитация 2 ст. Расширение нижней полой вены до 22 мм с коллабированием её на вдохе менее 50 %. Систолическое давление в лёгочной артерии 55–60 мм рт. ст. Ударный объём – 49 мл за систолу. Полученные результаты были использованы для расчётов искомых показателей по ранее определённым формулам при установленном диаметре потока крови на трикуспидальном клапане во время систолы желудочков – 8 мм и на клапане лёгочной артерии – 24 мм (рис. 3).

При КТ-ангиопульмонографии с внутривенным контрастным болюсным усилением препаратом Оптирей 350 в дозе 100 мл диагностированы тромботические массы во всех долевыми артериях с

внутрисосудистой обструкцией более 50 %, с распространением на 2, 3, 4, 6, 7, 9 сегментарные артерии справа и 1, 2, 3, 8, 9 слева.

Учитывая клиническую картину, результаты лабораторных и инструментальных исследований, у пациента диагностирована тромбоэмболия лёгочной артерии умеренно-высокого риска ранней смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов. Таким пациентам возможно как проведение тромболитической терапии, так и антикоагулянтной терапии. У пациента не было противопоказаний к системному тромболизису, поэтому была выполнена тромболитическая терапия с оценкой в динамике данных уровня плазменной концентрации тропонина и мозгового натрийуретического пептида, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, КТ-ангиопульмонографии.

Уровень плазменной концентрации тропонина I – 0,03 нг/мл (при верхней границе референсных показателей до 0,02 нг/мл), N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – 1057 пг/мл.



Рисунок 3. Эхокардиографическое определение расчётного градиента давления на клапане лёгочной артерии у пациента с тромбоэмболией лёгочной артерии (ПЖ – правый желудочек, ЛА – лёгочная артерия, дла – диаметр ширины потока крови на клапане лёгочной артерии)

Figure 3. Echocardiographic determination of the pressure gradient on the pulmonary artery valve in a patient with pulmonary embolism (ПЖ – right ventricle, ЛА – pulmonary artery, дла – diameter of the blood flow width on the pulmonary artery valve)

Электрокардиограмма: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 69 ударов в минуту. Электрическая ось сердца вертикально расположена. Отрицательные зубцы Т в V1–V4. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ: правые камеры сердца до 3,6 см в 4-камерной позиции (отношение размера правого желудочка к левому 0,78). Гипокинез верхушечного сегмента свободной стенки правого желудочка стал менее выражен. Трикуспидальная регургитация 2 ст. Расширение нижней полой вены до 21 мм с коллабированием её на вдохе более 50 %. Систолическое давление в лёгочной артерии 47 мм рт. ст. Ударный объём – 68 мл за систолу. Диаметр потока крови на клапане лёгочной артерии не изменился и составил – 24 мм, а на трикуспидальном клапане уменьшился до 6 мм.

Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей: уровень тромбоза прежний.

При КТ-ангиопульмонографии с внутривенным контрастным болюсным усилением препаратом Оптирей 350 в дозе 100 мл определяются тромботические массы в верхней и нижней правой доле-вых артериях справа и слева с распространением на 2, 3, 9 сегментарные артерии справа и 3, 8, 9 слева.

Субъективно пациент стал отмечать улучшение самочувствия в виде менее выраженной слабости и значительного уменьшения одышки.

Как видно, клинически состояние пациента после тромболитической терапии улучшилось, уменьшился объём тромботического поражения лёгочного артериального русла, снизились в динамике уровни плазменной концентрации маркеров повреждения миокарда, но не выражено уменьшились проявления перегрузки правого желудочка по данным эхокардиографии согласно общепринятым критериям.

Так, осталась неизменной 2 степень трикуспидальной регургитации, однако при оценке объёма

трикуспидальной регургитации согласно формуле течения жидкости через отверстие малого диаметра было отмечено снижение этого показателя на 38,7 % – с 62 мл до тромболитической терапии до 38 мл после неё. Таким образом, можно утверждать, что оценка объёма трикуспидальной регургитации, в отличие от её степени, более наглядно отражает динамику внутрисердечного тока крови, а также выражает её в числовом эквиваленте.

Градиент давления на клапане лёгочной артерии до лечения составлял 16 мм рт. ст., что укладывается в диапазон пациентов с ТЭЛА с гемодинамически значимым объёмом поражения лёгочных артерий. После проведения системного тромболитизиса этот показатель стал 31 мм рт. ст., что соответствует более лёгкому течению заболевания и меньшей степени перегрузки правого желудочка. Это же подтверждается и при определении давления в лёгочной артерии, которое составляло 40 мм рт. ст. до тромболитической терапии и 16 мм рт. ст. после. Данная динамика свидетельствует о значительном снижении сопротивлению тока крови из правого желудочка в лёгочную артерию.

Расчётная работа правого желудочка на клапане лёгочной артерии до тромболитической терапии составляла 0,13 Дж, что близко к значениям, при которых заболевание приобретает жизнеугрожающий характер. После системного тромболитизиса этот показатель стал 0,28 Дж, что свидетельствует о нормализации кровотока через клапан лёгочной артерии.

Заключение

На данном клиническом примере продемонстрировано, что новые подходы определения тяжести и динамики состояния, основанные на расчётных показателях внутрисердечной гемодинамики, более информативны и наглядны, отражают тяжесть заболевания и выраженность гемодинамических расстройств.

Литература/References

- 1 Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. [Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V., et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66-75. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>
- 2 Office for National Statistics. Deaths registered in England and Wales: 2018. London: Office for National Statistics, 2019. <https://www.ons.gov.uk> [03.03.2020].
- 3 Barco S., Mahmoudpour S.H., Valerio L., et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020;8(3):277-287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30354-6)
- 4 Keller K., Hobohm L., Ebner M. et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur. Heart J.* 2020;41:522-529.

- 5 Цибулькин Н.А., Фролова Э.Б., Абдрахманова А.И., Тухватуллина Г.В. Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии. *Практическая медицина*. 2020;18(1):8-12. [Tsibulkin N.A., Frolova E.B., Abdrakhmanova A.I., Tukhvatullina G.V. Current issues of pathogenesis and diagnostics of pulmonary embolism. *Practical medicine*. 2020;18(1):8-12. (In Russ)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-1-8-12>
- 6 Barco S., Sebastiana T. Death from, with, and without pulmonary embolism. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;73:25-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.029>
- 7 Weinberg A.W., Jaff M.R., Tapson V.F. Pulmonary embolism: an international crisis. *Endo-vascular Today*. 2019;3-4.
- 8 Ishaaya E., Tapson V.F. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-44. <https://doi.org/10.112688/f1000research.213471>
- 9 Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- 10 Муллоева И.С., Чаулин А.М., Свечков Н.А. и др. Экспериментальные модели тромбоэмболии легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2022; 27: 4887. [Mullova I.S., Chaulin A.M., Svechikov N.A. et al. Experimental models of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4887. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4887>
- 11 Якушин С.С., Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Клинические проявления и диагностика тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(1):51-62. [Yakushin S.S., Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V. Clinical Manifestations and Diagnosis of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice: Data from the Ryazan Regional Vascular Center. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;30(1):51-62. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ85405>
- 12 Подлипаева А.А., Муллоева И.С., Павлова Т.В. и др. Новые биологические маркеры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;4: 38-45. [Podlipaeva A.A., Mullova I.S., Pavlova T.V. et al. Novel biological markers for the diagnosis and prediction of mortality risk in patients with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;4:38-45. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4202>
- 13 Bartholomew J.R. Pulmonary Embolism in the Intensive Care Unit: Therapy in Subpopulations. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):547-60. <https://doi.org/10.11016/j.ccc.2020.03.001>
- 14 Kaplovitch E., Shaw J.R., Douketis J. Thrombolysis in Pulmonary Embolism: An Evidence-Based Approach to Treating Life-Threatening Pulmonary Emboli. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):465-80. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.02.004>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Пронин Андрей Геннадьевич доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней, Московский медицинский университет «Реавиз», врач кардиолог, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
E-mail: lek32@yandex.ru
ORCID 0000-0002-8530-2467
Вклад в статью 25 % – планирование дизайна исследования, определение её концепции

Сивохина Наталья Юрьевна кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0003-4553-6389
Вклад в статью 25 % – выполнение ультразвукового исследования пациентам

Жирова Лариса Георгиевна заместитель главного врача по медицинской части, врач кардиолог, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-3306-9827
Вклад в статью 25 % – анализ полученных результатов, подготовка обсуждения и выводов

Рахматуллина Альбина Ринатовна врач кардиолог, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-9099-7809
Вклад в статью 25 % – анализ клинического случая, ведение пациентов

Статья поступила 12.09.2022

Одобрена после рецензирования 15.10.2022

Принята в печать 19.10.2022

Received September, 12th 2022

Approved after reviewing October, 15th 2022

Accepted for publication October, 19th 2022

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.TX.1>

УДК 611.018.1:612.419:004

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ СИНГЕННОГО ДОНОРА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

А.А. Дмитрива, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, М.Ю. Дроков, Е.Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

Резюме. Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от сингенного донора – это вид трансплантации, при которой донором стволовых клеток является генетически идентичный (монозиготный) близнец реципиента. При этом виде трансплантации нет такого иммунологического конфликта, как реакция «трансплантат против хозяина», но в то же время нет и положительного эффекта – реакции «трансплантат против лейкемии». **Цель:** оценить показатели общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, частоты развития рецидива, вероятность летальности, связанной с трансплантацией, после трансплантации от сингенного донора. **Методы.** В отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с января 1988 года по декабрь 2018 года было выполнено 654 алло-ТГСК, из них от сингенного донора – 17 пациентам (2,5 %). Нами был проведён «парный» анализ с пациентами после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. В группу 1 были отобраны пациенты после алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора ($n = 28$), в группу 2 были включены пациенты после трансплантации от сингенного донора ($n = 14$). Пациенты с диагнозом «апластическая анемия» ($n = 3$) были исключены из «парного» анализа. **Результаты.** У пациентов в группе после трансплантации от сингенного донора не отмечалось развитие реакции «трансплантат против хозяина». В 50,0 % случаев ($n = 7$) развился рецидив основного заболевания. В 35,7 % случаев ($n = 5$) была констатирована смерть, из них у 4 пациентов – вследствие рецидива заболевания, у одного – по причине несостоятельности трансплантата. В группе родственных алло-ТГСК у 4 пациентов смерть наступила вследствие развития рецидива, у 1 – из-за отторжения, у 5 пациентов – из-за летальности, связанной с ТГСК. Частота развития рецидивов у пациентов в группе сингенных ТГСК была выше и составила 18,4 % против 54,2 % ($p = 0,047$) для трансплантации от родственного HLA-идентичного донора и сингенного донора соответственно. Общая и бессобытийная выживаемость у пациентов после выполнения трансплантации от сингенного донора сопоставимы с показателями у пациентов после алло-ТГСК от HLA-идентичного. **Заключение.** Выполнение трансплантации от сингенного донора является оправданным при отсутствии иного родственного или неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток. Использование миелоаблативных режимов кондиционирования, периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата или больших доз миелокарицитов в случае использования костного мозга улучшит посттрансплантационные показатели у пациентов после ТГСК от сингенного донора.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация гемопоэтических клеток от сингенного донора, иммуносупрессивная терапия, монозиготные близнецы, реакция «трансплантат против лейкоза».

Для цитирования: Дмитрива А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Отдалённые результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от сингенного донора у пациентов с заболеваниями системы крови. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):94-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.TX.1>



THE LATE OUTCOMES OF SYNGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH BLOOD DISORDERS

A.A. Dmitrova, L.A. Kuz'mina, V.A. Vasil'eva, M.Yu. Drovkov, E.N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow

Abstract. Introduction. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation is a type of allogeneic stem cell transplantation when the donor of stem cells is a genetically identical (monozygotic) twin of the recipient. After this type of transplantation, there is no immunological conflict as the graft versus host disease, but at the same time, there is no positive effect of the graft-versus-leukemia effect. **Aim:** to assess the overall survival, event-free survival, probability of relapse, and transplant-related mortality rates associated with syngeneic stem cell transplantation. **Patients and methods.** In the National Research Center for Hematology from January 1988 to December 2018 we performed 654 allo-HSCT: 17 (2.5%) of them from a syngeneic donor. We performed a «paired analysis» with patients after allo-HSCT from a HLA-identical sibling donor. We included patients after allo-HSCT from an HLA-identical related donor ($n = 28$) in Group 1 and patients after syngeneic stem cell transplantation in group 2 ($n = 14$). Patients with aplastic anemia ($n = 3$) were excluded from the «paired analysis». **Results.** Patients after syngeneic stem cell transplantation did not develop a graft-versus-host disease. The relapse developed in 50% of cases ($n = 7$). Five patients (35.7%) died: 4 of them due to the relapse of the disease, and 1 – due to the graft failure. The relapse probability in patients after syngeneic HSCT was higher and amounted to 18.4% versus 54.2% ($p = 0.047$) for allo-HSCT from HLA-identical sibling donor and a syngeneic donor, respectively. Overall and event-free survival in patients after syngeneic HSCT is comparable to those in patients after allo-HSCT from an HLA-identical sibling donor. **Conclusion.** Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation is justified in the absence of another related or unrelated donor of hematopoietic stem cells. The use of myeloablative conditioning regimens, peripheral blood stem cells as a source of stem cells, or high doses of nucleated cells/kg in the case of using bone marrow will improve post-transplant parameters in patients after syngeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, syngeneic stem cell transplantation, immunosuppressive therapy, monozygotic twins, graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia effect.

Cite as: Dmitrova A.A., Kuz'mina L.A., Vasil'eva V.A., Drovkov M.Yu., Parovichnikova E.N. The late outcomes of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with blood disorders. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):94-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.TX.1>

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является общепринятой терапией выбора для лечения различных заболеваний системы крови [1]. ТГСК показана при многих гемобластозах, и эти показания зависят от множества факторов, таких как тип заболевания, стадия и ответ на предыдущее лечение. С помощью ТГСК также можно эффективно лечить многие злокачественные заболевания, например, такие как апластическая анемия, серповидно-клеточная анемия, талассемия и др., и в последнее время некоторые аутоиммунные заболевания. У детей треть трансплантаций выполняется по редким показаниям, например, по поводу тяжелых комбинированных иммунодефицитов [2].

Применение различных иммуномагнитных методов манипуляций с трансплантатом (Т-клеточная деплеция, селекция CD34+ клеток, аферез лимфоцитов донора и т.д.), изучение особенностей реконституции иммунитета после ТГСК, контроль химеризма и минимальной остаточной болезни после ТГСК, накопление опыта ведения пациентов после

алло-ТГСК позволяют планировать ТГСК уже на этапе установления диагноза основного заболевания [3–6].

Условно выделяют два вида ТГСК: аутологичная и аллогенная.

При выполнении аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) пациентам предлагается химиотерапия в высоких дозах, чтобы уничтожить или уменьшить количество опухолевой популяции, ввести костный мозг в аплазию с помощью этой агрессивной терапии. В этом случае реинфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) предназначена для лечения длительной гипоплазии, вызванной химиотерапией, а не для лечения самого заболевания [7].

В случае выполнения ТГСК от аллогенного донора (алло-ТГСК) первично проводится высокодозная химиотерапия, направленная на эрадикацию опухолевого клона при злокачественных новообразованиях или подавление «дефектного» кроветворения, и затем перенос гемопоэтических стволовых клеток от здорового донора к иммуносупрессивному хозяину с целью репопуляции хозяина

кроветворной системой донора, и тем самым восстановления функционального иммунитета [8, 9].

В отдельную группу выделяют ТГСК от сингенного донора. ТГСК от сингенного донора – это вид трансплантации, при которой донором является монозиготный близнец реципиента, генетически идентичный пациенту. При этом типе ТГСК нет такого иммунологического конфликта, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), но в то же время нет и положительного эффекта – реакции «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ) [10].

Принципиально важным фактором при обсуждении вопроса о возможной ТГСК является наличие донора гемопоэтических стволовых клеток. В трети случаев в качестве донора гемопоэтических стволовых клеток выступают сиблинги (HLA-идентичные), соответственно примерно 2/3 пациентов не имеют родственных доноров. Вероятность нахождения неродственного донора в международных регистрах доноров на сегодняшний день составляет от 16 до 75 % [6]. Совершенствование трансплантационных технологий (применение АТГ, посттрансплантационного циклофосфида, альфа/бета Т-клеточной деплеции) привело к улучшению результатов трансплантаций и, соответственно, увеличению числа ТГСК от гаплоидентичных родственных доноров [11]. Крайне редким типом доноров для проведения ТГСК являются монозиготные близнецы – сингенные доноры. По данным Passweg J. с соавторами на 2012 год в 661 трансплантационном центре было выполнено 15351 алло-ТГСК, из них всего 46 (0,3 %) от сингенных близнецов [12].

Особенности выполнения ТГСК от сингенного донора

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток от сингенного донора – это вид ТГСК, имеющий ряд значимых преимуществ. В первую очередь, донор и реципиент, являясь однойцевыми (или монозиготными) близнецами, имеют идентичный генотип и, соответственно, одинаковый набор HLA-антигенов. Это не требует времени для поиска неродственного донора и позволяет выполнить ТГСК в более ранние сроки.

Очевидным преимуществом является редкое развитие отторжения или первичного неприживления трансплантата после выполнения ТГСК от сингенного донора. По данным Fouillard L. медиана

восстановления показателей лейкоцитов после использования гемопоэтических стволовых клеток крови составляла 12 дней (8–42 дня), при использовании костного мозга – 15 дней (10–51 день) [13].

Предположительно, что результаты ТГСК от сингенного донора сравнимы с аутологичными ТГСК. Однако применение миелоаблативного режима кондиционирования перед выполнением ТГСК от сингенного донора позволяет достичь длительной ремиссии, уменьшения числа посттрансплантационных событий [14].

Ввиду генетической идентичности донора и реципиента после выполнения ТГСК отсутствует необходимость проведения иммуносупрессивной терапии. Это, в свою очередь, позволяет уменьшить суммарную токсичность препаратов, частоту развития побочных явлений после ТГСК.

Принимая во внимание генетическую идентичность донора и реципиента, принято считать, что после ТГСК от сингенного донора риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) минимален. Однако в литературе имеются описания нескольких клинических случаев развития РТПХ после сингенной ТГСК.

Цель работы

В настоящей работе мы представляем 30-летний опыт выполнения ТГСК от сингенного донора в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Мы провели «парный» анализ и проанализировали показатели общей выживаемости, безобъёмной выживаемости, частоты развития рецидива, вероятность летальности, связанной с трансплантацией, после трансплантации от сингенного донора. На основании полученных результатов мы сформулировали аргументы, когда алло-ТГСК от сингенного донора целесообразна.

Материалы и методы

В отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с января 1988 года по декабрь 2018 года было выполнено 654 ТГСК, из них от сингенного донора – 17 пациентам (2,75 %). У 2 (14,3 %) пациентов был острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – у 4 (28,6 %), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – у 6 (42,9 %), диффузная В-круп-

ноклеточная лимфома (ДБКЛ) – у 1 (7,1 %), миелодиспластический синдром (МДС) – у 1 (7,1 %) пациента. Трём пациентам с диагнозом апластическая анемия также была выполнена ТГСК от сингенного донора, однако в исследование мы включали пациентов с гемобластомами – 14 (100 %) случаев. Медиана возраста этих пациентов составила 24 года (15–39). В полной ремиссии (ПР) трансплантацию выполняли 8 (57,1 %) пациентам, вне полной ремиссии (фаза акселерации, хроническая фаза при ХМЛ) – 6 (42,9 %) пациентам. Использовали миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК) (табл. 1). Иммуносупрессивную терапию не проводили, учитывая монозиготность близнецов. Монозиготность устанавливали по совпадению STR-профилей, полученных методом ПЦР с использованием набора праймеров к 19 STR-локусам COrDIS Plus (Гордиз, Москва) с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе ABI 3130 (ThermoFisher Scientific, USA).

Нами был проведён анализ общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, частоты развития рецидива после ТГСК от сингенного донора, вероятность летальности, связанной с ТГСК, а также проведён «парный» анализ с пациентами после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Для проведения «парного анализа» были отобраны две группы пациентов. В группу 1 были

отобраны пациенты после алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора (n = 28), в группу 2 были включены пациенты после ТГСК от сингенного донора (n = 14). Пациенты с диагнозом апластическая анемия были исключены из «парного» анализа. В группу 1 пациентов отбирали исходя из наличия у них схожих клинических характеристик.

Для анализа общей и бессобытийной выживаемости (период от дня ТГСК до любого события – рецидив/смерть) использовали метод Каплана – Мейера с лог-ранк тестом. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Вероятность развития рецидива – время от даты трансплантации до момента развития рецидива. Вероятность летальности, связанной с трансплантацией, – время от даты трансплантации до смерти от причины, не связанной с рецидивом.

Результаты

Таким образом, в нашем исследовании 14 пациентов было включено в группу 1, 28 пациентов – в группу 2. В таблице 1 представлены характеристики пациентов сравниваемых групп.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, диагнозу, статусу заболевания, виду кондиционирования.

Нами были оценены посттрансплантационные события, которые представлены в таблице 2.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в группах «парного анализа»

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients in the groups of «paired analysis»

Параметры пациентов	Группа пациентов		P
	Аллогенная родственная ТГСК (n = 28)	Сингенная ТГСК (n = 14)	
ПОЛ			
Женщины	43,3 % (n = 12)	33,3 % (n = 5)	0,74
Мужчины	56,7 % (n = 16)	66,7 % (n = 9)	
ВОЗРАСТ			
Медиана, разброс	24 года (15-40)	24 года (15-39)	0,86
ДИАГНОЗ			
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	7,1 % (n = 2)	7,1 % (n = 1)	0,99
Миелодиспластический синдром	7,1 % (n = 2)	7,1 % (n = 1)	
Острый лимфобластный лейкоз	14,3 % (n = 4)	14,3 % (n = 2)	
Острый миелоидный лейкоз	28,6 % (n = 8)	28,6 % (n = 4)	
Хронический миелоидный лейкоз	42,9 % (n = 12)	42,9 % (n = 6)	
СТАТУС ЗАБОЛЕВАНИЯ			
Полная ремиссия	46,4 % (n = 13)	57,1 % (n = 8)	0,99
Вне полной ремиссии	53,6 % (n = 15)	42,9 % (n = 6)	
ВИД КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ			
Миелоаблативный режим кондиционирования	89,2 % (n = 25)	100,0 % (n = 14)	0,99
Режим кондиционирования пониженной интенсивности	10,8 % (n = 3)	–	

Таблица 2. Анализ посттрансплантационных событий у пациентов двух исследуемых групп
Table 2. Analysis of post-transplant events in patients of the two study groups

Посттрансплантационное событие	Группа пациентов		P
	Аллогенная родственная ТГСК (n = 28)	Сингенная ТГСК (n = 14)	
ОСТРАЯ РТПХ			
Да	10,7 % (n = 3)	0 % (n = 0)	0,2
Нет	89,3 % (n = 25)	100 % (n = 14)	
РЕЦИДИВ			
Да	14,3 % (n = 4)	50,0 % (n = 7)	0,07
Нет	85,7 % (n = 24)	50,0 % (n = 7)	
СМЕРТЬ			
Да	35,7 % (n = 10)	35,7 % (n = 5)	0,99
Нет	64,3 % (n = 18)	64,3 % (n = 9)	

В группе сингенных ТГСК данных за развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» не было получено ни у одного пациента. В группе ТГСК от HLA-идентичного донора РТПХ отмечалась у 3 (10,78 %) пациентов.

Анализируемые нами группы пациентов были сбалансированы по тем факторам, которые могли повлиять на развитие рецидива. В 50,0 % случаев (n = 7) после ТГСК от сингенного донора развился рецидив основного заболевания, в 50,0 % случаев (n = 7) сохранялась ремиссия заболевания. В 35,7 % случаев (n = 5) была констатирована смерть, из них у 4 пациентов вследствие рецидива заболевания, у одного пациента из-за непривития трансплантата (табл. 2). В группе аллогенных родственных ТГСК у 4 пациентов смерть наступила вследствие развития рецидива, у 1 – из-за отторжения, у 5 пациентов – из-за летальности, связанной с ТГСК (веноокклюзионная болезнь, инфекционные осложнения).

На рисунке 1 отражены результаты событийного анализа в зависимости от выполнения ТГСК от сингенного или аллогенного полностью совместимого родственного донора.

Вероятность развития рецидива у пациентов в группе сингенных ТГСК была значимо выше и составила 18,4 % против 54,2 % (p = 0,047) для трансплантации от родственного HLA-идентичного донора и сингенного донора соответственно (рис. 2).

Бессобытийная выживаемость пациентов в группе сингенных ТГСК сопоставима с группой родственных полностью совместимых ТГСК, что отображено на рисунке 3.

Летальность, связанная с трансплантацией (смерть от любой причины, кроме развития рецидива), у пациентов после трансплантации от родственного HLA-идентичного донора выше и составляет 23 % по сравнению с группой пациентов после сингенной ТГСК 0 % (p = 0,068), как показано на рисунке 4.

Обсуждение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в течение последних десятилетий стала планируемым этапом программной терапии многих заболеваний системы крови как опухолевой, так и неопухолевой природы. За последние десятилетия были достигнуты успехи, приведшие к снижению ранней смертности после трансплантации и продолжающемуся росту популяции выживших после алло-ТГСК. Одной из частых проблем этого стратегического подхода является поиск и выбор донора гемопоэтических стволовых клеток.

Как и в мире, количество выполненных ТГСК от сингенного донора в нашем центре крайне невелико – 2,3 %. В наше исследование включено малое число пациентов (n = 14), и для получения более адекватной оценки данных мы выполнили «парный анализ» с группой пациентов после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Нам удалось сформировать группы пациентов, сбалансированных по всем ключевым факторам риска, клиническим и демографическим характеристикам.

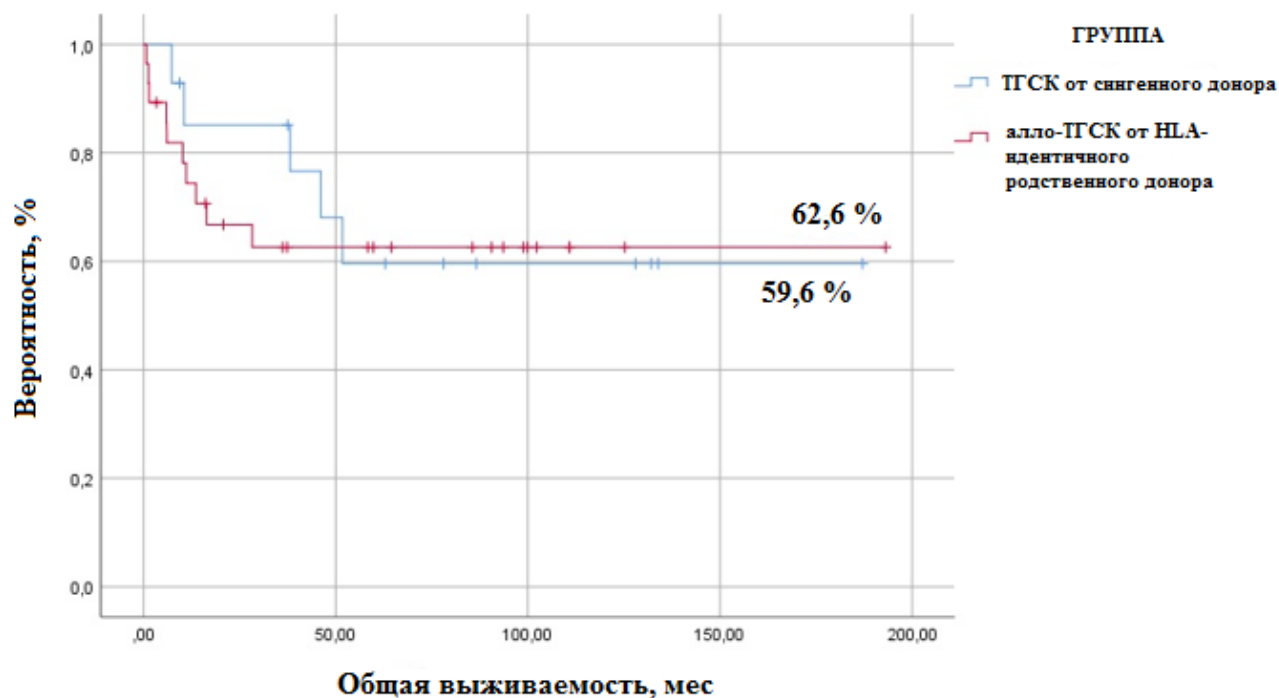


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора

Figure 1. Overall survival of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

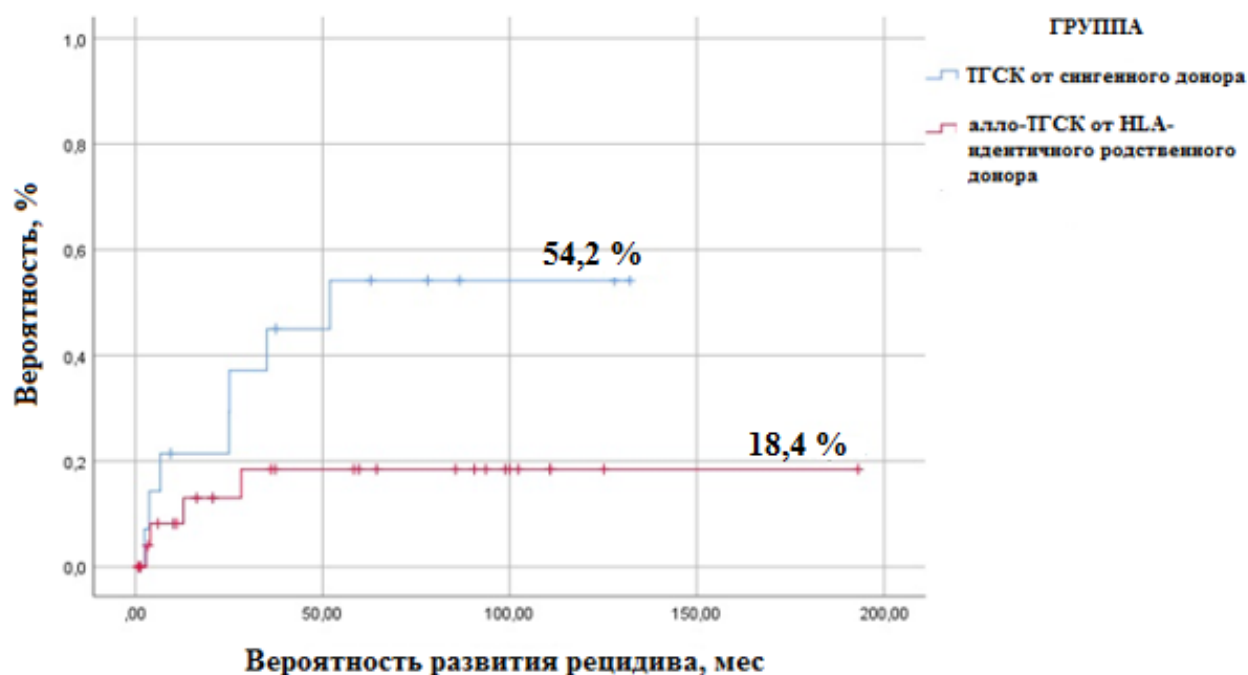


Рисунок 2. Вероятность развития рецидива после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора

Figure 2. Relapse probability of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

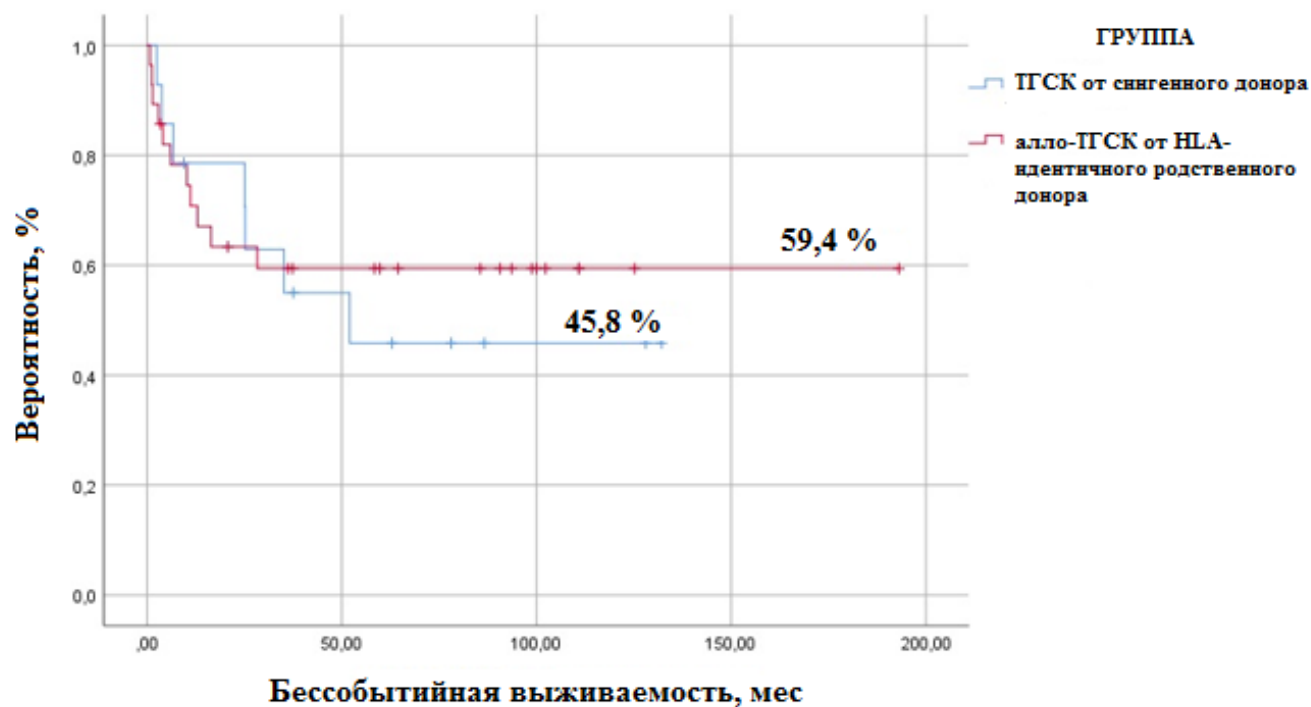


Рисунок 3. Бессобытийная выживаемость после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора
Figure 3. Event-free survival of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

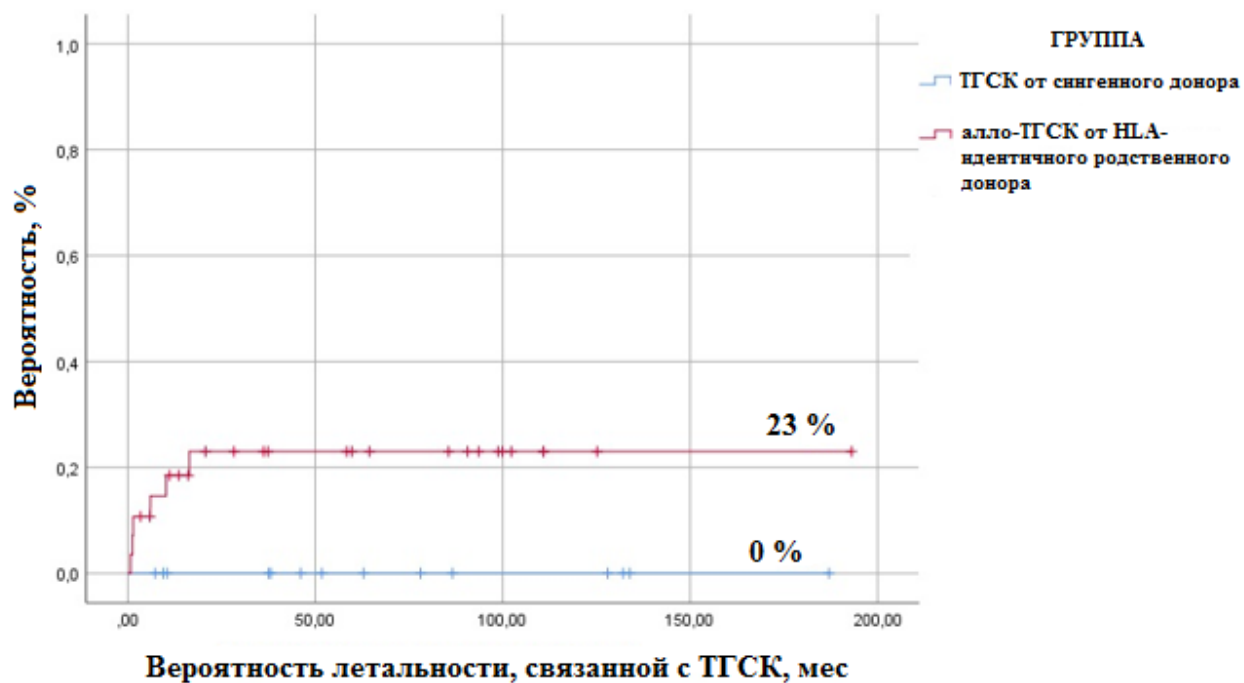


Рисунок 4. Вероятность летального исхода (смерти, связанной с процедурой ТГСК) у пациентов после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора
Figure 4. Transplant-related mortality of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

Развитие реакции «трансплантат против хозяина» после ТГСК от сингенного донора

В ходе анализа нам удалось показать, что частота развития РТПХ после сингенной ТГСК нулевая. Пациенты, получающие аутологичные или сингенные ГСК теоретически не должны иметь триггера для инициации РТПХ. Тем не менее, по данным литературы в мире описано много клинических сообщений о РТПХ после сингенной ТГСК.

Rappeport и соавт. впервые в 1979 году опубликовали работу, в которой описано развитие кожной формы РТПХ, а именно генерализованной пятнисто-папулёзной сыпи у трёх пациентов после сингенной ТГСК. Диагноз РТПХ был подтверждён гистологически. Все кожные проявления регрессировали у всех пациентов без лечения [15]. В 2003 г. американские авторы также описали развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» у двух пациентов после ТГСК от сингенного донора также с вовлечением кожи (макулопапулёзная сыпь), на фоне терапии глюкокортикостероидами был достигнут полный ответ по РТПХ [16].

В работе Fouillard L. с 1975 года по 2003 год ТГСК от сингенного донора была выполнена 162 пациентам, и в 19 (11,7 %) случаях описано развитие острой РТПХ. Из них по тяжести развития острая РТПХ I степени констатирована у 13 пациентов, II степени – у четырёх, и у двух пациентов – III–IV степени. В подавляющем числе случаев определялось поражение кожи, желудочно-кишечного тракта, печени. У шести пациентов диагноз острой РТПХ был подтверждён с помощью биопсии. У пяти из этих шести пациентов серологическим ($n = 3$) или молекулярно-биологическим ($n = 2$) методами было подтверждено, что они являются монозиготными близнецами со своими донорами [16]. В одном случае после проведения секвенирования переменных нуклеотидных tandemных повторов было выявлено, что близнецы были дизиготными. Учитывая, что ранее определение монозиготности близнецов включало в себя сопоставление антигенов/изоферментов лейкоцитов, групп крови и эритроцитов, нельзя исключить, что, возможно, дизиготная пара близнецов могла быть ошибочно классифицирована как монозиготная [17]. В 1990-х годах для подтверждения монозиготности стал широко применяться молекулярный метод (мульти-

плексная полимеразная цепная реакция) амплификации коротких tandemных повторов, использующийся и в настоящее время. Информационные полиморфизмы могут быть идентифицированы практически во всех парах близнецов. В связи с этим важным перед проведением ТГСК от сингенного донора является выполнение фрагментного анализа маркёров химеризма по локусам коротких tandemных повторов с целью определения монозиготности близнецов [18].

В центре Фреда Хатчинсона среди 119 выполненных ТГСК от сингенного донора у 21 пациента была гистологически верифицирована РТПХ. Авторами при проведении однофакторного анализа были выявлены факторы риска развития РТПХ при ТГСК от сингенного донора: старший возраст донора/реципиента, аллоиммунизация вследствие беременности донора/реципиента, применение бусульфана, мелфалана, тиотепы в схеме предтрансплантационного кондиционирования, определение HLA-A26 при генотипировании, применение ИЛ-2 в посттрансплантационном периоде, а также выполнение ТГСК более чем через год после установления диагноза [17].

Существует несколько гипотез, объясняющих развитие острой РТПХ при ТГСК от сингенного донора. Согласно одной из них, нельзя исключить, что причиной возникновения РТПХ является микрохимеризм, то есть наличие небольшой популяции клеток в организме человека, происходящих от генетически иного индивида. Например, клеточный обмен между матерью и плодом во время беременности приводит к длительной персистенции клеток эмбриона в организме матери и материнских клеток у её потомства (микрохимеризм матери). Клетки плода накапливаются в периферических тканях, циркулируют в периферической крови матери и играют роль плюрипотентных стволовых клеток, мигрирующих в очаги воспаления и оказывающих регенеративную функцию [19]. Таким образом, микрохимеризм, возникший вследствие прошлой беременности донора, может являться причиной развития РТПХ после ТГСК от сингенного донора [17]. Кроме того, существует наблюдение, показывающее, что мужская ДНК может определяться в продукте афереза от доноров женского пола, таким образом, фактором риска развития РТПХ может стать микрохимеризм вследствие трансфузии донорских фетальных клеток во время

ТГСК [20]. Также по некоторым данным гемотрансфузии необлучённых компонентов донорской крови также вызывают микрохимеризм в организме реципиента и приводят к развитию РТПХ. С другой стороны, реакция «трансплантат против хозяина» у пациентов после сингенной ТГСК, по-видимому, может быть опосредована аутореактивными лимфоцитами, направленными на главный комплекс гистосовместимости II класса [16, 21]. Таким образом, единого мнения специалистов по поводу триггера, запускающего РТПХ после сингенной ТГСК, на настоящий момент нет. Все описанные клинические проявления следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике сыпи или диареи во время приживления трансплантата после сингенной ТГСК.

Показатели общей, бессобытийной выживаемости после ТГСК от сингенного донора

В нашем «парном» анализе было показано, что общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора сопоставима и составляет 62,6 и 59,6 % соответственно. Barrett A. И соавт. в своём исследовании основным фактором, оказывающим влияние на общую выживаемость, считали общую клеточность трансплантата. Пятилетняя выживаемость без прогрессии у пациентов, которым была выполнена трансфузия большого количества клеток (более $3 \cdot 10^8/\text{кг}$ ядродержащих клеток) или малого количества (менее или равно $3,0 \cdot 10^8/\text{кг}$) миелокариоцитов, составила 53 и 37 % соответственно [15].

В нашей работе показано, что бессобытийная выживаемость у пациентов в группе сингенных ТГСК сопоставима с группой родственных полностью совместимых ТГСК.

Вероятность развития рецидива, безрецидивная выживаемость после ТГСК от сингенного донора

Во многих работах показано, что рецидив остаётся проблемой для большинства пациентов после ауто-ТГСК, и, значит, для пациентов после сингенной ТГСК [10].

Согласно выполненному нами «парному анализу», вероятность развития рецидива у пациентов в

группе сингенных ТГСК была значимо выше по сравнению с ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и составила 54,2 % против 18,4 % соответственно. Наши данные схожи с данными мировой литературы. По результатам «парного» анализа, проведённого Gale R.P., вероятность развития рецидива у пациентов в группе сингенных ТГСК также была выше (у пациентов с ОЛЛ вероятность развития рецидива была 36 % против 26 %, ОМЛ – 52 % против 16 %, ХМЛ – 40 % против 7 % после ТГСК от сингенного донора и с алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора соответственно [22]. Частота рецидивов после ТГСК от сингенного донора в исследовании Fouillard составила 49 ± 8 %. Более низкая частота рецидивов была связана с более высокой дозой ядерных клеток (более $3 \cdot 10^8/\text{кг}$ ядродержащих клеток) [13].

В исследовании Fouillard безрецидивная выживаемость пациентов после ТГСК от сингенного донора составила 43 ± 3 %, что сопоставимо с алло-ТГСК от родственного/неродственного донора [13]. Вероятно, схожие результаты ТГСК от сингенного донора и от родственного/неродственного донора связаны с тем, что более высокая частота развития рецидива «компенсировалась» более низкой летальностью, связанной с самой трансплантацией. Наиболее важным фактором в исследовании Fouillard, связанным с улучшением безрецидивной выживаемости, являлся факт достижения ремиссии заболевания после первого индукционного курса. Кроме того, такие факторы, как возраст реципиента (до 36 лет), а также клеточность трансплантата (количество ядродержащих клеток более $3 \cdot 10^8/\text{кг}$) ассоциировались с улучшением показателей безрецидивной выживаемости.

Вероятность летальности, связанной с трансплантацией, после ТГСК от сингенного донора

Проведённый нами анализ показывает, что вероятность летальности, ассоциированной с трансплантацией, у пациентов после трансплантации от родственного HLA-идентичного донора выше и составляет 23 % по сравнению с группой пациентов после сингенной ТГСК ($p = 0,068$).

По данным Gale R.P. и соавт. у пациентов после ТГСК от сингенного донора также отмечалась низкая летальность, связанная с трансплантацией [5].

В наблюдении европейской группы по трансплантации костного мозга по выполнению сингенной ТГСК у детей с диагнозом апластическая анемия в 2013 году опубликованы данные, согласно которым среди 88 пациентов, получивших ГСК от сингенного донора, произошло семь смертей: 5 из-за летальности, связанной с трансплантацией (3 – после трансплантации с кондиционированием, 2 – после трансплантации без информации о кондиционировании), и 2 по неизвестным причинам. Причинами летальности, связанной с трансплантацией, были: кровотечение ($n = 1$), инфекция ($n = 2$), сердечная токсичность ($n = 1$) и развитие вторичного миелодиспластического синдрома ($n = 1$) [23].

Таким образом, на основании проведённого «парного» анализа, анализа литературы, можно выделить наиболее важные особенности выполнения сингенной ТГСК, а именно высокий риск развития рецидива основного заболевания и низкая летальность, ассоциированная с процедурой ТГСК.

Клиническое наблюдение

Мы приводим клиническое наблюдение выполнения ТГСК от сингенного донора у пациентки с хроническим миелоидным лейкозом, у которой в течение 22 лет после сингенной ТГСК сохраняется ремиссия заболевания.

Пациентке А., в 1994 г. в возрасте 10 лет был установлен диагноз хронического миелолейкоза (хроническая фаза). Первые препараты ингибиторов тирозинкиназ появились в конце 1990-х гг., в связи с чем в течение трёх лет после установления диагноза пациентке проводили терапию гидроксимочевинной, интерфероном альфа-2бета, на этом фоне сохранялась хроническая фаза заболевания. В 13 лет, в связи с длительной терапией препаратами интерферона, было отмечено прекращение роста пациентки, в то время как у однойцового близнеца продолжилось развитие соответственно возрастным нормам и показателям. В 1997 г. пациентка была госпитализирована в наш центр, где ей была выполнена ТГСК от сингенного донора после миелоаблативного режима кондиционирования (бусульфан/циклофосфамид). В качестве источника трансплантата использовали костный мозг (суммарно перелито $4,6 \cdot 10^8$ /кг ядродержащих клеток). Иммуносупрессивную терапию не проводили. В посттрансплантационном периоде отмеча-

лись инфекционные осложнения (пневмония, мукозит 2–3 степени, герпесвирусная инфекция). Восстановление показателей произошло в контрольные сроки на +26 день после ТГСК. По данным обследований в течение 10 лет после алло-ТГСК сохранялась клиничко-гематологическая, цитогенетическая ремиссия заболевания. Признаков РТПХ не отмечалось.

За время наблюдения у пациентки через 10,5 и 13,5 лет при молекулярном исследовании методом полимеразной цепной реакции в реальном времени была выявлена слабая экспрессия гена bcr-abl, которая не была подтверждена цитогенетически, а при повторных ПЦР исследованиях экспрессия не определялась. Таким образом, в настоящее время у пациентки сохраняется клиничко-гематологическая, цитогенетическая и молекулярная ремиссия заболевания. Из фенотипических особенностей обращает на себя внимание низкий рост, свойственный подростковому возрасту, что связано с длительной терапией препаратами интерферона, а также применением миелоаблативного режима кондиционирования.

Заключение

Возможность выполнения сингенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является редкой, и по настоящее время у клиницистов существуют опасения по поводу отсутствия эффекта реакция «трансплантат против лейкемии» после сингенной ТГСК, что ассоциировано с высоким риском развития рецидива заболевания.

Высокая частота развития рецидива после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от сингенного донора не улучшает показатели посттрансплантационных событий. Вероятно, использование миелоаблативных режимов кондиционирования, периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата, больших доз миелокариоцитов в случае использования костного мозга улучшит посттрансплантационные показатели у пациентов после ТГСК от сингенного донора.

Выполнение сингенной ТГСК предлагает редкую возможность лечения с минимальной смертностью, связанной с трансплантацией, и является оправданным при отсутствии иного родственного или неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток.

Литература/References

- 1 Barriga F., Ramírez P., Wietstruck A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. *Biol Res.* 2012;45(3):307–316. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602012000300012>
- 2 Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–1056. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>
- 3 Румянцев А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. 912 с. [Rumyantsev A.G. Hematopoietic stem cell transplantation in children. Moscow: Medical Information Agency, 2003. 912 p. (In Russ)].
- 4 Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Паровичникова Е.Н. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. *Онкогематология.* 2006;1(1-2):70–85. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Parovichnikova E.N. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult patients with acute leukemia. *Oncohematology.* 2006;1(1-2):70–85. (In Russ)].
- 5 Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив.* 2007;7:30. [Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20 years of experience). *Therapeutic Archives.* 2007;7:30. (In Russ)].
- 6 Gragert L., Eapen M., Williams E., et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *N Engl J Med.* 2014;371(4):339–348. <https://doi.org/10.1056/NEJMSa1311707>
- 7 Giral S., Costa L., Schriber J. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:295–308. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.013>
- 8 Hatzimichael E., Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications. Stem Cells Cloning.* 2010;3:105–117. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S6815>
- 9 Nash R.A. Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: Conventional conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:S77–80. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703949>
- 10 Mackall C., Fry T., Gress R. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):457–462. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>
- 11 Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):811–817. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>
- 12 Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744–750. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.55>
- 13 Fouillard L., Labopin M., Gratwohl A. et al. Results of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia : risk factors for out-comes of adults transplanted in first complete remission. 2008;93(6):834–841. <https://doi.org/10.3324/haematol.11277>
- 14 Koreth J., Biernacki M., Aldridge J. et al. Syngeneic Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Associated with High Rates of Engraftment Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(3):421–428. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.09.013>
- 15 Barrett A.J., Ringde O., Zhang M. et al. Effect of nucleated marrow cell dose on relapse and survival in identical twin bone marrow transplants for leukemia. 2000;95(11):3323–3327.
- 16 Latif T., Pohlman B., Kalaycio M. et al. Case report Syngeneic graft-versus-host disease : a report of two cases and literature review. 2003;(September 2002):535–539. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704171>
- 17 Adams K.M., Holmberg L.A., Leisenring W. et al. Risk factors for syngeneic graft-versus-host disease after adult hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2004;104:1894–1897. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0508>
- 18 Liu G., Bai H., Yan Z., et al. Differential expression of proteins in monozygotic twins with discordance of infantile esotropic phenotypes. *Mol Vis.* 2011;17:1618–1623.
- 19 Kara R.J., Bolli P., Karakikes I. et al. myocardium and undergo cardiac Fetal cells traffic to injured maternaldifferentiation. *Circ Res.* 2012;110(1):82–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.249037>
- 20 Adams K.M., Lambert N.C., Heimfeld S. et al. Male DNA in female donor apheresis and CD34-enriched products. *Blood.* 2003;102(10):3845–3847. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1570>
- 21 Rapoport J., Reinherz E., Mihm M. et al. Acute graft-versus-host disease in recipients of bone marrow transplants from identical twin donors. *Lancet.* 1979;314(8145):717–720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90644-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90644-5)
- 22 Gale R.P., Horowitz M.M., Ash R.C., et al. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med.* 1994;120(8):646–652.
- 23 Gerull S., Stern M., Apperley J. et al. Syngeneic transplantation in aplastic anemia: Pre-transplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment: An observational study on behalf of the severe aplastic anemia and pediatric diseases working parties of the European Group for blood and Marrow transplantation. *Haematologica.* 2013;98(11):1804–1809. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091074>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

- Дмитрова Анна Александровна** врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: dr.admitrova@gmail.com
ORCID 0000-0002-2198-4331
Вклад в статью 20 % – анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна
- Кузьмина Лариса Анатольевна** врач-гематолог, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID 0000-0001-6201-6276
Вклад в статью 20 % – окончательное утверждение для публикации рукописи, обоснование рукописи
- Васильева Вера Алексеевна** врач-гематолог, кандидат медицинских наук, заведующий отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID 0000-0003-0904-7385
Вклад в статью 20 % – окончательное утверждение для публикации рукописи, обоснование рукописи, разработка концепции и дизайна
- Дроков Михаил Юрьевич** врач-гематолог, кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID 0000-0001-9431-8316
Вклад в статью 20 % – анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна
- Паровичникова Елена Николаевна** врач-гематолог, доктор медицинских наук, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: elenap@blood.ru
ORCID 0000-0001-6177-3566
Вклад в статью 20 % – проверка критически важного интеллектуального содержания

ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ

DENTAL HEALTH

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.DENT.1>

УДК 616.314-089.23-76(075.8)

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ АДГЕЗИВНЫХ ШИНИРУЮЩИХ КОНСТРУКЦИЙ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ РАЗЛИЧНЫЕ ПО ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ ЛЕНТЫ ДЛЯ АРМИРОВАНИЯ

В.С. Старовойтова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Беларусь

Резюме. Актуальность. Несмотря на активный интерес к исследованию физических и химических характеристик армирующих лент, особенностей химического соединения композиционного материала и армирующего компонента шины, физических показателей прочности их соединения, оптимальной толщины композиционного материала для покрытия армирующей ленты, эти вопросы остаются не до конца изученными и требуют дальнейшей работы в данном направлении с целью оптимизации этапов шинирования подвижных зубов при различных клинических ситуациях и нозологических формах заболеваний. *Цель исследования* – изучить микроскопическое строение шинирующих конструкций, содержащих в своей структуре ленты для армирования на основе органической и неорганической матриц. *Материал и методы исследования:* 10 групп по 10 образцов шинирующих конструкций, с различными по химическому составу армирующими лентами, 8 из которых выполнены с использованием лент на основе неорганической матрицы, 2 – на основе органической. *Результаты исследования.* Микроскопическое исследование образцов шинирующих конструкций показало хорошую интеграцию полимерной матрицы композита в структуру лент у образцов с использованием лент на основе неорганической матрицы. Расслоение периферического слоя не было выявлено, поры в толще шины отсутствовали либо были единичными, что может быть обусловлено силанизацией стекловолокон, инкорпорированных в термопластичный полимер и светоотверждаемую композитную матрицу. *Выводы.* Шинирующие ленты на неорганической основе с параллельно расположенными стекловолокнами, импрегнированные смолой в заводских условиях, показали преимущество по сравнению с ткаными и плетёными лентами и лентами без импрегнации.

Ключевые слова: шинирующая конструкция, микроскопическое исследование, стекловолокно, полиэтилен.

Для цитирования: Старовойтова В.С. Исследование микроскопического строения адгезивных шинирующих конструкций, содержащих в своей структуре различные по химической природе ленты для армирования. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):106-116. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.DENT.1>

RESEARCH OF THE MICROSCOPIC STRUCTURE OF ADHESIVE SPLINTING CONSTRUCTIONS CONTAINING DIFFERENT CHEMICAL NATURE OF REINFORCING TAPES IN THEIR STRUCTURE

V.S. Starovoytova

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Belarus

Abstract. Relevance. The questions of research of physical and chemical characteristics of reinforcing tapes, peculiarities of chemical connection of composite material and reinforcing component of the splint, physical indicators of strength of their connection, optimal thickness of composite material for reinforcing tape covering remain not fully studied and require further work in this direction in order to optimize splinting stages of mobile teeth in various clinical situations and nosological forms of diseases. *The aim of the study* – to study the microscopic structure of splinting constructions containing in their structure reinforcement tapes based on organic and inorganic matrices. *Material and research methods.* 10 groups of 10 specimens of splinting construction, with different chemical composition of reinforcing tapes, 8 of which were made using tapes based on inorganic matrix, 2 – based on organic. *Results of the study.* Microscopic examination of the splinting samples showed good integration of the composite polymer matrix into the structure of the tapes in the samples using inorganic matrix-based tapes. Peripheral layer delamination was not detected, pores in the splint thickness were absent or were single, which may be due to silanization of glass fibers incorporated into the thermoplastic polymer and light-curing composite matrix. *Conclusion.* Resin-impregnated inorganic parallel fiberglass tapes impregnated in the factory showed an advantage compared to woven and braided tapes and unimpregnated tapes.



Key words: splinting construction, microscopic examination, fiberglass, polyethylene.

Cite as: Starovoytova V.S. Research of the microscopic structure of adhesive splinting constructions containing different chemical nature of reinforcing tapes in their structure. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):106-116. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.DENT.1>

Введение

Армирующее волокно представляет собой материал, обладающий устойчивостью к растяжению и изгибающему усилию. Его использование определяет жёсткость и прочность готовой конструкции. Композиционный материал, в свою очередь, обладает устойчивостью к нагрузкам на сжатие. В составе адгезивной шинирующей конструкции предотвращает воздействие на ленту влаги и механических повреждений [1].

Широкое применение в каждодневной практике врача-стоматолога нашли ленты на основе органической (полиэтилена) и неорганической матрицы.

Структура стекловолокна состоит из нитей или волокон диаметром около 7–9 мкм из стекла или его производных, которые благодаря сложной технологии производства в конечном итоге приобретают уникальные свойства, в значительной степени отличающиеся от свойств исходного материала. Среди этих свойств можно выделить следующие:

- высокая прочность, превосходящая прочность легированной стали;
- придание дополнительной прочности в составе других материалов, что позволяет использовать его в качестве армирующей основы;
- толерантность некоторых разновидностей стекловолокна к термически и химически агрессивным средам;
- способность сохранять исходную форму, устойчивость к износу и деформации [2].

Механические свойства адгезивной шинирующей конструкции, входящей в их состав волокон, определяют взаимодействие с полимерной матрицей композиционного материала, а геометрия и архитектура армирующих волокон, включая ориентацию и расположение, а также их объёмная доля, определяют прочностные свойства шины [3].

Непрерывные волокна в составе стекловолокна по своему расположению в пространстве являются однонаправленными или ориентированными в нескольких направлениях, т.е. плетёные или тканые. Области предпочтительного применения данных видов волокон отличаются. Непрерывные волокна обладают одинаковыми свойствами по па-

раллельным направлениям и применяются в областях с повышенным напряжением. В свою очередь переплетённые волокна обеспечивают одинаковый армирующий эффект в двух направлениях и применяются в том случае, если направление нагрузки неизвестно [4].

Вероятную эффективность выполненного шинирования определяет коэффициент Кренчеля, значения которого отображены на рисунке 1.

Согласно коэффициенту Кренчеля, эффективность армирования с использованием лент на основе однонаправленных волокон составляет 100 %, волокна расположенные взаимоперпендикулярно в составе ленты обеспечивают эффективность 50 и 25 % соответственно. Если фрагменты ориентированы беспорядочно, как в коротких волокнах, механические свойства одинаковы во всех направлениях и являются трёхмерно изотропными, эффективность армирования составляет 37,5 % [4].

При сравнительной оценке арматур органического и неорганического типа для использования при временном шинировании зубов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием клинических, рентгенологических и функциональных методов исследования было определено возможное влияние различных по химическому составу арматур на ткани пародонта.

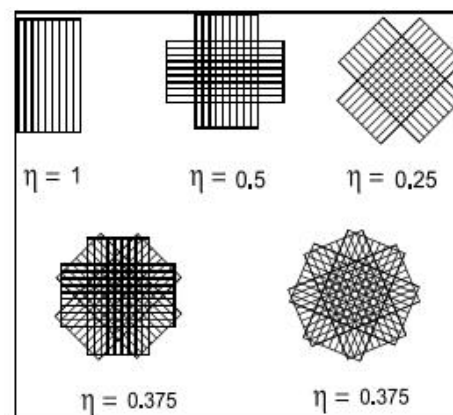


Рисунок 1. Коэффициент Кренчеля в оценке эффективности армирования при использовании лент с различной направленностью волокон

Figure 1. Krenchel coefficient in evaluating reinforcement efficiency when using tapes with different fiber orientation

На основе результатов исследования разработана и внедрена в практику арматура для временного шинирования зубов с органической матрицей на основе полиэтилентерефталата (лавсан) при комплексном лечении заболеваний пародонта [5].

Исследование прочностных характеристик адгезивно-волоконных материалов на основе органической и неорганической матриц позволило выявить факторы риска, снижающие эффективность клинического применения шинирующей конструкции в комплексном лечении хронических пародонтитов, и их биомеханические показатели. Изучение прочностных и пластических свойств двух различных по химическому составу материалов для шинирования – на основе органической (Ribbond) и неорганической (Everstick) матрицы, показало, что ленты для армирования шин на основе органической матрицы имеют более высокие показатели прочности и адгезии к композиционному материалу, входящему в состав шинирующей конструкции. Наряду с этим, показатели физических свойств материалов для шинирования на основе неорганической матрицы также достаточно высоки, что позволяет их применять в качестве армирующих компонентов для осуществления временного шинирования без препарирования твёрдых тканей зубов [6].

Изучение физико-механических, физико-химических, медико-биологических свойств углеродного композиционного волокна марки УКН-5000 с использованием метода биомеханического моделирования позволило выявить характер перераспределения функциональных нагрузок при использовании адгезивно-волоконной конструкции, в которой в качестве армирующего компонента выступало это углеродное композиционное волокно. Наблюдалось повышение эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом благодаря снижению подвижности иммобилизованных зубов, которые были включены в шину [7].

Изучение клинических, рентгенологических и функциональных данных выявило, что лента «Interlig» (ANGELUS, Бразилия) на основе неорганической матрицы в сочетании с наногибридным композиционным материалом позволяет создать наиболее прочные шинирующие конструкции и адгезивные мостовидные протезы, которые в ходе их эксплуатации показывают наименьшее число осложнений в течение 6 месяцев после проведённого шинирования [8, 9].

Интерес к исследованию физических и химических характеристик армирующих лент велик, однако вопросы химического соединения композиционного материала и армирующего компонента шины, физических показателей прочности их соединения, оптимальной толщины композиционного материала для покрытия армирующей ленты остаются не до конца изученными и требуют дальнейшей работы в этом направлении с целью оптимизации этапов шинирования подвижных зубов при различных клинических ситуациях и нозологических формах заболеваний.

Цель исследования: изучить микроскопическое строение шинирующих конструкций, содержащих в своей структуре ленты для армирования на основе органической и неорганической матриц.

Задачи исследования:

1. Изучение микроскопического строения изготовленных шинирующих конструкций с различными по химической природе лентами.
2. Определение характера расположения волокон на оптические свойства ленты.
3. Влияние импрегнации адгезивом лент в заводских условиях на степень интеграции композиционного материала в их структуру.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы шинирующих конструкций с различными по химическому составу армирующими лентами. Образцы были разделены на 10 групп по 10 шин в каждой. В 8-ми образцах в качестве армирующего компонента были использованы ленты на основе неорганической матрицы (стекловолокно):

- образцы № 1 – EverStick (GC, Япония), пропитаны смолой в заводских условиях;
- образцы № 2 – GrandTEC (VOCO, Германия), пропитаны смолой в заводских условиях;
- образцы № 3 – Армосплит (Владмива, Российская Федерация), не пропитаны смолой в заводских условиях;
- образцы № 4 – Фибер-Сплит (Polydentia, Швейцария), не пропитаны смолой в заводских условиях;
- образцы № 5 – Dentapreg Splint SFM (ADM Dentapreg, Чехия), пропитаны смолой в заводских условиях;

- образцы № 6 – RxSelf shaped chords (DENTAL LIFE SCIENCES, Польша), пропитаны смолой в заводских условиях;

- образцы № 7 – Interlig (ANGELUS, Бразилия), пропитаны смолой в заводских условиях;

- образцы № 8 – Jen-Fiber tape (Jendental, США), пропитаны смолой в заводских условиях.

Две ленты на органической основе (полиэтилен):

- образцы № 9 – Ribbond (Ribbond Ink, США), не пропитаны смолой в заводских условиях;

- образцы № 10 – Construct (Kerr, США), пропитаны смолой в заводских условиях.

Шинирующие конструкции изготовили на фантомной модели зубного ряда с предварительной обработкой препарированных искусственных зубов изолирующим лаком как показано на рисунке 2.

На язычной поверхности фронтальных зубов 3.3–4.3 препарировали борозду, после нанесли изолирующий лак и с помощью полоски фольги измеряли длину армирующей ленты (рис. 2, а, b). Затем борозду покрывали текучим композиционным

материалом и укладывали в нее армирующую ленту (на ленты, не пропитанные адгезивом в заводских условиях, наносили адгезив), начиная с крайнего, входящего в шину зуба, затем продолжали шинирование остальных искусственных зубов, фотополимеризовали, покрывали композитом обычной плотности и осуществляли финишную фотополимеризацию (рис. 2, с, d). Изготовленную таким образом шину извлекали из модели, делили на фрагменты и фиксировали в эпоксидной смоле, после отверждения которой изготавливали продольные шлифы шинирующих конструкций с разными армирующими лентами. Все образцы были разделены на 10 групп по 10 шинирующих конструкций в каждой. Изучение структуры образцов проводили на световом микроскопе «MeF-3» фирмы «Reichert» (Австрия) в составе металлографического комплекса «Autoscan» при увеличении $\times 50$; $\times 200$; $\times 500$ и $\times 1000$ раз в лаборатории металлофизики испытательного центра ГНУ «Институт порошковой металлургии имени академика О.В. Романа» ИПМ НАН Беларуси.



Рисунок 2. Этапы изготовления образцов шинирующих конструкций: а) борозда на язычной поверхности искусственных зубов; б) с помощью полоски фольги отмерена длина армирующей ленты; в) отмеренный отрезок армирующей ленты адаптирован на модели; д) покрытие ленты композитом обычной плотности

Figure 2. Stages of fabrication of splinting specimens: а) furrow on the lingual surface of artificial teeth; б) using a foil strip, the length of the reinforcing tape is measured; в) the measured section of reinforcing tape is adapted to the model; д) coating of the tape with composite of normal density

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты микроскопического исследования структуры образцов № 1 шинирующей конструкции с армирующей лентой EverStick (GC, Япония), приведённые на рисунке 3, при увеличении $\times 50$ показали однородную непрерывную структуру ленты без пор и пустот (рис. 3, а).

При увеличении $\times 200$ лента также имеет однородную на всем протяжении структуру, состоящую из однонаправленных стекловолокон, распределённых с высокой плотностью на единицу объёма (рис. 3, б). Увеличение $\times 500$ и $\times 1000$ позволило определить равномерный характер распределения волокон в матрице, пустоты и поры отсутствовали (рис. 3, с, d). Контрастность образца выше таковой композиционного материала. Непрерывная граница «лента-композит» прослеживалась на всём протяжении без изменения характера распределения и толщины. Отмечали полную интеграцию полимерной матрицы, обволакивающей волокна ленты, в композиционный материал.

Микроскопическое исследование образцов № 2 шинирующей конструкции с армирующей лентой GrandTEC (VOCO, Германия), рисунок 4, при увеличении $\times 50$ выявило последовательность из параллельно ориентированных срезов волокон игольчатой формы с высокой плотностью размещения в единице объёма ленты. Отметим образование «единого блока» ленты с композиционным материалом, со слабо отличающейся по оптическим свойствам границей перехода сред и равномерной интеграцией композита между волокнами (рис. 4, а).

На продольных шлифах при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ определили чётко контурированные цилиндрические структуры, расположенные параллельно, с одинаковой оптической плотностью, схожей по светопроводимости с композиционным материалом, поры отсутствовали (рис. 4, б, с).

Микроскопическое исследование образцов № 3 с шинирующей лентой Армосплит (Владивосток, Российская Федерация), рисунок 5, при увеличении $\times 200$ показало, что лента имеет выраженный характер плетения (рис. 5, а).

На продольном шлифе при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ (рис. 5, б, с) определяется однородная по строению центральная часть, состоящая из параллельно идущих стекловолокон, в свою очередь периферическая часть состоит из многоугольной формы, одинаковых по размеру и расположению

фрагментов волокон, которые по направлению отличались от элементов центральной структуры. Поверхностные волокна не были полностью интегрированы в полимер. Выраженная граница «лента-композит» не определялась вследствие расслоения волокон периферического слоя, выявлены отдельные поры.

Микроскопическое исследование образцов № 4 с армирующей лентой Фибер-Сплит (Polydentia, Швейцария), рисунок 6, при увеличении $\times 50$ выявило различный характер срезов волокон, отражающий тип плетения (рис. 6, а).

Структура ленты в различных участках прерывалась, что объясняется продольным срезом шлифа. Увеличение $\times 200$ и $\times 500$ позволило определить чередование горизонтально срезанных фрагментов волокон с однонаправленно расположенными эллипсоподобными волокнами однородными по своему строению (рис. 6, б, с). По обе стороны от центральной части ленты выявили срезы волокон округлой формы, которые располагались прерывисто на разном уровне с низкой плотностью. Определили неравномерную на всём протяжении, нечёткую границу «лента-композит», которая расслаивалась в некоторых местах. Композит полностью проник в межволоконное пространство шинирующей ленты, выявлены отдельные поры.

Микроскопическое исследование образцов № 5 с армирующей лентой Dentapreg Splint SFM (ADM Dentapreg, Чехия), рисунок 7, при увеличении $\times 50$ выявило поры и пустоты, показанные стрелками на рисунке 7, а.

Увеличение $\times 200$ показало разнонаправленный характер срезов волокон, который обусловлен типом плетения (рис. 7, б). На продольном шлифе при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ выявили структурированные фрагменты одинаковой формы, которые отличались между собой по интенсивности окрашивания из-за разного направления волокон (рис. 7, с, d). Визуализировалась четкая граница «лента-композит», композит равномерно импрегнировал волокна.

Микроскопическое исследование образцов № 6 шинирующей ленты RxSelf shaped chords (DENTAL LIFE SCIENCES, Польша), рисунок 8, при увеличении $\times 200$ показало, что структура ленты представлена последовательностью из одинаковой формы волокон с низкой плотностью размещения на единицу объёма, которые определяют характер плетения (рис. 8, а).

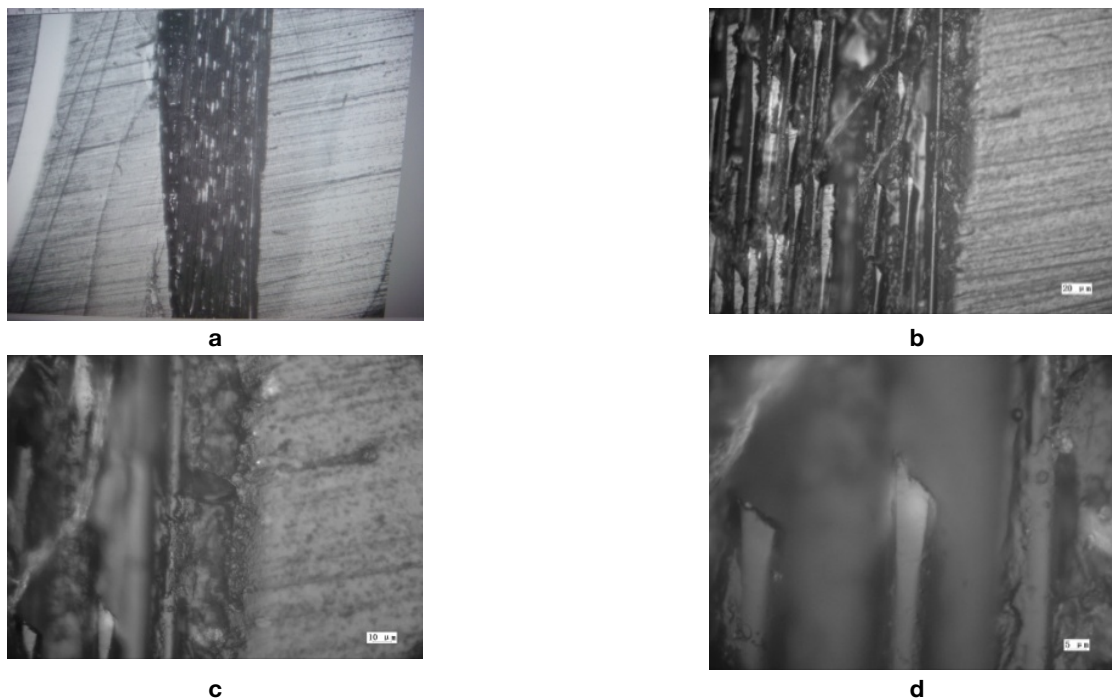


Рисунок 3. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой EverStick. Увеличение: а) $\times 50$; б) $\times 200$; в) $\times 500$; д) $\times 1000$

Figure 3. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with EverStick reinforcing tape. Magnification: а) $\times 50$; б) $\times 200$; в) $\times 500$; д) $\times 1000$

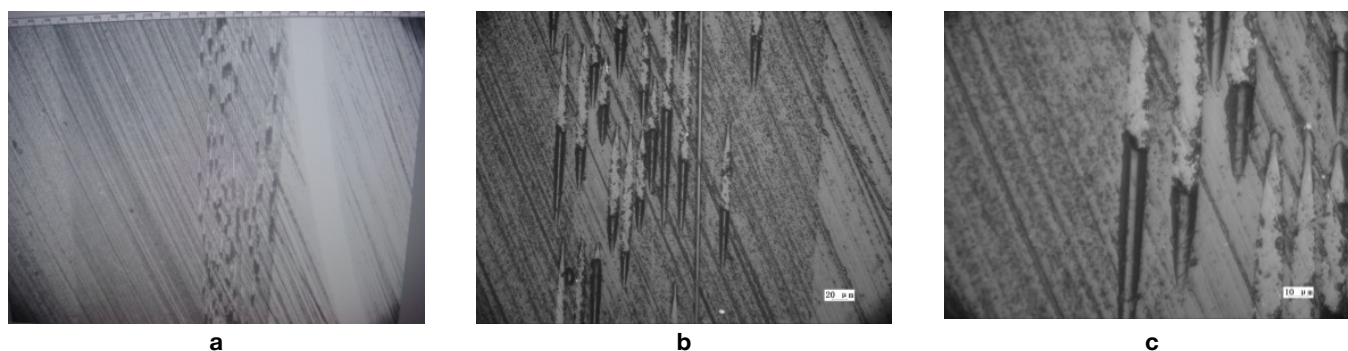


Рисунок 4. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой GrandTEC. Увеличение: а) $\times 50$, б) $\times 500$, в) $\times 1000$

Figure 4. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with GrandTEC reinforcing tape. Magnification: а) $\times 50$; б) $\times 500$; в) $\times 1000$

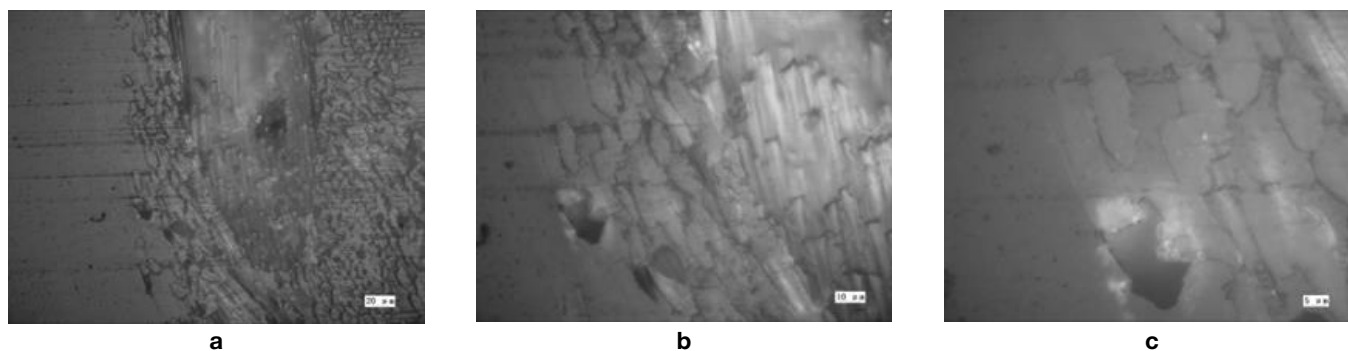


Рисунок 5. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Армосплит. Увеличение: а) $\times 200$, б) $\times 500$, в) $\times 1000$

Figure 5. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with Armosplint reinforcing tape. Magnification: а) $\times 200$; б) $\times 500$; в) $\times 1000$

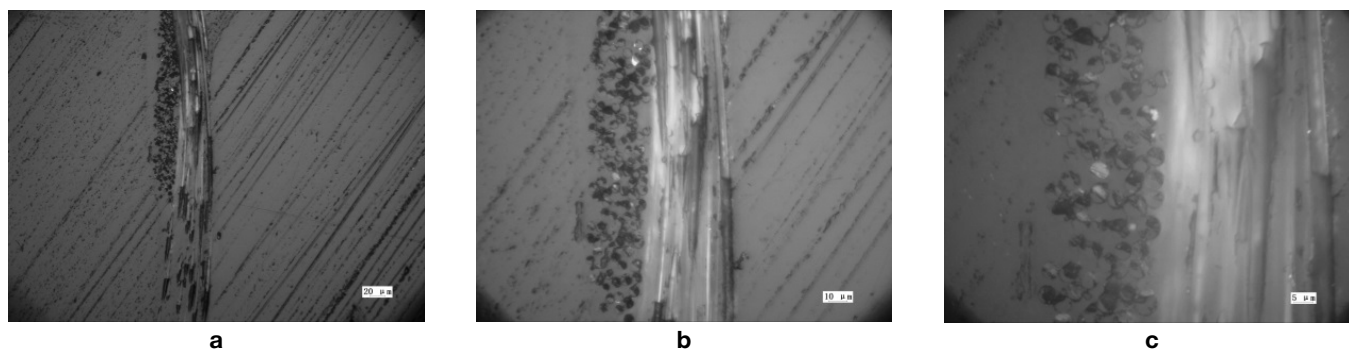


Рисунок 6. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Фибер-Сплинт. Увеличение: а) $\times 50$, б) $\times 200$, в) $\times 500$

Figure 6. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with Fiber-Splint reinforcing tape. Magnification: а) $\times 50$; б) $\times 200$; в) $\times 500$

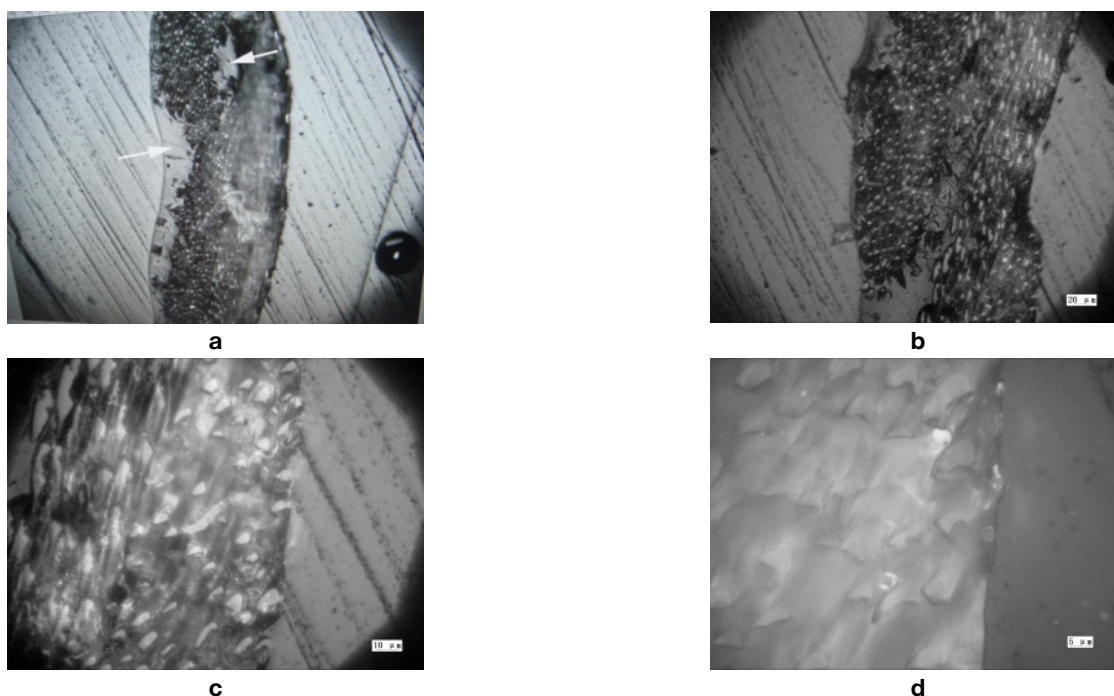


Рисунок 7. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Dentapreg Splint SFM. Увеличение: а) $\times 50$, б) $\times 200$, в) $\times 500$, г) $\times 1000$

Figure 7. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with Dentapreg Splint SFM reinforcing tape. Magnification: а) $\times 50$; б) $\times 200$; в) $\times 500$; г) $\times 1000$

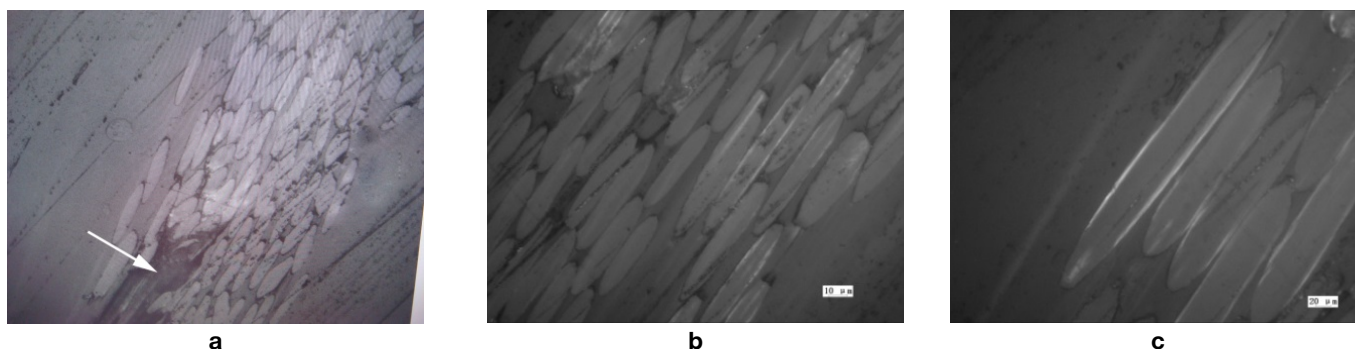


Рисунок 8. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой RxSelf shaped chords. Увеличение: а) $\times 200$, б) $\times 500$, в) $\times 1000$

Figure 8. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with RxSelf shaped chords reinforcing tape. Magnification: а) $\times 200$; б) $\times 500$; в) $\times 1000$

На продольном шлифе при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ были обнаружены однородные по размеру отдельные волокна по форме напоминающие вытянутый эллипс с чётко определяемым контуром (рис. 8, b, c). Наблюдала интеграцию полимера в пространства между волокнами, что обусловлено пропитыванием структуры ленты в заводских условиях. Волокна имели оптическую плотность схожую с таковой композиционного материала. Между волокнами определялись отдельные поры, что показано стрелкой на рисунке 8, a.

Микроскопическое исследование образцов № 7 с армирующей лентой Interlig (ANGELUS, Бразилия), рисунок 9, при увеличении $\times 200$ выявило расположенные с высокой плотностью фрагменты, характер ориентации которых обусловлен переплетением стекловолокон (рис. 9, a).

На продольном шлифе при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ определялись эллипсоподобные структуры, неоднородные по оптической плотности: фрагменты ленты граничили с фрагментами, схожими по светопроводимости с композиционным материалом (рис. 9, b, c). Эксцентрично расположены срезы волокон с нечётким контуром. В пространстве между ними неоформленные конгломераты, неоднородные по размеру и форме (рис. 9, c). Чёткая граница «лента–композит» не отмечена, поры не выявлены.

Микроскопическое исследование образцов № 8 с армирующей лентой Jen-Fiber tape (Jendental, США), рисунок 10, при увеличении $\times 200$ выявило различный характер срезов волокон, что объясняется разнонаправленностью плетения (рис. 10, a).

Увеличение $\times 500$, $\times 1000$ позволило выявить следующую структуру ленты: по обе стороны от центральной части (выполнена параллельно идущими, продольными волокнами, образующими гомогенную массу) на разном уровне расположены поперечные срезы этих же волокон округлой формы, плотность на единицу площади выше, чем у образца № 4 (Фибер-Сплинт), схожего по характеру плетения (рис. 10, b, c). Различная оптическая плотность центральных и периферических фрагментов обусловлена срезом волокон с различной пространственной ориентацией, которая отражает тканый характер ленты, причем продольно идущие волокна по оптической плотности сопоставимы с композитом, однако распределение света в поперечно расположенных волокнах отличается от оптических свойств

композиционного материала. Граница «лента–композит» визуализировалась нечётко, в толще ленты пустоты и поры не определялись.

Микроскопическое исследование образцов № 9 шинирующей ленты Ribbond (Ribbond Ink, США), рисунок 11, показало, что в центральной части некоторых срезов ленты при увеличении $\times 50$ отмечены отличающиеся по интенсивности окрашивания округлой формы образования, соответствующие единичным порам, что показано белой стрелкой на рисунке 11, a. На поверхности ленты определены разволокнения, что показано черными стрелками на том же рисунке.

Структура продольного шлифа образца при увеличении $\times 200$ была непрерывной (рис. 11, b). На продольном шлифе при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ (рис. 11, c, d) определялась центральная часть продольно направленных волокон высокой плотности, однородно пропитанных адгезивом, без выраженных структурных элементов и полигональной формы срезы нитей, образующих кромку ленты, представленную в поперечном сечении. Полученное изображение отражает характер перекрёстного ленточного плетения челночным стежком. В целом выявлена полная инкорпорация композиционного материала в волокна ленты. Однако, несмотря на полное пропитывание Ribbond адгезивом и последующую полимеризацию, отметили разволокнение поверхностных слоев ленты в местах среза и полировки шлифа.

Микроскопическое исследование образцов № 10 шинирующей конструкции с армирующей лентой Construct (Kerr, США), рисунок 12, при увеличении $\times 50$ показало неоднородную на всём протяжении структуру с единичными включениями в виде пор (рис. 12, a).

На продольных шлифах при увеличении $\times 200$, $\times 500$ и $\times 1000$ обнаружили полигональной формы с более интенсивным окрашиванием контура срезов волокон, которые располагались эксцентрично (рис. 12, b, c, d). Структурированная центральная часть представлена полигональной формы продольными и поперечными срезами волокон. Прерывистая граница «лента–композит» не имела чёткого контура. Выявлено равномерное проникновение композиционного материала в структуру шинирующей ленты, отмечены единичные поры, показанные стрелками.

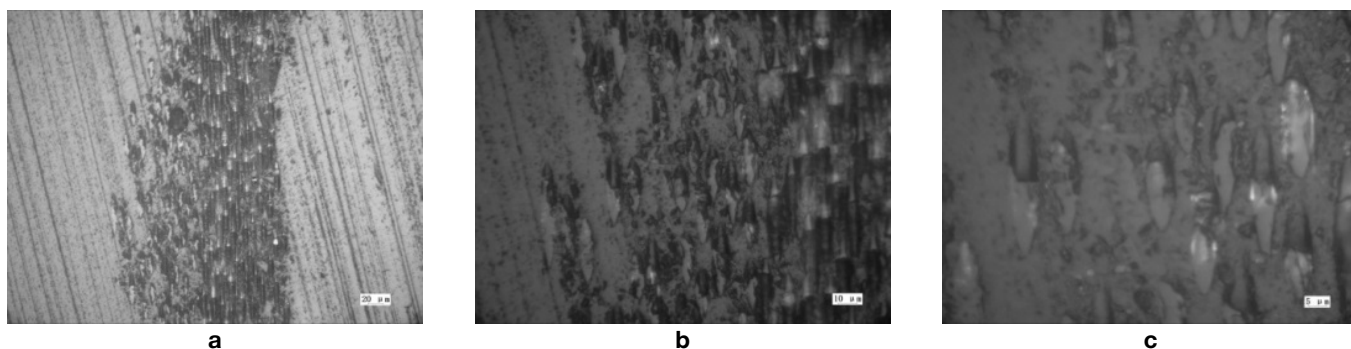


Рисунок 9. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Interlig. Увеличение: а) $\times 200$, б) $\times 500$, в) $\times 1000$
Figure 9. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with Interlig reinforcing tape. Magnification: а) $\times 200$; б) $\times 500$; в) $\times 1000$

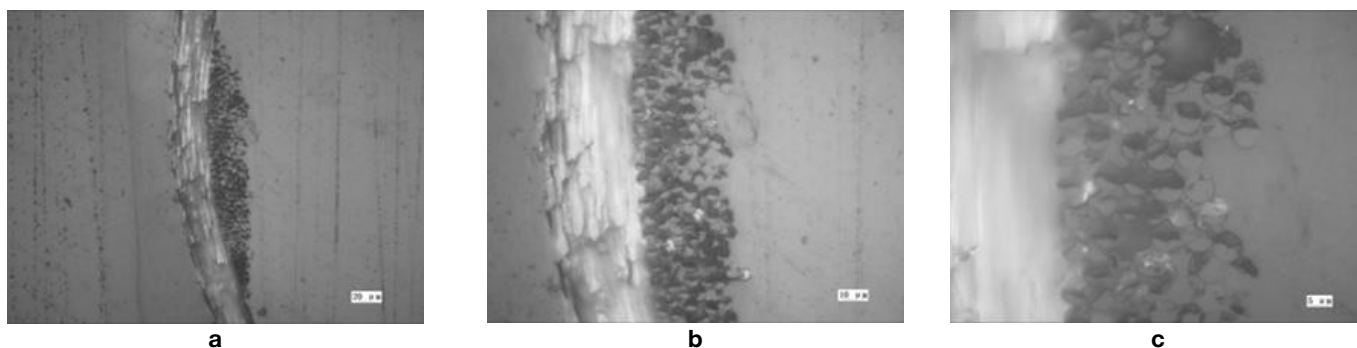


Рисунок 10. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Jen-Fiber tape. Увеличение: а) $\times 200$, б) $\times 500$, в) $\times 1000$
Figure 10. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with Jen-Fiber reinforcing tape. Magnification: а) $\times 200$; б) $\times 500$; в) $\times 1000$

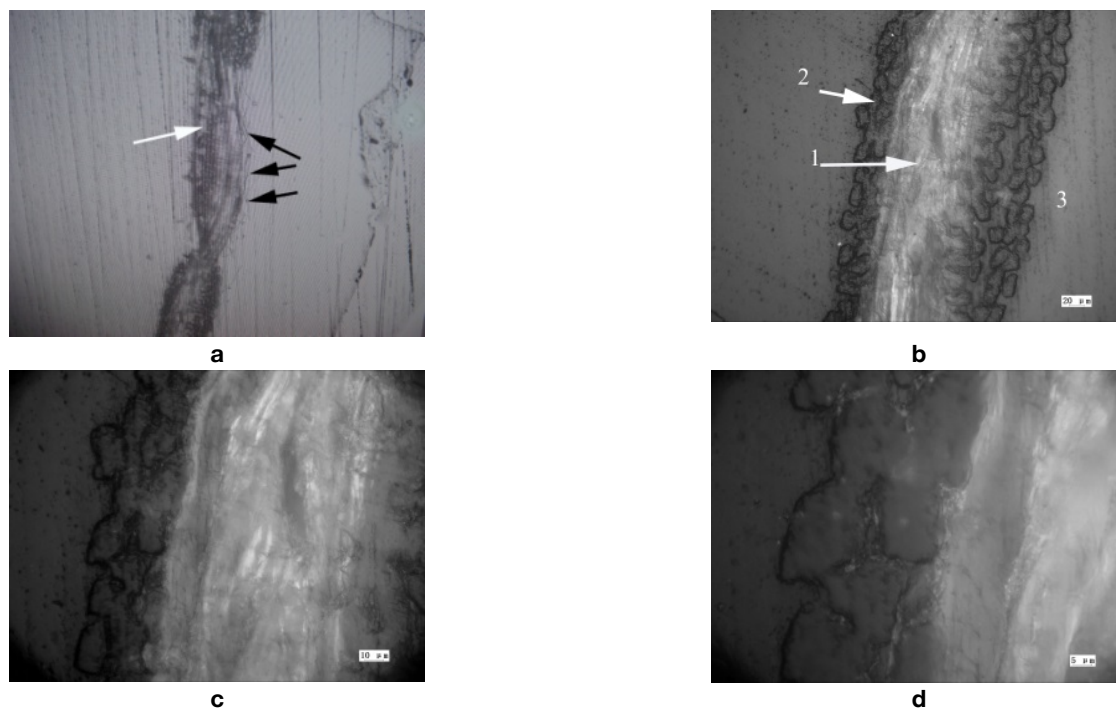


Рисунок 11. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Ribbond. Увеличение: а) $\times 50$; б) $\times 200$ (1 – волокна ленты, представленные на шлифе в продольном направлении; 2 – волокна ленты, представленные на шлифе в поперечном направлении; 3 – композиционный материал); в) $\times 500$; д) $\times 1000$
Figure 11. Longitudinal slit of the splinting structure, specimen with Ribbond reinforcing tape. Magnification: а) $\times 50$; б) $\times 200$ (1 – ribbon fibers represented on the slit in the longitudinal direction; 2 – ribbon fibers represented on the slit in the transverse direction; 3 – composite material); в) $\times 500$; д) $\times 1000$

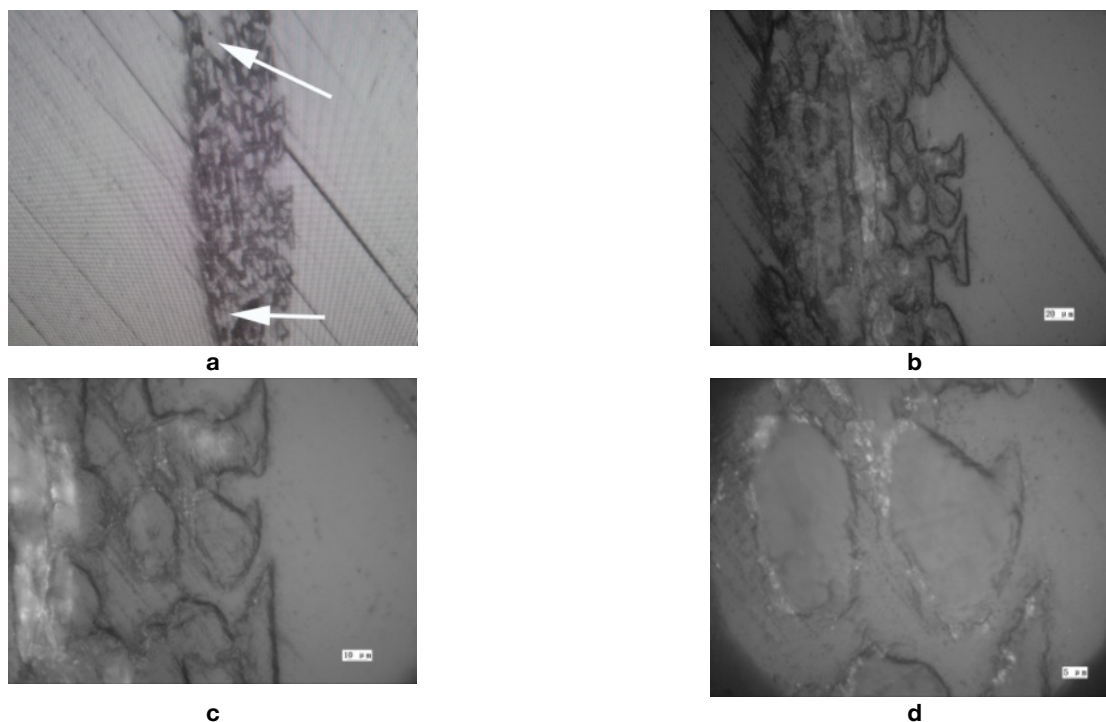


Рисунок 12. Продольный шлиф шинирующей конструкции, образец с армирующей лентой Construct. Увеличение: а) $\times 50$, б) $\times 200$, в) $\times 500$, г) $\times 1000$

Figure 12. Longitudinal slit of the splinting structure, sample with Construct reinforcing tape. Magnification: а) $\times 50$; б) $\times 200$; в) $\times 500$; г) $\times 1000$

Заключение

Таким образом, результаты исследования шинирующих лент на неорганической основе с параллельно расположенными стекловолокнами, импрегнированные смолой в заводских условиях, показали преимущество по сравнению с ткаными и плетёными лентами и лентами без импрегнации. Образцы продольных шлифов № 1 (EverStick), № 2 (GrandTEC) и № 6 (RxSelf shaped chords) при микроскопическом исследовании показали хорошую инкорпорацию полимерной матрицы композита в структуру лент. Расслоение периферического слоя не было выявлено, поры в толще шины отсутствовали либо были единичными, что может быть обусловлено силанизацией стекловолокон, инкорпорированных в термопластичный полимер и светоотверждаемую композитную матрицу. Оптические свойства стекловолоконных лент в образцах № 1 (EverStick), № 2 (GrandTEC) и № 6 (RxSelf shaped chords) были максимально схожи с композиционным материалом, покрывающим шину, по сравнению с другими образцами.

Выводы

1. Микроскопическое исследование изготовленных образцов шинирующих конструкций показало, что армирующие ленты на неорганической

основе с параллельно расположенными стекловолоконками в составе шин обладают схожими с композиционным материалом оптическими свойствами – светопроводимостью и светопрозрачностью. Данная характеристика является преимуществом при их клиническом применении, поскольку обуславливает возможность создания высоко эстетичных реставраций. Такого рода ленты могут быть использованы на вестибулярной поверхности зубов и после покрытия их композиционным материалом не будут отличаться от естественных зубов.

2. Плетеные ленты, включающие волокна с различной пространственной ориентацией, обладают свойством анизотропии в среде композиционного материала. При этом продольно идущие волокна по оптической плотности сопоставимы с композитом (изотропны). Их использование на вестибулярной поверхности зубов возможно при хорошей «маскировке» ленты опакowym оттенком композиционного материала или при временном шинировании зубов у пациентов, что не требует высокоэстетичного лечения.

3. Армирующие ленты, пропитанные в заводских условиях адгезивом, имеют лучшую импрегна-

цию смолой без видимо определяемых пор и расслоений, по сравнению с лентами, на которые был нанесен адгезив во время работы.

4. Образцы шинирующих конструкций с лентой на органической основе Ribbond (Ribbond Ink, США), в отличие от всех остальных образцов, имели разволокнения в поверхностных слоях шлифов. Такое свойство материала может оказать

негативный эффект при клиническом использовании, особенно при применении на окклюзионных поверхностях зубов, где осуществляется пришлифовывание в соответствии с окклюзионными контактами. В этом случае слой композиционного материала может истончиться, а лента будет вскрыта и разволокнена.

Литература/References

- 1 Новак Н.В. Шинирование зубов в клинике эстетической стоматологии. *Стоматология. Эстетика. Инновации (Dentistry. Aesthetics. Innovations)*. 2018;2(1). [Novak N.V. Teeth splinting in the clinic of aesthetic dentistry. *Dentistry. Aesthetics. Innovations (Dentistry. Aesthetics. Innovations)*. 2018;2(1). (In Russ)].
- 2 Пономаренко О. Стекловолоконное армирование прямых реставраций. *ДентАрт*. 2015;3:20-29. [Ponomarenko O. Fiberglass reinforcement of direct restorations. *DentArt*. 2015;3:20-29. (In Russ)].
- 3 Пархамович С.Н., Тюкова Е.А. Волоконное армирование композитных реставраций в клинической стоматологии. *Стоматология*. 2017;2:9-12. [Parhamovich SN, Tyukova EA Fiber reinforcement of composite restorations in clinical dentistry. *Dentistry*. 2017;2:9-12. (In Russ)].
- 4 Пархамович С.Н., Тюкова Е.А. Современные подходы применения волоконных армирующих систем для адгезивного шинирования и микропротезирования. *Современная стоматология*. 2016;3:43-48. [Parhamovich SN, Tyukova EA Modern approaches of fiber reinforcement systems for adhesive splinting and microprosthetics. *Modern stomatology*. 2016;3:43-48. (In Russ)].
- 5 Акулович А.В. Адгезивные системы в пародонтологии. *Пародонтология*, 2009;2:26-33. [Akulovich A.V. Adhesive systems in periodontics. *Periodontology*, 2009;2:26-33. (In Russ)].
- 6 Гажва С.И., Гулуев Р.С., Гажва Ю.В. Анализ механических свойств материалов для шинирования зубов при заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1. [Gazhva S.I., Guluev R.S., Gazhva Y.V. Analysis of mechanical properties of materials for splinting teeth in diseases. *Modern problems of science and education*. 2013;1. (In Russ)].
- 7 Седегова О.Н., Асташина Н.Б., Карпунина Т.И., Логина Н.П. Экспериментальное обоснование биологической совместимости углеродных композиционных волокон для шинирования зубов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2-1. [Sedegova O.N., Astashina N.B., Karpunina T.I., Loginova N.P. Experimental justification of biocompatibility of carbon composite fibers for dental splints. *Modern problems of science and education*. 2015;2-1. (In Russ)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19039>
- 8 Абаев З.М., Северина Л.А., Богомоллова И.П., Багаева М.Р., Семенов М.В. Повышение качества адгезивного шинирования при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология для всех*. 2017;2:6-10. [Abaev Z.M., Severina L.A., Bogomolova I.P., Bagaeva M.R., Semenov M.V. Quality improvement of adhesive splinting in chronic generalized periodontitis. *Dentistry for all*. 2017;2:6-10. (In Russ)].
- 9 Зорина О.А., Абаев З.М., Северина Л.А. Оценка микроциркуляции в тканях пародонта методом капилляроскопии после шинирования зубов с одновременным замещением включенных дефектов зубных рядов у пациентов с пародонтитом (микроциркуляции пародонта при шинировании). *Российская стоматология*. 2017;10(3):3-9. [Zorina O.A., Abaev Z.M., Severina L.A. Assessment of microcirculation in periodontal tissues by capillaroscopy after splinting of teeth with simultaneous replacement of included dental defects in patients with periodontitis (periodontal microcirculation during splinting). *Russian Dentistry*. 2017;10(3):3-9. (In Russ)].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The author declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Старовойтова Вероника Сергеевна клинический ординатор кафедры терапевтической стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Беларусь
ORCID 0000-0001-7739-638X
Вклад в статью 100 % – анализ данных литературы, обобщение полученных результатов

Статья поступила 10.08.2022

Одобрена после рецензирования 12.09.2022

Принята в печать 26.09.2022

Received August, 10th 2022

Approved after reviewing September, 12th 2022

Accepted for publication September, 26th 2022

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION OF HEALTH CARE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.OZOZ.1>

УДК 614.8:656.1

ГОТОВНОСТЬ ВОДИТЕЛЕЙ К ОКАЗАНИЮ ПЕРВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОДИТЕЛЬСКОГО СТАЖА

В.В. Масляков, С.А. Сидельников, А.В. Савченко, Д.А. Тяпкина, А.А. Бородай

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

Резюме. Актуальность. Каждый водитель транспортного средства должен уметь оказывать первую медицинскую помощь (ПМП). Незнание правил ПМП может приводить к несвоевременному или некачественному её оказанию и, следовательно, к повышению инвалидизации и смертности людей, попавших в дорожно-транспортное происшествие (ДТП). **Цель:** оценка уровня знаний о правилах оказания ПМП в зависимости от водительского стажа. **Материалы и методы.** Было проведено анонимное анкетирование среди водителей транспортных средств г. Красноармейска. В анкетировании приняли участие 85 респондентов, которые были разделены на три группы. Группа 1 (n = 30) – водители со стажем до 2 лет; группа 2 (n = 30) – водители со стажем от 10 до 15 лет; группа 3 (n = 25) – водители со стажем более 25 лет. В ходе анкетирования оценивался уровень знаний о ПМП, готовность её оказать и опыт в этом, возможные причины низкого уровня знания о ПМП и возможные пути его повышения. **Результаты.** Водители группы 1 являются более информированными (96,7 %) в отношении обозначения места ДТП и правил вызова скорой медицинской помощи. Респонденты группы 1 также лучше всего помнят и могут осуществить на практике ПМП. Отмечается снижение уровня теоретических и практических знаний в зависимости от увеличения стажа вождения. Респонденты группы 1 причиной снижения знаний считали отсутствие практики на манекенах в автошколах, водители групп 2 и 3 – отсутствие обновления старых знаний о ПМП; также некоторые водители указывали на низкий уровень образования в автошколах. Чем выше стаж вождения и чем ниже уровень знаний о ПМП, тем выше желание водителей повысить уровень знаний и сделать занятия или курсы по их повышению обязательными и регулярными. **Заключение.** У молодых водителей отмечается достаточно хороший уровень теоретических и практических знаний об оказании ПМП, у водителей со стажем более 10–15 лет уровень знаний достаточно низкий. Многие водители не смогут применить эти знания в жизни самостоятельно. Поэтому, на наш взгляд, необходимо введение обязательных регулярных курсов или занятий с целью повышения уровня знаний о ПМП.

Ключевые слова: первая медицинская помощь, водители, дорожно-транспортное происшествие, стаж вождения.

Для цитирования: Масляков В.В., Сидельников С.А., Савченко А.В., Тяпкина Д.А., Бородай А.А. Готовность водителей к оказанию первой медицинской помощи в зависимости от водительского стажа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):117-124. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.OZOZ.1>



READINESS OF DRIVERS TO PROVIDE FIRST AID DEPENDING ON DRIVING EXPERIENCE

V.V. Maslyakov, S.A. Sidel'nikov, A.V. Savchenko, D.A. Tyapkina, A.A. Boroday

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

Abstract. Introduction. Every driver of a vehicle must be able to provide first aid (FA). Ignorance of the rules of FA can lead to untimely or poor quality of its provision and consequently to an increase in disability and mortality of people involved in a road traffic accident (RTA). **Purpose:** to assess the level of knowledge about the rules for providing FA, depending on the driving experience. **Materials and methods.** An anonymous survey was conducted among drivers of vehicles in the city of Krasnoarmeysk. The survey involved 85 respondents who were divided into three groups. Group 1 (n = 30) – drivers with less than 2 years of experience; group 2 (n = 30) – drivers with experience from 10 to 15 years; group 3 (n = 25) – drivers with more than 25 years of experience. In the course of the survey, the level of knowledge about FA was assessed, the readiness to provide it and experience in this, possible reasons for the low level of knowledge about FA and possible ways to improve it. **Results.** Group 1 drivers are more informed (96,7 %) regarding the designation of the place of an RTA and the rules for calling an ambulance. Respondents of the 1st group also remember best and can put into practice FA. There is a decrease in the level of theoretical and practical knowledge, depending on the increase in driving experience. Respondents of group 1 considered the lack of practice on mannequins in driving schools to be the reason for the decrease in knowledge, drivers of groups 2 and 3 – the lack of updating old knowledge about FA; also, some drivers pointed to the low level of education in driving schools. The higher the driving experience and the lower the level of knowledge about FA, the higher the desire of drivers to increase the level of knowledge and make classes or courses to improve them mandatory and regular. **Conclusion.** Young drivers have a fairly good level of theoretical and practical knowledge about the provision of FA, drivers with more than 10–15 years of experience have a rather low level of knowledge. Many drivers will not be able to apply this knowledge in life on their own. Therefore, in our opinion, it is necessary to introduce mandatory regular courses or classes in order to increase the level of knowledge about FA.

Key words: first aid, drivers, traffic accident, driving experience.

Cite as: Maslyakov V.V., Sidel'nikov S.A., Savchenko A.V., Tyapkina D.A., Boroday A.A. Readiness of drivers to provide first aid depending on driving experience. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):117-124. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5>. OZ.OZ.1

Введение

Каждый водитель транспортного средства должен уметь оказывать неотложную медицинскую помощь людям, попавшим в дорожно-транспортное происшествие (ДТП), а также при других несчастных случаях или заболеваниях, угрожающих жизни и здоровью человека [1]. Первая медицинская помощь (ПМП) заключается в проведении комплекса мероприятий, направленных на поддержание жизни и здоровья пострадавшего, и оказывается с момента возникновения ургентного состояния и до момента приезда медицинских работников, которые продолжают её оказание и осуществляют транспортировку пострадавшего в медицинское учреждение. Целью ПМП является устранение явлений, угрожающих жизни человека, и предупреждение дальнейших повреждений и осложнений [2, 3].

На сегодняшний день система оказания ПМП в Российской Федерации состоит из трех основных компонентов: нормативно-правовое обеспечение; обучение правилам и навыкам оказания ПМП; оснащение людей средствами для оказания ПМП [4]. Обучение правилам и навыкам оказания ПМП проводится в том числе и в автошколах. Однако

пройдя обучение однажды, человек, не являющийся медицинским работником, через 10–15 лет после сдачи экзамена на водительские права может уже не помнить о правилах оказания ПМП, что может привести к неоказанию или к некачественному, несвоевременному оказанию ПМП и, следовательно, к повышению инвалидизации и смертности людей, попавших в ДТП [5, 6].

Цель исследования: оценка уровня знаний о правилах оказания ПМП в зависимости от водительского стажа.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было проведено анонимное анкетирование в сентябре 2022 года на бумажном и электронном носителях среди водителей транспортных средств г. Красноармейска. В анкетировании приняли участие 85 респондентов, которые были разделены на три группы. Группа 1 (начинающие водители) – люди (n = 30), имеющие водительский стаж до 2 лет, возрастом 32,2 [29,0; 34,0] года. Группа 2 (n = 30) – водители со стажем от 10 до 15 лет, возрастом – 44,1 [39,6; 48,9]

года. И группа 3 ($n = 25$) – люди со стажем более 25 лет, возрастом – 57,4 [48,1; 67,0] года.

Критерии включения: наличие водительского удостоверения; стаж вождения до 2 лет, от 10 до 15 лет или более 25 лет; согласие на участие в анкетировании. **Критерии исключения:** медицинский работник, отсутствие в водительского удостоверения, стаж вождения от 2 до 10 лет и от 15 до 25 лет, отказ от участия в исследовании. В наше исследование не включались медицинские работники, что обусловлено заранее известным высоким уровнем знаний об оказании ПМП, что связано с основной профессией и работой. Поэтому для верной оценки уровня знаний о правилах оказания ПМП медицинская профессия стала критерием исключения.

Всем респондентам была предложена анкета с помощью которой уточнялись: возраст, пол, наличие водительского удостоверения, стаж вождения. Также оценивались: теоретические и практические знания о правилах оказания ПМП, готовность и опыт в её оказании, возможные причины снижения уровня знаний о ПМП и пути повышения уровня этих знаний. Качественные признаки представлены в виде относительных величин (%). Применялся метод кросс-табуляции с применением критерия χ^2 . Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. С целью уточнения нормальности распределения использован критерий Шапиро – Уилка. Все изучаемые и описываемые в данной работе параметры имели распределение, близкое к нормальному.

Результаты исследования

В результате проведённого исследования установлено, что во всех трех группах преобладали лица мужского пола: в группе 1 было 20 (66,7 %) мужчин; в группе 2 – 22 (73,3 %) и в группе 3 – 15 (60 %). У респондентов оценивался уровень знаний об оказании ПМП, что представлено в таблице 1.

Так, более информированными (96,7%) в отношении обозначения места ДТП являются респонденты группы 1, причем различия статистически значимы при сравнении с группой 2 и 3 ($p = 0,045$ и $p = 0,049$ соответственно). Правильно вызвать скорую медицинскую помощь и набрать верный номер телефона получится у всех начинающих водителей, у 83,3 % респондентов группы 2 и у 96 % водителей группы 3, однако различия статистически значимы

($p = 0,020$) только при сравнении группы 1 и 2. Верно сообщить оператору всю необходимую информацию о месте ДТП смогут более половины водителей (66,7 %) группы 1 и менее половины водителей в группе 2 и 3. Причём различия значимы при сравнении группы 1 с группой 2 и 3 ($p = 0,039$ и $p = 0,001$ соответственно).

В ходе исследования проводилась оценка знаний правил оказания ПМП. Так, в каждой исследуемой группе отмечается, что число людей, имеющих теоретические знания о правилах оказания ПМП, больше, чем число людей, владеющих практическими знаниями. А водителей, которые смогут оказать ПМП без посторонней помощи, ещё меньше, чем водителей, владеющих практическими навыками (опыт оказания ПМП на манекенах). То есть если даже человек и знает все правила оказания ПМП, то ему может не хватить практических навыков для её оказания. А при наличии теоретических и практических знаний у водителя, он может не оказать ПМП в связи с его шоковым состоянием или достаточно распространенным страхом навредить пострадавшему. Причём данная закономерность не зависит от патологии, по поводу которой оказывается ПМП (ПМП в целом, ПМП при кровотечениях, ПМП при различных травмах или сердечно-легочная реанимация).

Знания о правилах оказания ПМП достаточно плохо сохраняются в памяти водителей. Так, в большинстве случаев отмечается статистически значимое снижение уровня этих знаний при увеличении водительского стажа, вплоть до полной неспособности её оказать. Например, ни один водитель из группы 3 не сможет оказать правильно ПМП при различных травмах. Таким образом, отмечается очень низкий уровень знаний спустя 10–15 лет и особенно спустя 25 лет. Данный факт может быть обусловлен низким качеством обучения правилам ПМП, отсутствием практики на манекенах в автошколах или достаточно редким использованием полученных знаний в жизни. Так, чаще всего оказывали ПМП респонденты группы 3, чуть реже – группы 2 и реже всего – группы 1, причём различия статистически значимы при сравнении всех трех групп друг с другом. Частота оказания ПМП прямо пропорционально зависит от водительского стажа.

Таблица 1. Знания правил ПМП и готовность её оказать
Table 1. Knowledge of the rules of FA and readiness to provide it

Знания правил ПМП и готовность её оказать		Группа 1 (n = 30), n (%)	Группа 2 (n = 30), n (%)	Группа 3 (n = 25), n (%)	p
1 этап					
Респонденты, знающие, как правильно обозначить место ДТП		29 (96,7)	24 (80,0)	20 (80,0)	p ₁ = 0,045 p ₂ = 0,049 p ₃ = 1,000
2 этап					
Респонденты, знающие номера телефонов для вызова скорой медицинской помощи		30 (100,0)	25 (83,3)	24 (96,0)	p ₁ = 0,020 p ₂ = 0,269 p ₃ = 0,134
Респонденты, знающие, какую информацию необходимо сообщать оператору при вызове скорой медицинской помощи		20 (66,7)	12 (40,0)	5 (20,0)	p ₁ = 0,039 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,111
3 этап					
ПМП	Респонденты, знающие о правилах оказания ПМП	28 (93,3)	17 (56,7)	8 (32,0)	p ₁ = 0,002 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,068
	Респонденты, владеющие методами оказания ПМП (практическими навыками)	20 (66,7)	13 (43,3)	6 (24,0)	p ₁ = 0,070 p ₂ = 0,002 p ₃ = 0,134
	Респонденты, которые смогут оказать ПМП без помощи посторонних	15 (50,0)	6 (20,0)	2 (8,0)	p ₁ = 0,015 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,209
ПМП при кровотечениях	Респонденты, знающие правила оказания ПМП при кровотечениях	25 (83,3)	13 (43,3)	2 (8,0)	p ₁ = 0,002 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,004
	Респонденты, владеющие методами оказания ПМП при кровотечениях (практическими навыками)	19 (63,3)	5 (16,7%)	2 (8,0)	p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,337
	Респонденты, которые смогут оказать ПМП при кровотечениях без помощи посторонних	5 (16,7)	2 (6,7)	1 (4,0)	p ₁ = 0,228 p ₂ = 0,134 p ₃ = 0,665
ПМП при травмах	Респонденты, знающие правила оказания ПМП при различных травмах	26 (86,7)	15 (50,0)	4 (16,0)	p ₁ = 0,003 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,009
	Респонденты, владеющие методами оказания ПМП при различных травмах (практическими навыками)	6 (20,0)	4 (13,3)	1 (4,0)	p ₁ = 0,489 p ₂ = 0,077 p ₃ = 0,231
	Респонденты, которые смогут оказать ПМП при различных травмах без помощи посторонних	3 (10,0)	1 (3,3)	0 (0)	p ₁ = 0,301 p ₂ = 0,104 p ₃ = 0,357
Сердечно-легочная реанимация	Респонденты, знающие правила оказания сердечно-легочной реанимации	28 (93,3)	12 (40,0)	9 (36,0)	p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,762
	Респонденты, владеющие методами оказания сердечно-легочной реанимации (практическими навыками)	18 (60,0)	8 (26,7)	7 (28,0)	p ₁ = 0,010 p ₂ = 0,018 p ₃ = 0,912
	Респонденты, которые смогут выполнить сердечно-легочную реанимацию без помощи посторонних	10 (33,3)	6 (20,0)	5 (20,0)	p ₁ = 0,243 p ₂ = 0,269 p ₃ = 1,000
Опыт и готовность респондентов в оказании ПМП					
Респонденты, которые оказывали ПМП ранее		2 (6,7)	18 (60,0)	23 (92,0)	p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,007
Респонденты, готовые оказать ПМП		28 (93,3)	15 (50,0)	8 (32,0)	p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,001 p ₃ = 0,178
Респонденты, имеющие в машине верно собранную аптечку и регулярно следящие за сроком годности наполнения аптечки		30 (100,0)	25 (83,3)	20 (80,0)	p ₁ = 0,020 p ₂ = 0,011 p ₃ = 0,750

Примечание: p₁ – значимость различий между группой 1 и 2; p₂ – значимость различий между группами 1 и 3; p₃ – значимость различий между группой 2 и 3.

Note: p₁ – is the significance of differences between groups 1 and 2; p₂ – significance of differences between groups 1 and 3; p₃ – significance of differences between groups 2 and 3.

Тяжелее всего при оказании ПМП было начинающим водителям (2/2 (100 %)), что обусловлено достаточно молодым возрастом, малым жизненным опытом и стажем вождения. Респонденты группы 1 достаточно редко попадали в такие ситуации, при которых необходимо было оказать ПМП. То есть для них опыт оказания ПМП мог быть первым в жизни, что естественно имело определенные трудности. Чем выше стаж вождения, тем больше людей оказывали ПМП и тем меньше трудностей они испытывали при этом. Однако более половины (12/23 (52,2 %)) водителей со стажем более 25 лет имели трудности в оказании ПМП. Но различия статистически незначимы ($p = 0,192$) при сравнении группы 1 и 3. Также оценивалась готовность респондентов оказать ПМП. Так, в 1 группе больше всего водителей будут готовы остановиться около места ДТП и при необходимости оказать ПМП.

С ростом водительского стажа отмечается снижение количества водителей, готовых на такое, причем различия статистически значимы при сравнении группы 1 с группами 2 и 3 ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Аптечка собрана правильно более чем у 80 респондентов всех групп, у группы 1 верная комплектация отмечается в 100 %, что может быть обусловлено недавней покупкой машины и аптечки или более внимательным отношением к наполнению машины в начале самостоятельного вождения. Различия статистически значимы при сравнении группы 1 с группами 2 и 3 ($p = 0,020$ и $p = 0,011$ соответственно).

В ходе проведения анкетирования респондентам сообщалось об их низких знаниях о правилах оказания ПМП и предлагалось ответить на вопрос: в чём же причина снижения уровня знаний? Данные причины представлены в таблице 2.

Таблица 2. Причины низкого уровня знаний о ПМП (по мнению респондентов), их необходимость водителям и желание повысить их уровень

Table 2. Reasons for the low level of knowledge about FA (according to respondents), the need for drivers and the desire to improve their level

Причины низкого уровня знаний о ПМП (по мнению респондентов), их необходимость водителям и желание повысить их уровень	Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)	Группа 3 n (%)	p
Причины низких знаний о ПМП (по мнению респондентов)				
Низкий уровень обучения правилам оказания ПМП в автошколах	5/30 (16,7)	3/30 (10)	2/25 (8,0)	$p_1 = 0,448$ $p_2 = 0,337$ $p_3 = 0,798$
Отсутствие практики на манекенах при прохождении обучения в автошколах	20/30 (66,7)	24/30 (80,0)	24/25 (96,0)	$p_1 = 0,243$ $p_2 = 0,007$ $p_3 = 0,077$
Отсутствие курсов или занятий для повышения уровня знаний о ПМП	2/30 (6,7)	25/30 (83,3)	24/25 (96,0)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,134$
Необходимость знаний правил оказания ПМП и желание повысить их уровень				
Респонденты, считающие знания о ПМП крайне необходимыми для всех водителей	30/30 (100,0)	29/30 (96,7)	25/25 (100,0)	$p_1 = 0,314$ $p_2 = 1,000$ $p_3 = 0,357$
Респонденты, согласившиеся посетить курсы/занятия для повышения уровня знаний о ПМП (при создании таких)	20/30 (66,7)	24/30 (80,0)	21/25 (84,0)	$p_1 = 0,243$ $p_2 = 0,142$ $p_3 = 0,702$
Респонденты, считающие необходимым введение обязательных и регулярных (1 раз в несколько лет) курсов для повышения уровня знаний о ПМП	18/30 (60,0)	22/30 (73,3)	15/25 (60,0)	$p_1 = 0,274$ $p_2 = 1,000$ $p_3 = 0,295$

Примечание: p_1 – значимость различий между группой 1 и 2; p_2 – значимость различий между группами 1 и 3; p_3 – значимость различий между группой 2 и 3.

Note: p_1 – is the significance of differences between groups 1 and 2; p_2 – significance of differences between groups 1 and 3; p_3 – significance of differences between groups 2 and 3.

Некоторые водители (8–16,7 %) указывали на низкий уровень образования в автошколах. Причём, чем меньше стаж вождения, тем чаще респонденты выбирали именно эту причину низкого уровня знаний о ПМП. Однако различия статистически незначимы при сравнении всех трёх групп. Респонденты группы 1 чаще считали, что причина

заключается в отсутствии практики на манекенах, причем различия статистически значимы при сравнении с группой 2 и 3 ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). А вот на отсутствие курсов или занятий для повышения уровня знаний об оказании ПМП чаще всего указывали водители группы 2

(83,3 %) и группы 3 (96,0 %) – различия статистически значимы при сравнении с группой 1 ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). То есть отмечается зависимость между стажем вождения и называемой людьми причиной сниженного уровня знаний.

С респондентами проводилась беседа, в ходе которой у них уточнялось, необходимы ли знания о ПМП водителям. Из всех респондентов только один человек из группы 2 считает, что данные знания водителю не нужны. Далее в ходе анкетирования у людей уточняли, согласились бы они повысить уровень знаний о ПМП, если бы были созданы специальные курсы или занятия для этого. Отмечается, что чем выше стаж вождения и чем ниже уровень знаний о ПМП, тем выше желание водителей повысить уровень знаний и сделать такие занятия регулярными. То есть водители прекрасно понимают, что у них недостаточные знания о ПМП, что данные знания крайне необходимы, и что для повышения уровня этих знаний необходимо проходить курсы или занятия повторно и регулярно.

Обсуждение

В 2012 году для определения уровня осведомленности водителей о ПМП и готовности её оказать было проведено анкетирование. Абсолютное большинство водителей не обладают достаточным уровнем знаний и навыками оказания ПМП [7]. Социологическое исследование выявило низкий уровень знаний водителей автотранспорта о ПМП при ДТП [8, 9]. Многие из них не знают, как оказать ПМП, с чего нужно её начинать в той или иной ситуации [8, 9]. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании.

Авторы показали, что более 93 % водителей считают, что необходимо знать правила ПМП и уметь её оказывать [7]. В нашем исследовании более 96 % респондентов придерживаются аналогичного мнения.

По результатам одного анкетирования оказать ПМП смогут более 69 % водителей [9], а по результатам другого – более 35 % [10]. По нашим данным только половина начинающих водителей, 20 % водителей со стажем от 10 до 15 лет и 8 % водителей со стажем более 25 лет смогут самостоятельно без посторонней помощи оказать ПМП.

В ходе исследования установлено, что правильно оказать ПМП при артериальном кровотечении смогут 69,4 % опрошенных, при венозном –

54,3 %, однако наложить жгут на максимально безопасное время смогут только 36,6 % водителей. Верные знания о внутренних кровотечениях имеют только 53,5 % респондентов [7]. В нашем исследовании знания об оказании ПМП при различных кровотечениях оценивались вместе, и достаточный уровень знаний был у 83,3 % начинающих водителей, у 43,3 % водителей со стажем от 10 до 15 лет и у 8 % респондентов с водительским стажем более 25 лет.

По данным литературы заподозрить или диагностировать перелом смогут более 93 % водителей, а оказать правильную ПМП – более 88 % [7]. В нашем исследовании теоретическими знаниями обладают 86,7 % начинающих водителей, половина респондентов с водительским стажем от 10 до 15 лет и 16 % водителей со стажем более 25 лет. Знаниями практических навыков владеют 20 %, 13,3 % и 4 % соответственно, а вот применить их на практике смогут 10 %, 3,3 % и 0 % соответственно.

В исследовании 2020 года было установлено, у 23 % водителей в автошколе не было вообще занятий, посвящённых ПМП [8]. В нашем исследовании низкий уровень обучения правилам оказания ПМП при обучении в автошколе отмечали 16,7 % начинающих водителей, 10 % водителей со стажем от 10 до 15 лет и 8 % водителей со стажем более 25 лет. Уменьшение количества водителей, считающих обучение в автошколе недостаточно качественным с увеличением стажа вождения, может быть обусловлено тем, что со временем подробности обучения могут забываться. В этом же исследовании отсутствие практики на манекенах при прохождении обучения в автошколе отмечали 68 % респондентов [8], а в нашем анкетировании – более чем в 66,7 % случаев. Причем отмечалась зависимость между давностью обучения и более редким использованием манекенов в обучении, что может быть обусловлено их отсутствием 20–30 лет назад.

В одном исследовании отмечалось, что ПМП смогли бы оказать самостоятельно 17 % водителей [8], в другом – более 50 % [10], а в нашем – половина начинающих водителей, 20 % водителей со стажем от 10 до 15 лет и 8 % респондентов со стажем более 25 лет. Авторами было доказано, что количество людей, которые могут применить знания о ПМП на практике, гораздо ниже, чем общее количество водителей, владеющих теоретическими знаниями [8].

Данная закономерность была выявлена и в нашем исследовании и может быть обусловлена страхом навредить, оказать ПМП неправильно и понести ответственность при неверном оказании ПМП. По данным одного литературного источника отмечается значительное преобладание знаний о ПМП у лиц, которые в прошлом её оказывали [9], а согласно другому источнику – наоборот, показан достаточно низкий уровень знаний у таких лиц [10].

В одном исследовании подробно описывались курсы по обучению водителей правилам оказания ПМП в г. Калининграде. Эти курсы проходят на протяжении 6 часов (за 1 день), и их периодичность – 1 раз в 2 года [7]. По литературным данным обучение согласились пройти более 93 % водителей такси [9] и более 71 % обычных водителей [8]. В нашем исследовании более 66 % водителей согла-

сились посетить такие курсы при их создании, и более 60 % считают, что такие курсы необходимо сделать обязательными.

Заключение

Таким образом, теоретические знания водителей о ПМП в течение первых двух лет сохраняются на достаточно хорошем уровне. У водителей со стажем от 10 до 15 лет и более 25 лет отмечается резкое снижение уровня этих знаний. Независимо от стажа вождения отмечается, что не все люди, владеющие теоретическими знаниями о ПМП, смогут применить эти знания и без посторонней помощи оказать ПМП. Учитывая столь низкий уровень теоретических знаний и практических навыков, на наш взгляд, необходимо введение обязательных курсов или занятий с целью подготовки водителей к оказанию ПМП.

Литература/References

- 1 Дежурный Л.И., Бояринцев В.В., Неудачин Г.В. Система первой помощи в России и её взаимодействие со службой скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2013;14(2):044-050. [Dezhurny LI, Boyarintsev VV, Neudachin GV The system of first aid in the russian federation and its interaction with the emergency services. *Emergency medical care*. 2013;14(2):044-050. (In Russ)].
- 2 Гущев А.Н. Оказание первой помощи и экстренной медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях. *Комплексные проблемы техно-сферной безопасности. Безопасный город и методы решения экологических проблем окружающей среды: Материалы XIII научно-практической конференции, посвященной 85-летию гражданской обороны России и Году экологии в России*. 2017:4-6. [Gusev A.N. Okazanie pervoj pomoshhi i ekstretnoj medicinskoj pomoshhi v chrezvychajny'x situacijax. Kompleksny'e problemy' tehnosfernoj bezopasnosti. *Bezopasny'j gorod i metody' resheniya e'kologicheskix problem okruzhayushhej sredy: Materialy' XIII nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashhennoj 85-letiyu grazhdanskoj oborony' Rossii i Godu e'kologii v Rossii*. 2017:4-6. (In Russ)].
- 3 Брынза Н.С., Салманов Ю.М., Сульдин А.М. Организация оказания неотложной медицинской помощи пациентам службы скорой медицинской помощи. *Наука и инновации – современные концепции: сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума*. 2019:58-62. [Brynza N.S., Salmanov Yu.M., Sul'din A.M. Organizaciya okazaniya neotlozhnoj medicinskoj pomoshhi pacientam sluzhby' skoroj medicinskoj pomoshhi. *Nauka i innovacii – sovremennye koncepcii: sbornik nauchny'x statej po itogam raboty' Mezhdunarodnogo nauchnogo foruma*. 2019:58-62. (In Russ)].
- 4 Богдан И.В., Гурлылина М.В., Чистякова Д.П. Знания и практический опыт населения в вопросах оказания первой помощи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;64(5):253-257. [Bogdan IV, Gurylina MV, Chistyakova DP Knowledge and practical experience of the population in providing first aid. *Health care of the Russian Federation*. 2020;64(5):253-257. (In Russ)]. <https://doi.org/10.46563/0044-197X-2020-64-5-253-257>
- 5 Соколова Л.А., Хусаинова Д.Ф., Бушуев А.В. Экстренная и неотложная медицинская помощь в аспекте образования врачей. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2018;2:48-51. [Sokolova LA, Khusainova DF, Bushuev AV Urgent and emergency medical care in the context of education of doctors. *Bulletin of the Ural State Medical University*. 2018;2:48-51. (In Russ)].
- 6 Гладков М.В., Шчекотин Е.В. Конструирование диагноза в практике врача неотложной медицинской помощи. *Молодой ученый*. 2017;30(164):62-67. [Gladkov MV, Shchekotin EV Designing a diagnosis in the practice of an emergency physician. *Young scientist*. 2017;30(164):62-67. (In Russ)].
- 7 Немкович Т.В., Туркина Н.В. Обучение водителей оказанию первой медицинской помощи при ДТП. *Медицинская сестра*. 2012;4:28-32. [Nemkovich TV, Turkina NV Training drivers in first aid in case of an accident. *Nurse*. 2012;4:28-32. (In Russ)].
- 8 Попов А.В., Каймакова У.М., Стецкий Н.П., Ребро И.В., Мустафина Д.А. Отсутствие навыков первой помощи как фактор высокой смертности при ДТП в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;4(325):43-47. [Popov AV, Kaymakova UM, Stetsky NP, Rebro IV, Mustafina DA Lack of first aid skills as a factor in high mortality in road traffic accidents in the Russian Federation. *Public health and habitat*. 2020;4(325):43-47. (In Russ)]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-325-4-43-47>
- 9 Ssewante N, Wekha G, Namusoke M, Sanyu B, Nkwanga A, Nalunkuma R, et al. Assessment of knowledge, attitude and practice of first aid among taxi operators in a Kampala City Taxi Park, Uganda: A cross-sectional study. *Afr J Emerg Med*. 2022;12(1):61-66. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2021.10.007>
- 10 Пичугин Д.А., Зуева Д.А. Некоторые вопросы оказания первой помощи при дорожно-транспортных происшествиях. *Современные научные исследования и разработки*. 2018;1(5(22)):518-520. [Pichugin D.A., Zueva D.A. Some issues of first aid in case of road accidents. *Modern scientific research and development*. 2018;1(5(22)):518-520. (In Russ)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Масляков Владимир Владимирович доктор медицинских наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

E-mail: maslyakov@inbox.ru

ORCID 0000-0001-6652-9140

Вклад в статью 20 % – планирование исследования, анализ данных литературы

Сидельников Сергей Алексеевич доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

E-mail: ssidelnikov@mail.ru

ORCID 0000-0002-9913-5364

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы, постановка задач исследования

Савченко Александра Викторовна кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

E-mail: aleksandra76@list.ru

ORCID 0000-0002-0658-6407

Вклад в статью 20 % – написание текста работы

Тяпкина Дарья Андреевна студентка, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

E-mail: Orchidaceae.2017@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-7886-1175

Вклад в статью 20 % – написание текста работы

Бородай Александра Александровна студентка, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

E-mail: alexandra.108@mail.ru

ORCID 0000-0002-6632-5110

Вклад в статью 20 % – написание текста работы

Правила для авторов

Все материалы направляются в редакцию журнала строго через форму на сайте <http://vestnik.reaviz.ru>. Редакция не рассматривает материалы, полученные другим путём. Присланные в редакцию статьи должны быть оригинальными. Статьи могут быть представлены только на русском или английском языках. Редакция не принимает статьи, готовящиеся к публикации или уже опубликованные в других изданиях. Статьи и другие материалы должны быть написаны на литературном языке без орфографических и стилистических ошибок, тщательно отредактированы, соответствовать научному стилю речи и научной терминологии, не требовать дополнительного редактирования, либо нуждаться в минимальной правке. Все специальные термины, включая термины на латинском языке, должны точно соответствовать международным номенклатурам терминов: Terminologia Anatomica (TA), Terminologia Histologica (TH) и Terminologia Embryologica (TE), Международной классификации болезней 10-го пересмотра и другим международным терминологическим стандартам биомедицинских наук. Названия растений должны быть приведены в соответствии с Международной номенклатурой водорослей, грибов и растений (Мельбурн – Кодексом, 2011 г.) Международной ассоциации по таксономии растений; названия животных – в соответствии с Международным кодексом зоологической номенклатуры (IV издание, 2000 г.) Международной комиссии по зоологической номенклатуре; названия химических веществ и реактивов – в соответствии с номенклатурой Chemical Abstracts Service Registry Number (CASRN) и (или) Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) и т.д. Не допускается использование в статьях терминов «больной» (ед. ч.), «больные» (мн. ч.), рекомендуются термины «пациент» (ед. ч.) и «пациенты» (мн. ч.).

РУКОПИСЬ

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в одном из следующих форматов: *.odt, *.doc, *.docx, *.rtf.

Объем полного текста рукописи, в том числе таблицы и список литературы, для оригинальных исследования не должен превышать 25 000 знаков, для лекций и обзоров – 60 000. В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по

мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна быть следующей.

РУССКОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Название статьи. Должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются).

Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов (А.В. Иванов, В.Г. Петров, Д.Е. Сидоров). В случае, если в авторском списке представлено более одного имени, обязательно указание вклада (процент и описание) в данную работу каждого из авторов. Если авторство приписывают группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов (например: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи), фамилии располагаются в порядке уменьшения размера вклада соавторов. Для ответственного за связь с редакцией автора указывается контактная информация (почтовый и электронный адреса и доступный номер телефона, место работы, должность, научная степень и звание). Для всех авторов статьи следует привести идентификатор ORCID (например, <https://orcid.org/00000002-07461884>), а также место работы, должность, научную степень и звание.

Название учреждения. Необходимо привести полное официальное название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Фамилии первого автора должно соответствовать названию учреждения, упоминаемого также первым.

Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора

литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения.

Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны по значению и количеству соответствовать друг другу на русском и английском языках.

АНГЛОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Article title. Англоязычное название при соблюдении правил английского языка по смыслу должно полностью соответствовать русскоязычному.

Author names. ФИО необходимо писать так же, как в ранее опубликованных зарубежных работах. Авторам, публикующимся впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

Key words. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

ПОЛНЫЙ ТЕКСТ (на русском, английском или обоих языках), подписанный всеми соавторами, должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение (дискуссия), заключение, выводы.

Цель исследования – отражает необходимость решения актуального вопроса, вытекающую из содержания введения.

Задачи – последовательное представление этапов клинических, лабораторных и экспериментальных исследований, необходимых для достижения цели.

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературных данных, освещает состояние вопроса со ссылками на

наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется его цель (см. выше).

Материал и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование пациентах (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных/устройствах, дизайне исследования, использованных клинических, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Результаты – основная часть рукописи. Результаты следует излагать в тексте в логической последовательности, они также могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать или комментировать только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией представляются на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Используемые сокращения, кроме общеупотребительных, должны быть обязательно расшифрованы и вынесены в список, размещаемый в начале статьи.

Обозначения химических элементов и соединений, кроме случаев, когда в написании химических формул имеется объективная необходимость, приводятся в тексте словесно.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью – род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), а продукты, кодируемые соответствующими генетическими элементами – прописными прямыми буквами (TET).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на ранее опубликованные собственные и работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Необходимо выделить новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить пределы компетенции исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить гипотезы и обоснованные рекомендации.

Заключение. В разделе в тезисном плане подводятся итоги проведенного исследования, основанные на проанализированных данных, и выделяются вопросы, требующие дальнейшего решения.

Выводы. Последовательно, с использованием собственных данных, полученных в ходе исследования, отражают результаты решения поставленных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с правилами оформления пристатейных списков литературы, разработанными в соответствии с рекомендациями PubMed и Scopus (стандарт U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.292005 [R2010]). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных PubMed. Если журнал не индексируется в PubMed, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать не следует.

В список цитированной литературы рекомендуется включать работы, опубликованные в течение последних пяти лет.

Не допускаются: ссылки на неопубликованные работы, диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д. Ссылки на тезисы докладов конференций, конгрессов, съездов, законы и т.п. могут быть включены в список литературы **только в том случае**, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете – при этом указывается URL и дата обращения.

Ссылки на работы многолетней давности (исключение – редкие высокоинформативные работы), как и на учебники, пособия использовать категорически не рекомендуется.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др. (et al.)».

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (DOI), которые определяются на сайтах (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) и (<http://www.crossref.org/guestquery/>) соответственно. Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки DOI: Пример. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.4.1>

После ссылки DOI и URL (<http>) точка не ставится!

Все источники (**название** монографии, сборника, журнала) в списке литературы **выделяются курсивом**.

Для обеспечения понимания списка литературы иностранными читателями, а также для обеспечения учета цитирования источников в международных базах данных, необходимо предоставить информация о переводе основных элементов библиографической записи на английский язык. В связи с тем, что английское название для статьи, изначально опубликованной на русском языке, не является основным, оно приводится в квадратных скобках после описания на русском языке. В конце библиографического описания на английском языке в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ).

Пример:

Семеняго С.А., Жданович В.Н. Анатомические особенности венозного русла голени (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;3(41):53-56. [Semenyago S.A., Zhdanovich V.N. Anatomical features of the leg venous bed (literature review). *Health and ecology problems*. 2014;3(41):53-56. (in Russ)].

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовки. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Однако выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи. Декларировать конфликт интересов удобно в специальной электронной форме, разработанной ICMJE www.icmje.org/conflictinterest/

Информация о спонсорстве. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности лицам и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; M_o и т.д.). Пояснительные примечания при необходимости приводятся под таблицей. Сокращения должны быть перечислены в сноске также под таблицей в алфавитном порядке.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации в растровом и векторном формате) должны быть контрастными и четкими. Каждый рисунок должен быть помещен в

текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ниже приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть более 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. Векторные иллюстрации должны быть экспортированы в формат *.svg или *.eps.

В подписях к микрофотографиям указывается увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Ссылки на иллюстрации в тексте обязательны.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы, являющейся проспективным исследованием, необходимо указать, подписывали ли участники исследования (волонтеры) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В ином случае исследование должно удовлетворять принципам Хельсинкской декларации.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо (направление в печать, заключение экспертной комиссии или аналогичные им документы) с места работы автора, заверенные печатями и руководителем организации и другими уполномоченными лицами, а также последняя страница текста статьи с подписями всех соавторов и сопроводительное письмо от ответственного автора свободного образца. Кроме того, здесь же приводится информация о том, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее

опубликована и содержит полное раскрытие конфликта интересов (если конфликты интересов нет, то пишется «Конфликт интересов не заявляется»). В случае, если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Порядок отзыва (ретрагирования) статьи от публикации

1. Данный документ подготовлен на основе «Правил отзыва (ретрагирования) статьи от публикации» Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и описывает порядок устранения нарушений в опубликованных Издательством научных материалах.

2. Отзыв текста от публикации (ретракция) – механизм исправления опубликованной научной информации и оповещения читателей о том, что публикация содержит серьезные недостатки, ошибочные данные, которым нельзя доверять, о случаях дублирующих публикаций (когда авторы представляют одни и те же данные в нескольких публикациях), плагиата и сокрытия конфликтов интересов, которые могли повлиять на интерпретацию данных или рекомендации об их использовании.

3. Основания для отзыва статьи: обнаружение плагиата в публикации, дублирование статьи в нескольких изданиях, обнаружение в работе фальсификаций или фабрикаций (например, подтасовки экспериментальных данных), обнаружение в работе серьезных ошибок (например, неправильной интерпретации результатов), что ставит под сомнение ее научную ценность, некорректный состав авторов (отсутствует тот, кто достоин быть автором; включены лица, не отвечающие критериям авторства), скрыт конфликт интересов (и иные нарушения публикационной этики), перепубликация статьи без согласия автора.

4. Издательство осуществляет ретракцию по официальному обращению автора/коллектива авторов статьи, мотивированно объяснившего причину своего решения, а также по решению редакции журнала на основании собственной экспертизы или поступившей в редакцию информации.

5. Редакция в обязательном порядке информирует автора (ведущего автора в случае коллективного авторства) о ретракции статьи и обосновывает ее причины. Если автор/авторский коллектив игнорирует сообщения, редакция информирует об этом Совет по этике научных публикаций АНРИ.

6. Статья и описание статьи остаются на интернет-сайте журнала в составе соответствующего

выпуска, но на электронную версию текста наносится надпись ОТОЗВАН/RETRACTED и дата ретракции, эта же помета ставится при статье в оглавлении выпуска. В комментарии к статье указывается причина ретракции (в случае обнаружения плагиата – с указанием на источники заимствования). Механическое удаление статьи из электронной версии журнала и из архива не происходит, тексты отозванных статей остаются там, где они были ранее, с соответствующей пометой.

7. Информация об отозванных статьях передается в Совет по этике научных публикаций АНРИ (для внесения информации в единую базу ретрагированных статей) и в НЭБ (elibrary.ru) (информация о статье и полный текст остаются на elibrary.ru, но дополняются информацией о ретракции. Отзывные статьи и ссылки из них исключаются из РИНЦ и не участвуют при расчете показателей).

8. Оплата за сопутствующие расходы по публикации ретрагированных статей не возвращается.

Авторские права. Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большому количеству ссылок на данную работу.

Приватность. Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.