

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 4
—
2023



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

Журнал включен

Высшей аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.П. Мамаева, Н.В. Пенькова

Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 14.12.2023
Дата выхода в свет 27.12.2023

Формат 60×84 1/8
Усл. печ. л. 19,6. Тираж 500 экз.
Заказ № 52 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

2023

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Э. Хусуйин (Киришехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2023

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФЦ77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editorial office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
Naberezhnaya reki Sviyagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva, N.V. Penkova

Publishing office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk, L.
Tolstoy St., 42

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 14.12.2023
Date of the press 27.12.2023

Format 60×84 1/8
Print. page 19,6. Circulation is 500 copies
Order No. 52 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 4
2023

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozarov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia).
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Яшин С.С., Федорина Т.А., Сердобольская Ю.В., Сергеева Е.В. ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ COVID-19	6
Киёк М.А. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ	21
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	38
Суворова Т.Н., Грибова Н.П. СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ	38
Молчанова Ж.И. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРАЖЕННОГО ПОЛУШАРИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ	48
Ситникова А.И., Белова Л.А., Машин В.В., Белов Д.В., Маджидова Я.Н. ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ.....	55
Рябченко А.Ю. РАЗЛИЧИЯ В ПРОФИЛЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ АМНЕЗИЕЙ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ	64
Кит О.И., Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Харагезов Д.А., Немашкалова Л.А., Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статешный О.Н., Пандова О.В. ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	73
Серов В.А., Ширияевская Д.В., Гноевых В.В., Разин В.А., Ширияевский О.А. КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	88
Ефремов И.М., Мидленко В.И. СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАВМ И ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОМ АППАРАТЕ.....	99
Салахов Е.К., Власов А.П., Рубцов О.Ю., Захаров А.А., Казаков Р.Р., Дормидонтов М.Ю. ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ	109
Саранская Я.Е., Киселева Л.М. ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С	120
Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Фатеев И.В., Овчинникова А.С. АТРОФИЧЕСКИЕ РУБЦЫ КАК ОБЪЕКТ ТЕРАПИИ НЕОРГАНИЧЕСКИМИ ГЕЛЯМИ	126
Афонин И.С., Апанасевич В.И., Зиновьев С.В., Папынов Е.К., Евдокимов И.О., Шичалин О.О., Усов В.В., Костив Е.П., Плехова Н.Г. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ДИСПЕРСНОГО БИОКОМПЗИТА НА ОСНОВЕ ВОЛЛАСТОНИТА	144
Шидин В.А., Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Леднева Д.С., Марков А.А., Матвиенко В.В., Матусевич С.Л., Нурғалиева А.Р., Соловьёв Г.С., Соловьёва О.Г., Спирина Ю.С., Стеблюк А.Н. МОРФОГЕНЕЗ КОЖНОГО РЕГЕНЕРАТА И ЛОКАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ	153

CONTENTS

REVIEWS	6
Yashin S.S., Fedorina T.A., Serdobol'skaya Yu.V., Sergeeva E.V. POST-COVID-19 LUNG PATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY	6
Kiek M.A. PREMENSTRUAL SYNDROME: BASIC APPROACHES TO TREATMENT	21
CLINICAL MEDICINE	38
Suvorova T.N., Gribova N.P. STABILOMETRIC ANALYSIS OF MOTOR DISORDERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN THE CAROTID ARTERY IN THE EARLY REHABILITATION PERIOD	38
Molchanova Zh.I. CHARACTERISTICS OF COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH RIGHT-SIDE AND LEFT-SIDE ISCHEMIC STROKE	48
Sitnikova A.I., Belova L.A., Mashin V.V., Belov D.V., Madzhidova Ya.N. VARIATIONS IN THE CLINICAL COURSE OF CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS	55
Ryabchenko A.Yu. DIFFERENCES IN THE CARDIOVASCULAR RISK FACTOR PROFILES IN PATIENTS WITH TRANSIENT GLOBAL AMNESIA AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	64
Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Nemashkalova L.A., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N., Pandova O.V. PARAMETERS OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND COVID-19 IN ANAMNESIS	73
Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Gnoevykh V.V., Razin V.A., Shiryayevskiy O.A. COMORBIDITY OF PATIENTS WITH COVID-19 (PATHOLOGICAL STUDIES)	88
Efremov I.M., Midlenko V.I. CONTROVERSIAL ISSUES OF ANTIBIOTIC THERAPY DURATION IN PATIENTS AFTER INJURIES AND SURGERIES ON MUSCULOSKELETAL SYSTEM	99
Salakhov E.K., Vlasov A.P., Rubtsov O.Yu., Zakharov A.A., Kazakov R.R., Dormidontov M.Yu. LAPAROSCOPY FOR ACUTE PERITONITIS	109
Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M. EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C	120
Nikonorova V.G., Krishtop V.V., Fateev I.V., Ovchinnikova A.S. ATROPHIC SCARS AS AN OBJECT OF INORGANIC GEL TREATMENT	126
Afonin I.S., Apanasevich V.I., Zinov'ev S.V., Papynov E.K., Evdokimov I.O., Shichalin O.O., Usov V.V., Kostiv E.P., Plekhova N.G. MORPHOLOGICAL PATTERN OF BONE TISSUE DURING IMPLANTATION OF DISPERSED BIOCOMPOSITE BASED ON WOLLASTONITE	144
Shidin V.A., Aptekar' I.A., Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Markov A.A., Matvienko V.V., Matusevich S.L., Nurgalieva A.R., Solov'ev G.S., Solov'eva O.G., Spirina Yu.S., Steblyuk A.N. MORPHOGENESIS OF SKIN REGENERATE AND LOCAL FACTORS OF ITS REGULATION	153

ОБЗОРЫ

УДК 616.24

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-6-20

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ COVID-19

С.С. Яшин, Т.А. Федорина, Ю.В. Сердобольская, Е.В. Сергеева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия

В статье приводится описание основных патогенетических и патоморфологических аспектов возникновения и развития пневмофиброза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Проанализированы публикации из научной электронной библиотеки eLibrary и базы данных PubMed на русском и английском языках, находящиеся в открытом доступе.

Ключевым аспектом патогенеза пневмофиброза видится активация фибробластов и миофибробластов, что в ответ на повреждение легочной паренхимы приводит к их пролиферации и дифференцировке и запускает каскад цитокиновых реакций. За регуляцию воспалительно-репаративного процесса в легких отвечают популяции Т-хелперов, которые непосредственно или опосредованно запускают процесс ремоделирования легочной паренхимы в пользу фиброзного компонента. Роль цитокинов, по данным литературы, оценивается по-разному, и в настоящее время не существует единого мнения о их влиянии на процесс формирования пневмофиброза. Однако исследования, показывающие возможность профилактики и лечения фиброза антицитокиновыми препаратами, ставят во главу угла именно развитие цитокинового шторма.

Факторы роста, особенно TGF, FGF, PDGF, однозначно являются важными не только в понимании патогенеза, но и в нахождении новых, перспективных точек терапевтического воздействия.

По объективным причинам многие авторы воздерживаются от количественных оценок долгосрочных последствий. Противоречивы и данные о стойкости и возможностях регрессии постковидного пневмофиброза.

Несмотря на широкую освещенность вопросов, связанных с патогенезом новой коронавирусной инфекции и развитием пневмофиброза при ней, многие молекулярные механизмы остаются скрытыми от исследователей, что однозначно открывает новые перспективы в диагностике, профилактике и лечении.

Ключевые слова: пневмофиброз, COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, интерстициальные заболевания легких.

Введение. Первые случаи заражения SARS-CoV-2 были зарегистрированы в декабре 2019 г. в Ухане (Китай). Генетический анализ вирусной последовательности предполагает, что вирус возник у летучих мышей и распространился среди людей через промежуточного хозяина. SARS-CoV-2 – оболочечный вирус, заражающий своего хозяина с помощью серии шиповидных протеинов, которые создают короноподобный вид. Уникальное качество спайк-протеина SARS-CoV-2 заклю-

чается в расщеплении рядом находящихся сериновых протеаз, что способствует его значительной трансмиссивности и инфекционности. Считается, что поражается несколько клеток-мишеней, включая пневмоциты типа II и альвеолярные макрофаги в легких, а также энтероциты в кишечнике и базальные эпителиальные клетки в носовых ходах [1–3].

Термин «пневмофиброз» определяет патологическое состояние, при котором паренхима легкого подвергается необратимому процессу

избыточного роста, склерозирования и/или рубцевания, что связано с избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу, характеризующуюся различными клиническими, рентгенологическими и патологическими паттернами, которые широко поражают паренхиму легких. Для некоторых ИЗЛ характерна разная степень пневмофиброза, в частности идиопатический пневмофиброз (идиопатический легочный фиброз, ИЛФ) считается наиболее репрезентативным типом. ИЛФ имеет наихудший прогноз со средней выживаемостью 2–5 лет после постановки диагноза и действительно представляет собой огромную нерешенную медицинскую проблему. ИЛФ проявляется в старшем возрасте с большей распространенностью у мужчин, чем у женщин, и при отсутствии какой-либо явной провокации. Пневмофиброз также представляет собой терминальную стадию ИЗЛ [4].

Патогенез. Пневмофиброз является одним из известных последствий тяжелого течения COVID-19, а исследования описывают остаточные легочные аномалии у части пациентов и после выздоровления. Известные факторы риска развития пневмофиброза после COVID-19 включают возраст, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и потребность в искусственной вентиляции легких. Данная патология также является известным последствием тяжелого и/или стойкого повреждения легких по другим причинам, таким как заболевания соединительной ткани, хронические гранулематозные заболевания, воздействие лекарственных препаратов и респираторные инфекции [5].

Фиброз рассматривается как следствие нарушения процесса репарации и напрямую связывается с тяжестью провоцирующего события. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, причем как вирусные, так и иммунные. Дополнительные факторы могут предрасполагать к тяжелому повреждению легких и увеличивать риск смерти или пневмофиброза у выживших [6].

В процессе нормальной репарации легкое восстанавливает свою нормальную структуру

и функцию. Альвеолярные эпителиальные клетки типа 1 (АЕС1) составляют 90 % альвеолярной поверхности [7]. При повреждении АЕС1 альвеолоциты 2-го типа (АЕС2) подвергаются апоптозу или дифференцировке в первый тип для восстановления альвеолярного эпителия [8], однако при обширном повреждении АЕС2 не могут адекватно восстановить эпителий, что приводит к аномальному развитию тканей с последующей активацией фибробластов, отложением коллагена, соединительной ткани и ангиогенезом [9].

Основными типами клеток при идиопатическом легочном фиброзе являются фибробласты и миофибробласты. В аномальной биохимической среде, продуцируемой активированными эпителиальными и эндотелиальными клетками, фибробласты и миофибробласты активируются для дифференцировки и пролиферации [10]. Фибробласты в альвеолярном интерстиции синтезируют основные вещества внеклеточного матрикса – коллаген и фибронектин. FGF, PDGF и TGF- β стимулируют миграцию фибробластов к месту повреждения, и эти фибробласты приобретают профибротический фенотип, устойчивый к апоптозу [11].

Фибробласты играют важную роль в восстановлении тканей, пролиферируя и дифференцируясь в миофибробласты, а также модулируя объем внеклеточного матрикса [12]. Миофибробласты продуцируют более плотный внеклеточный матрикс по сравнению с фибробластами, а наличие актина гладких мышц вызывает пространственную реорганизацию коллагеновых фибрилл [13]. Уплотнение легочной ткани будет препятствовать газообмену и в конечном итоге приведет к снижению функции легких, одышке и непереносимости физической нагрузки.

Предполагается, что тяжелое воспаление и цитокиновый шторм участвуют в патогенезе COVID-19, хотя это предположение продолжает оставаться предметом споров [14, 15] и относительная важность воспалительных цитокинов в развитии COVID-19 до сих пор неясна. Было обнаружено, что маркеры воспаления, особенно IL-6 [16], в тяжелых случаях COVID-19 предсказывают необходимость ис-

кусственной вентиляции легких. В ряде рандомизированных контролируемых исследований сообщалось об использовании моноклональных антител, которые ингибируют как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы IL-6, у пациентов с COVID-19 со смешанными результатами, поскольку в исследовании включались менее тяжелые пациенты и исключались пациенты, получавшие респираторную поддержку [17].

Макрофаги, находящиеся в легких, делятся на два типа популяций в зависимости от их происхождения: резидентные альвеолярные макрофаги и макрофаги, происходящие из моноцитов. Они обладают способностью поляризоваться от M1, провоспалительного фенотипа, к альтернативно активированному статусу M2, который участвует в заживлении и противовоспалительной активности. Эти клетки усиливают фиброз за счет синтеза IL-1 β и CCL18 или ингибируют его, продуцируя матриксные металлопротеиназы (MMP) [18], которые разрушают внеклеточный матрикс. Поляризованные макрофаги M2 ответственны за ингибирование воспалительного процесса и стимулирование фиброза посредством секреции хемокинов, MMP, тканевого ингибитора металлопротеиназ и фибронектина. Более того, макрофаги M2 обладают способностью трансдифференцироваться в фиброцитоподобные клетки, которые экспрессируют коллаген [19].

В регуляции фибротического процесса участвуют иммунокомпетентные клетки, прежде всего CD4⁺-Т-лимфоциты. Они способны образовывать хемокины, цитокины, факторы роста, которые в свою очередь могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также продуцирование ими коллагена. В настоящее время в качестве регуляторов фиброобразования рассматривают определенные субпопуляции CD4⁺-Т-лимфоцитов, в частности Th1, Th2, Th17 и Th22 [20]. Так, Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФН γ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов. Th2 также играют важную роль в процессе формирования фиброзной ткани. Цитокины, которые они продуцируют, а именно IL-4, IL-13 и IL-5, участвуют в

регуляции тканевого ремоделирования (в частности, рецепторы для IL-4 и IL-13 обнаружены на субпопуляциях тканевых фибробластов). Стимуляция IL-4 или IL-13 запускает синтез белков внеклеточного матрикса и дифференцировку миофибробластов. Подавление провоспалительной активности макрофагов этими интерлейкинами может противодействовать воспалению, возникающему при COVID-19, в зависимости от фазы инфекции [21]. И хотя IL-4 и IL-13 в процессе воспаления в легких у больных COVID-19 напрямую не участвуют, опосредованно они могут влиять на развитие цитокинового шторма и последующего фиброобразования в качестве медиаторов, регулирующих иммунные ответы Th1 и Th17. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19 отмечают значительное повышение уровня цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2 (IL-4, IL-6 и IL-13) стимулируют синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а также продуцирование коллагена фибробластами. В связи с этим повышается риск развития пневмофиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [22].

TGF- β представляет собой многофункциональный цитокин, который играет решающую роль в восстановлении тканей после повреждения, а сигнальный путь TGF- β 1 преимущественно вовлечен в патогенез фиброзного заболевания легких, поскольку он индуцирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов. Имеются сообщения о том, что TGF- β 1 индуцирует фиброз легких, активируя SMAD-независимые и SMAD-зависимые пути, увеличивая объем внеклеточного матрикса и отложение коллагена [23, 24].

Из-за цитокинового шторма в месте инфекции может происходить приток макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, вызывая повреждение легких. Презентация антигенов приводит к пролиферации и дифференцировке CD4⁺-Т-клеток в подклассы, такие как Th2. Альтернативно активированные макрофаги фенотипа M2 индуцируются IL-4. Наблюдалась повышенная иммуноэкспрессия сфингозина-1 (макрофаги M2) и IL-4 в группе пациентов с COVID-19, что свидетельствует об активации пути Th2 [25].

Исследования с пациентами, перенесшими COVID-19, показали, что повышенный уровень IL-4 был связан с тяжелыми респираторными симптомами. Кроме того, цитокины, стимулирующие путь Th2, могут препятствовать ответу Th1, поскольку они подавляют активацию макрофагов фенотипа M1. Ответ Th2, помимо того что неэффективен для элиминации вируса, стимулирует выработку цитокинов, таких как TGF- β 1, усугубляя процесс ремоделирования ткани [26].

В дополнение к ответу цитокинов ответ легких на повреждение включает активацию миофиibroбластов, которые дифференцируются из фибробластов, а затем быстро рекрутируются в легкие для облегчения процессов восстановления [27]. Отложение внеклеточного матрикса также может служить защитой, отгораживая область повреждения и предотвращая распространение воспаления на здоровые участки, однако дисбаланс в отложении этих белков приводит к формированию фиброза. Ослабление дифференцировки миофиibroбластов и ограничение отложения коллагена может быть хорошей стратегией для замедления прогрессирования пневмофиброза [28].

Патоморфология. При острой стадии инфекции COVID-19 SARS-CoV-2 связывается с альвеолярными эпителиальными клетками II типа, что сопровождается эмиграцией большого количества воспалительных клеток, нарушением целостности альвеол, заполнением полостей альвеол и терминальных бронхиол слизью и отечной жидкостью [29]. В то же время инициируется альвеолярная регенерация и репарация, дифференцируются фибробласты и миофиibroбласты, начинается процесс фиброза. В период реконвалесценции, по мере прогрессирования заболевания, воспаление в легких постепенно уменьшается, происходит репарация и регенерация поврежденных альвеол. Фиброзная соединительная ткань продолжает разрастаться, и по мере накопления внеклеточного матрикса вторичный пневмофиброз, вызванный SARS-CoV-2, постепенно усугубляется [30].

Гистопатологически различают 3 фазы развития поражения легких при ОРДС: экссу-

дательную, пролиферативную и фибротическую. В пролиферативной фазе альвеолярные клетки II типа пролиферируют с регенерацией и ремоделированием эпителиальных клеток вместе с пролиферацией фибробластов. Впоследствии у некоторых пациентов прогрессирует фибротическая фаза, включающая отложение коллагена в альвеолярном, сосудистом и интерстициальном руслах, что приводит к необратимому развитию кистозных изменений и ограниченному функциональному восстановлению. Ряд клинических, рентгенологических и гистологических исследований показал, что прогрессирование пневмофиброза, обычно осложняющее тяжелое течение COVID-19, может потенциально снижать выживаемость пациентов [31, 32].

Макроскопически легкие неравномерно уплотненные, тяжелые, безвоздушные, розово-красные на разрезах, при надавливании с поверхности разрезов стекает темно-красная жидкость в повышенном количестве. Гистологически альвеолы неравномерно расширены, местами с разрывом межальвеолярных перегородок, отмечаются участки ателектазов и дистелектазов, в просвете – отечная жидкость, диффузно выявляется серозно-гнойный экссудат с десквамированными альвеолоцитами, на стенках альвеол – гиалиновые мембраны, участки пневмофиброза с нарушением гистоархитектоники, определяется соединительная ткань в альвеолярных ходах, в просветах альвеол [33]. Межальвеолярные перегородки утолщены и склерозированы, местами обильно инфильтрированы клетками лимфоидного ряда. Идентичная инфильтрация отмечается и вокруг сосудов, выявляются также эритроцитарные сладжи и стазы в сосудах. В просвете бронхов – клетки слущенного эпителия и серозно-гнойный экссудат [34].

Путь деформации и ремоделирования легочной архитектуры зависит от фибробластов, реагирующих на повреждение: они мигрируют в альвеолярное пространство, секретируют и регулируют внеклеточный матрикс и могут дифференцироваться в миофиibroбласты [35, 36].

Клинические аспекты. Диагноз пневмофиброза выставляется на основании клини-

ческих симптомов, рентгенологических данных и истории тяжелого ОРДС, вызванного COVID-19. Клинические симптомы пневмофиброза включают сухой кашель, утомляемость и одышку. При компьютерной томографии легких выявляются следующие признаки: паренхиматозные тяжи, архитектурная деформация и тракционные бронхоэктазы [37–39].

Прогноз у пациентов с легочным фиброзом, вызванным вирусной инфекцией, варьирует. Более чем у трети пациентов, выживших после тяжелой пневмонии COVID-19, выписанных из больницы, развился пневмофиброз. Более того, во многих исследованиях сообщается, что такие вирусы, как ЦМВ, вирус гриппа, вирус птичьего гриппа, SARS-CoV, MERS-CoV, вызывают долговременное повреждение легких и остаются факторами риска пневмофиброза в течение длительного времени после заражения [40–42].

Многочисленные сходства COVID-19 с атипичной пневмонией предрасполагают к сопоставлению риска прогрессирования фиброза легких. В связи с этим могут быть предложены три взаимодополняющие стратегии снижения вероятности развития фиброза легких: более интенсивное и продолжительное ингибирование репликации вируса; длительное торможение воспалительной реакции; введение антифибротических препаратов [43].

В настоящее время нет полностью проверенных вариантов лечения поствоспалительного пневмофиброза COVID-19 [43]. Различные стратегии лечения находятся в стадии оценки. Было предположено, что длительное применение противовирусных, противовоспалительных и антифибротических препаратов снижает вероятность развития фиброза легких [22, 44]. Антифибротические препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, обладают противовоспалительным действием, поэтому их можно использовать даже в острой фазе пневмонии, вызванной COVID-19. Имеются данные, основанные на историях болезни трех пациентов, об использовании пирфенидона, азитромицина и преднизолона для лечения пневмофиброза после ОРДС, вызванного H1N1. В настоящее время в литературе под-

держивается использование антифибротических средств в первую неделю развития ОРДС для предотвращения таких последствий, как фиброз легких. Имеются данные и о применении с этой целью препаратов биологической терапии [45, 46].

Таким образом, существует острая необходимость в идентификации биомаркеров на ранних стадиях заболевания для выявления пациентов, у которых вероятно развитие пневмофиброза. Обоснование применения антифибротической терапии должно быть персонализированным, а роль прецизионной медицины предполагает прогнозирование групп высокого риска. Реабилитация в острой стадии и особенно в стадии выздоровления является полезной, поскольку она способствует улучшению дыхательной функции, повышению выносливости при физических нагрузках, улучшению самообслуживания в повседневной жизни [47, 48].

Обсуждение. Пневмофиброз может развиться либо после хронического воспаления, либо как первичный, генетически обусловленный и возрастной фибропролиферативный процесс и является признанным последствием ОРДС. Тем не менее большинство последующих исследований, включающих как физиологические измерения, так и КТ грудной клетки, показали, что стойкие рентгенологические отклонения после ОРДС не имеют большого клинического значения и стали менее распространенными в эпоху защитной вентиляции легких. По имеющимся данным, ОРДС развивается примерно у 40 % пациентов с COVID-19, а 20 % случаев ОРДС являются тяжелыми. Следует отметить, что средний возраст пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, по-видимому, выше, чем у пациентов с MERS или SARS, что, возможно, является следствием более широкого распространения среди населения. Необратимо прогрессирующее интерстициальное повреждение легких характеризуется снижением функции внешнего дыхания, усилением степени фиброза на КТ, ухудшением симптомов и качества жизни, а также ранней смертностью. Кроме того, относительно не-

большая степень остаточного, но непрогрессирующего фиброза может привести к значительной заболеваемости и смертности среди пожилых пациентов с COVID-19 [49].

По данным исследований COMEBAC, при повторной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) через 4 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 изменения по типу «матового стекла» были выявлены у 63 % пациентов, пневмофиброз встречался у 19 %. У пациентов, переживших ОРДС, частота выявления фиброза составляла 39 % и была выше, чем у переболевших в более легкой форме. Однако функциональные тесты оценки дыхательной системы в большинстве случаев были нормальными. В среднем пневмофиброз занимает около 10 % от общего объема легких. Фокусы пневмофиброза описываются более чем у трети больных через 6 мес. после госпитализации по поводу острой коронавирусной инфекции, другие авторы указывают на более высокую распространенность этих изменений – до 72 %. Среди остаточных респираторных симптомов наиболее часто отмечается одышка, хронический кашель и боль в груди, что сопровождается нарушением функции легких. Однако через несколько месяцев, несмотря на сохраняющуюся одышку, функциональные легочные пробы нормализуются. Например, имеются данные о том, что через 3 мес. после госпитализации 71 % больных все еще продолжали жаловаться на одышку, но существенных функциональных отклонений при проведении проб не отмечалось. Возраст, исходная степень поражения легких (по данным МСКТ грудной клетки) и потребность в интубации или инвазивной вентиляции определяют большую вероятность нарушения легочной функции через 3 мес. после перенесенного COVID-19. Участки инфильтрации по типу «матового стекла» визуализируются у 75 % пациентов и ассоциируются с ухудшением функции легких. По данным других авторов, через 12 мес. у большинства больных наблюдалось существенное улучшение состоя-

ния и переносимости физических нагрузок, хотя около 5 % пациентов все еще жаловались на одышку. К этому сроку функциональные легочные тесты были снижены примерно у трети больных, а у 24 % больных при МСКТ выявлялись постковидные изменения [50–52].

Фиброз при SARS встречался редко, а при MERS наблюдался у трети пациентов. Факторы риска включают пожилую возраст, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и большое поражение легких в острой фазе. Гистологическое исследование показало, что развивается двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточным фибромиксоидным экссудатом и десквамацией пневмоцитов [53]. Имеются данные о развитии обширного интерстициального фиброза легких с частичной гиалиновой дегенерацией и геморрагическим инфарктом легкого, прогрессирующим внутри- или интерсептальным утолщением, неровными узорами и интерстициальными изменениями. Эти данные свидетельствовали о развитии фиброза, хотя было слишком рано маркировать эти изменения легких как необратимый фиброз в течение 3 нед. [54].

Заключение. Анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов позволяет сделать вывод, что пневмофиброз после COVID-19 является одним из наиболее частых осложнений, обусловленным необратимыми процессами избыточного роста компонентов соединительной ткани. Однако необходимы дополнительные исследования, способствующие полному и детальному определению основных патогенетических механизмов развития фиброза легких, вызванного COVID-19. При этом основное предположение заключается в неадекватном разрешении повреждения легких или дисрегуляции репаративного процесса. Несмотря на множество первоначальных легочных или внелегочных поражений, которые приводят к ОРДС, наверняка имеется общий нисходящий путь, который ведет к фиброзу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Яшин С.С., Сердобольская Ю.В.

Литературный поиск, обработка материала: Сердобольская Ю.В., Сергеева Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Яшин С.С., Федорина Т.А.

Написание и редактирование текста: Федорина Т.А., Яшин С.С., Сергеева Е.В.

Литература

1. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320 (2): L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
2. Wang M., Chang W., Zhang L., Zhang Y. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2022; 18 (15): 5827–5848. DOI: 10.7150/ijbs.77561.
3. Valyaeva A.A., Zharikova A.A., Sheval E.V. SARS-CoV-2 cellular tropism and direct multiorgan failure in COVID-19 patients: Bioinformatic predictions, experimental observations, and open questions. *Cell Biol Int.* 2023; 47 (2): 308–326. DOI: 10.1002/cbin.11928.
4. Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L., Romei C., Martini C. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol.* 2021; 193: 114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812.
5. Doane J.J., Hirsch K.S., Baldwin J.O., Wurfel M.M., Pipavath S.N., West T.E. Progressive Pulmonary Fibrosis After Non-Critical COVID-19: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933458. DOI: 10.12659/AJCR.933458.
6. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
7. Wade H., Duan Q., Su Q. Interaction between Sars-CoV-2 structural proteins and host cellular receptors: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2022; 132: 243–277. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2022.05.010.
8. Bhat S., Rishi P., Chadha V.D. Understanding the epigenetic mechanisms in SARS CoV-2 infection and potential therapeutic approaches. *Virus Res.* 2022; 318: 198853. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198853.
9. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: Involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 186. DOI: 10.1038/s41392-022-01043-6.
10. Harne R., Williams B., Abdelal H.F.M., Baldwin S.L., Coler R.N. SARS-CoV-2 infection and immune responses. *AIMS Microbiol.* 2023; 9 (2): 245–276. DOI: 10.3934/microbiol.2023015.
11. Yim J., Lim H.H., Kwon Y. COVID-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Arch Pharm Res.* 2021; 44 (5): 499–513. DOI: 10.1007/s12272-021-01331-9.
12. Gong X., Khan A., Wani M.Y., Ahmad A., Duse A. COVID-19: A state of art on immunological responses, mutations, and treatment modalities in riposte. *J Infect Public Health.* 2023; 16 (2): 233–249. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.019.
13. Chen X., Li H., Song H., Wang J., Zhang X., Han P., Wang X. Meet changes with constancy: Defence, antagonism, recovery, and immunity roles of extracellular vesicles in confronting SARS-CoV-2. *J Extra-cell Vesicles.* 2022; 11 (12): e12288. DOI: 10.1002/jev.12288.
14. Islamuddin M., Mustfa S.A., Ullah S.N.M.N., Omer U., Kato K., Parveen S. Innate Immune Response and Inflammasome Activation During SARS-CoV-2 Infection. *Inflammation.* 2022; 45 (5): 1849–1863. DOI: 10.1007/s10753-022-01651-y.
15. Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppuswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A. COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *Int J Biol Macromol.* 2021; 193 (Pt. B): 1165–1200. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.144.
16. Purbey P.K., Roy K., Gupta S., Paul M.K. Mechanistic insight into the protective and pathogenic immune-responses against SARS-CoV-2. *Mol Immunol.* 2023; 156: 111–126. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.03.009.
17. John A.E., Joseph C., Jenkins G., Tatler A.L. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021; 302 (1): 228–240. DOI: 10.1111/imr.12977.

18. Guo X., Cao J., Cai J.P., Wu J., Huang J., Asthana P., Wong S.K.K., Ye Z.W., Gurung S., Zhang Y., Wang S., Wang Z., Ge X., Kwan H.Y., Lyu A., Chan K.M., Wong N., Huang J., Zhou Z., Bian Z.X., Yuan S., Wong H.L.X. Control of SARS-CoV-2 infection by MT1-MMP-mediated shedding of ACE2. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 7907. DOI: 10.1038/s41467-022-35590-x.
19. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C., Mihu A., Pieretti G., Alfano R., Peluso L., Trotta M.C., D'Amico M., Hermenean A. Cellular and Molecular Mechanism of Pulmonary Fibrosis Post-COVID-19: Focus on Galectin-1, -3, -8, -9. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8210. DOI: 10.3390/ijms23158210.
20. Lin J., Law R., Korosec C.S., Zhou C., Koh W.H., Ghaemi M.S., Samaan P., Ooi H.K., Matveev V., Yue F., Gingras A.C., Estacio A., Buchholz M., Cheatley P.L., Mohammadi A., Kaul R., Pavinski K., Mubareka S., McGeer A.J., Leis J.A., Heffernan J.M., Ostrowski M. Longitudinal Assessment of SARS-CoV-2-Specific T Cell Cytokine-Producing Responses for 1 Year Reveals Persistence of Multicytokine Proliferative Responses, with Greater Immunity Associated with Disease Severity [published correction appears in *J Virol.* 2023 28; 97 (2): e0008023]. *J Virol.* 2022; 96 (13): e0050922. DOI: 10.1128/jvi.00509-22.
21. Silva M.J.A., Ribeiro L.R., Lima K.V.B., Lima L.N.G.C. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1001198. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1001198.
22. Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовиналуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский совет.* 2021; (12): 154–160. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160.
23. Ramírez-Martínez G., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A., Ignacio-Cortés S., Gómez-García I.A., Rodríguez-Reyna T.S., Choreño-Parra J.A., Zúñiga J. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *J Interferon Cytokine Res.* 2022; 42 (8): 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
24. Chiou W.C., Huang G.J., Chang T.Y., Hsia T.L., Yu H.Y., Lo J.M., Fu P.K., Huang C. Ovatodiolide inhibits SARS-CoV-2 replication and ameliorates pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β /T β Rs signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2023; 161: 114481. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114481.
25. Baker D., Forte E., Pryce G., Kang A.S., James L.K., Giovannoni G., Schmierer K. The impact of sphingosine-1-phosphate receptor modulators on COVID-19 and SARS-CoV-2 vaccination. *Mult Scler Relat Disord.* 2023; 69: 104425. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104425.
26. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V., Collete M., da Silva F.P.G., Oricil A.G.G., Barbosa G.S., da Silva G.V.C., Wiedmer D.B., da Silva Dezidério F., Noronha L. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
27. Cavallieri F., Sellner J., Zedde M., Moro E. Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections. *Handb Clin Neurol.* 2022; 189: 331–358. DOI: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00004-5.
28. Tran S., Ksajikian A., Overbey J., Li P., Li Y. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells.* 2022; 11 (16): 2489. DOI: 10.3390/cells11162489.
29. Kato T., Asakura T., Edwards C.E., Dang H., Mikami Y., Okuda K., Chen G., Sun L., Gilmore R.C., Hawkins P., De la Cruz G., Cooley M.R., Bailey A.B., Hewitt S.M., Chertow D.S., Borczuk A.C., Salvatore S., Martinez F.J., Thorne L.B., Askin F.B., Ehre C., Randell S.H., O'Neal W.K., Baric R.S., Bouchar R.C. Prevalence and Mechanisms of Mucus Accumulation in COVID-19 Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206 (11): 1336–1352. DOI: 10.1164/rccm.202111-2606OC.
30. Воробьева О.В., Романова Л.П. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. *Современная ревматология.* 2022; 16 (2): 69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73.
31. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Tan K., Yang W., Zhao H., Wang G.Q. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93 (3): 1378–1386. DOI: 10.1002/jmv.26634.
32. Лутфарахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Миронов П.И., Гражданкин А.А., Здорик Н.А., Фаизова А.Р., Какаулин А.Г. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020; 15 (3): 22–27.
33. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. *Терапия.* 2020; 6 (5): 35–46. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.35-46.

34. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K., Nishida T., Watanabe A., Okada N., Yamakawa K., Nochioka K., Fujimi S. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021; 108: 454–460. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.
35. Mylvaganam R.J., Bailey J.I., Sznajder J.I., Sala M.A. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev.* 2021; 30 (162): 210194. DOI: 10.1183/16000617.0194-2021.
36. Родионов В.Э., Авдалян А.М., Коновалов Д.М., Борискин Н.В., Тюрин И.Н., Проценко Д.Н., Зайратьянц О.В., Филипенко М.Л., Оскорбин И.П., Корюков М.А. Особенности клеточного состава воспалительного инфильтрата в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19. *Архив патологии.* 2022; 84 (3): 5–13. DOI: 10.17116/patol2022840315.
37. Rumende C.M. Pulmonary Fibrosis Caused by Severe COVID-19 Infection: Discharge May Not Be The End of Treatment. *Acta Med Indones.* 2021; 53 (2): 141–142.
38. Черноротов В.А., Гришин М.Н., Костенич В.С., Гришин М.М. Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. *Крымский терапевтический журнал.* 2021; 3: 51–55.
39. Комиссарова К.В., Годзенко А.В., Румянцев Ю.И., Дорошенко Д.А., Гордеев И.Г., Аверков О.В., Вечорко В.И. Динамика КТ-картины у пациентов с критической степенью поражения легочной ткани, вызванной вирусом SARS-COV-2. *REJR.* 2022; 12 (2): 13–20. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-13-20.
40. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
41. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021; 223: 108652. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108652.
42. Arcangeletti M.C., D'Accolti M., Maccari C., Soffritti I., Conto F., Chezzi C., Calderaro A., Ferri C., Caselli E. Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (17): 6397. DOI: 10.3390/ijms21176397.
43. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 (13): 1442–1446. DOI: 10.1177/2047487320932695.
44. Бонцевич Р.А., Заева А.А., Гаврилов П.В. Случай ведения пациента с длительным персистированием постковидного синдрома и наличием грубых интерстициальных изменений в легких. *Актуальные проблемы медицины.* 2022; 46 (1): 23–37. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37.
45. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2018; 15: 131–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-131-136.
46. Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Шубина И.Ж., Манина И.В., Киселевский М.В., Лукашев А.Н. Противоопухолевый ингибитор протеинтирозинкиназ иматиниб как потенциальный корректор пневмофиброза COVID-19. *Успехи молекулярной онкологии.* 2020; 7 (4): 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-20-28.
47. Жестков А.В., Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Золотов М.О. Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19. *Наука и инновации в медицине.* 2022; 7 (2): 81–84. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84.
48. Rai D.K., Sharma P., Kumar R. Post COVID-19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc.* 2021; 68 (3): 330–333. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
49. Куликова Н.Г., Кончугова Т.В., Чхеидзе Т., Ткаченко А.С. Физиотерапия в реабилитации пациентов с интерстициальными поражениями легких после COVID-19. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine.* 2022; 2: 23–36.
50. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (8): 750–752. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
51. Землянская О.А., Курилина Э.В., Панченко Е.П. Перенесенный COVID-19 и возможность проведения транскатетерного протезирования аортального клапана у больного с тяжелым аортальным

- стенозом (разбор клинического случая). Атеротромбоз. 2021; 11 (2): 122–134. DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-122-134.
52. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
53. Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., Ribeiro S.M., Baldi B.G. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15 (6): 791–803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472.
54. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S., Ramunno M.A., Meccariello M., Agostinone A., Pedicillo M.C., Troiano G., Zhurakivska K., Cassano T., Bizzoca M.E., Papagerakis S., Buonaguro F.M., Advani S., Muzio L.L. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agent Cancer.* 2021; 16 (1): 34. DOI: 10.1186/s13027-021-00369-0.
55. Susanto A.D., Triyoga P.A., Isbaniah F., Fairuz A., Cendikiawan H., Zaron F., Aryanti I., Irbah S.N., Hidayat M. Lung Fibrosis Sequelae After Recovery from COVID-19 Infection. *J Infect Dev Ctries.* 2021; 15 (3): 360–365. DOI: 10.3855/jidc.13686.

Поступила в редакцию 30.05.2023; принята 02.08.2023.

Авторский коллектив

Яшин Сергей Сергеевич – старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>.

Федорина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

Сердобольская Юлия Витальевна – студентка Института педиатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: erishanter@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4179-0875>.

Сергеева Елена Валериевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: e.v.sergeeva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5236-2535>.

Образец цитирования

Яшин С.С., Федорина Т.А., Сердобольская Ю.В., Сергеева Е.В. Патогенез и патоморфология поражения легких после COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 6–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-6-20.

POST-COVID-19 LUNG PATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY

S.S. Yashin, T.A. Fedorina, Yu.V. Serdobol'skaya, E.V. Sergeeva

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The article describes the main pathogenetic and pathomorphological aspects of pulmonary fibrosis onset and development in patients with COVID-19 in anamnesis.

The authors analyzed open access articles in Russian and English from eLibrary and Pubmed archives.

The key aspect of the pulmonary fibrosis pathogenesis is fibroblast and myofibroblast activation. In response to the lung parenchyma damage, it leads to fibroblast and myofibroblast proliferation and differentiation and triggers a cascade of cytokine reactions. T-helper cells are responsible for the regulation of the inflammatory-reparative process in the lungs. T-helper cells directly or indirectly trigger the remodeling of the pulmonary parenchyma in favor of the fibrous component.

Literature shows that the role of cytokines is assessed differently, and currently there is no consensus on their influence on pulmonary fibrosis formation. However, studies showing the possibility to prevent and treat fibrosis with anti-cytokine drugs place the development of a cytokine storm at the forefront.

Growth factors, especially TGF, FGF, PDGF, are important not only in understanding pathogenesis, but also in finding new, promising therapeutic modalities.

Due to external factors, many authors refrain from quantitative assessments of long-term consequences.

Data on the persistence and regression of post-Covid pulmonary fibrosis are also contradictory.

Despite much information on issues related to COVID-19 pathogenesis and pulmonary fibrosis development, many molecular mechanisms remain hidden from researchers. Thus, there are new prospects in diagnosis, prevention and treatment of the disease.

Key words: pulmonary fibrosis, COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, interstitial lung diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Yashin S.S., Serdobol'skaya Yu.V.

Literature search, data processing: Serdobol'skaya Yu.V., Sergeeva E.V.

Data analysis and interpretation: Yashin S.S., Fedorina T.A.

Text writing and editing: Fedorina T.A., Yashin S.S., Sergeeva E.V.

References

1. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320 (2): L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
2. Wang M., Chang W., Zhang L., Zhang Y. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2022; 18 (15): 5827–5848. DOI: 10.7150/ijbs.77561.
3. Valyaeva A.A., Zharikova A.A., Sheval E.V. SARS-CoV-2 cellular tropism and direct multiorgan failure in COVID-19 patients: Bioinformatic predictions, experimental observations, and open questions. *Cell Biol Int.* 2023; 47 (2): 308–326. DOI: 10.1002/cbin.11928.
4. Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L., Romei C., Martini C. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol.* 2021; 193: 114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812.
5. Doane J.J., Hirsch K.S., Baldwin J.O., Wurfel M.M., Pipavath S.N., West T.E. Progressive Pulmonary Fibrosis After Non-Critical COVID-19: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933458. DOI: 10.12659/AJCR.933458.
6. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
7. Wade H., Duan Q., Su Q. Interaction between Sars-CoV-2 structural proteins and host cellular receptors: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2022; 132: 243–277. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2022.05.010.
8. Bhat S., Rishi P., Chadha V.D. Understanding the epigenetic mechanisms in SARS CoV-2 infection and potential therapeutic approaches. *Virus Res.* 2022; 318: 198853. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198853.
9. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: Involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 186. DOI: 10.1038/s41392-022-01043-6.
10. Harne R., Williams B., Abdelal H.F.M., Baldwin S.L., Coler R.N. SARS-CoV-2 infection and immune responses. *AIMS Microbiol.* 2023; 9 (2): 245–276. DOI: 10.3934/microbiol.2023015.
11. Yim J., Lim H.H., Kwon Y. COVID-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Arch Pharm Res.* 2021; 44 (5): 499–513. DOI: 10.1007/s12272-021-01331-9.
12. Gong X., Khan A., Wani M.Y., Ahmad A., Duse A. COVID-19: A state of art on immunological responses, mutations, and treatment modalities in riposte. *J Infect Public Health.* 2023; 16 (2): 233–249. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.019.

13. Chen X., Li H., Song H., Wang J., Zhang X., Han P., Wang X. Meet changes with constancy: Defence, antagonism, recovery, and immunity roles of extracellular vesicles in confronting SARS-CoV-2. *J Extracell Vesicles*. 2022; 11 (12): e12288. DOI: 10.1002/jev2.12288.
14. Islamuddin M., Mustfa S.A., Ullah S.N.M.N., Omer U., Kato K., Parveen S. Innate Immune Response and Inflammasome Activation During SARS-CoV-2 Infection. *Inflammation*. 2022; 45 (5): 1849–1863. DOI: 10.1007/s10753-022-01651-y.
15. Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppuswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A. COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *Int J Biol Macromol*. 2021; 193 (Pt. B): 1165–1200. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.144.
16. Purbey P.K., Roy K., Gupta S., Paul M.K. Mechanistic insight into the protective and pathogenic immune-responses against SARS-CoV-2. *Mol Immunol*. 2023; 156: 111–126. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.03.009.
17. John A.E., Joseph C., Jenkins G., Tatler A.L. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021; 302 (1): 228–240. DOI: 10.1111/imr.12977.
18. Guo X., Cao J., Cai J.P., Wu J., Huang J., Asthana P., Wong S.K.K., Ye Z.W., Gurung S., Zhang Y., Wang S., Wang Z., Ge X., Kwan H.Y., Lyu A., Chan K.M., Wong N., Huang J., Zhou Z., Bian Z.X., Yuan S., Wong H.L.X. Control of SARS-CoV-2 infection by MT1-MMP-mediated shedding of ACE2. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 7907. DOI: 10.1038/s41467-022-35590-x.
19. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C., Mihiu A., Pieretti G., Alfano R., Peluso L., Trotta M.C., D'Amico M., Hermenean A. Cellular and Molecular Mechanism of Pulmonary Fibrosis Post-COVID-19: Focus on Galectin-1, -3, -8, -9. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (15): 8210. DOI: 10.3390/ijms23158210.
20. Lin J., Law R., Korosec C.S., Zhou C., Koh W.H., Ghaemi M.S., Samaan P., Ooi H.K., Matveev V., Yue F., Gingras A.C., Estacio A., Buchholz M., Cheatley P.L., Mohammadi A., Kaul R., Pavinski K., Mubareka S., McGeer A.J., Leis J.A., Heffernan J.M., Ostrowski M. Longitudinal Assessment of SARS-CoV-2-Specific T Cell Cytokine-Producing Responses for 1 Year Reveals Persistence of Multicytokine Proliferative Responses, with Greater Immunity Associated with Disease Severity [published correction appears in J Virol. 2023 28; 97 (2): e0008023]. *J Virol*. 2022; 96 (13): e0050922. DOI: 10.1128/jvi.00509-22.
21. Silva M.J.A., Ribeiro L.R., Lima K.V.B., Lima L.N.G.C. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Front Immunol*. 2022; 13: 1001198. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1001198.
22. Chernyavskaya O.A., Osipov A.V. Patogeneticheskie osnovy primeneniya antifibroticheskoy terapii bov-gialuronidazy azoksimerom u bol'nykh novoy koronavirusnoy infektsiei COVID-19 [Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19]. *Meditinskiy sovet*. 2021; (12): 154–160. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160 (in Russian).
23. Ramírez-Martínez G., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A., Ignacio-Cortés S., Gómez-García I.A., Rodríguez-Reyna T.S., Choreño-Parra J.A., Zúñiga J. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *J Interferon Cytokine Res*. 2022; 42 (8): 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
24. Chiou W.C., Huang G.J., Chang T.Y., Hsia T.L., Yu H.Y., Lo J.M., Fu P.K., Huang C. Ovatodiolide inhibits SARS-CoV-2 replication and ameliorates pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β /T β Rs signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2023; 161: 114481. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114481.
25. Baker D., Forte E., Pryce G., Kang A.S., James L.K., Giovannoni G., Schmierer K. The impact of sphingosine-1-phosphate receptor modulators on COVID-19 and SARS-CoV-2 vaccination. *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 69: 104425. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104425.
26. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V., Collete M., da Silva F.P.G., Oricil A.G.G., Barbosa G.S., da Silva G.V.C., Wiedmer D.B., da Silva Dezidério F., Noronha L. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
27. Cavallieri F., Sellner J., Zedde M., Moro E. Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections. *Handb Clin Neurol*. 2022; 189: 331–358. DOI: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00004-5.
28. Tran S., Ksajikian A., Overbey J., Li P., Li Y. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells*. 2022; 11 (16): 2489. DOI: 10.3390/cells11162489.

29. Kato T., Asakura T., Edwards C.E., Dang H., Mikami Y., Okuda K., Chen G., Sun L., Gilmore R.C., Hawkins P., De la Cruz G., Cooley M.R., Bailey A.B., Hewitt S.M., Chertow D.S., Borczuk A.C., Salvatore S., Martinez F.J., Thorne L.B., Askin F.B., Ehre C., Randell S.H., O'Neal W.K., Baric R.S., Boucher R.C. Prevalence and Mechanisms of Mucus Accumulation in COVID-19 Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206 (11): 1336–1352. DOI: 10.1164/rccm.202111-2606OC.
30. Vorob'eva O.V., Romanova L.P. Izmeneniya organov posle infitsirovaniya SARS-CoV-2 u patsientki s sistemnoy sklerodermiey po dannym autopsii [Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2022; 16 (2): 69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73 (in Russian).
31. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Tan K., Yang W., Zhao H., Wang G.Q. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1378–1386. DOI: 10.1002/jmv.26634.
32. Lutfarakhmanov I.I., Syrchin E.Yu., Mironov P.I., Grazhdankin A.A., Zdorik N.A., Faizova A.R., Kaulin A.G. Osobennosti techeniya ORDS pri tyazheloy pnevmonii, vyzvannoy novym koronavirusom COVID-19 [Features of the course of ARDS in severe pneumonia caused by the new COVID-19 coronavirus]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2020; 15 (3): 22–27 (in Russian).
33. Zayrat'yants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Patomorfologicheskie izmeneniya v legkikh pri COVID-19: klinicheskie i terapevticheskie paralleli [Pathomorphological changes in lungs in case of COVID-19: Clinical and therapeutic parallels]. *Terapiya*. 2020; 6 (5): 35–46. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.35-46 (in Russian).
34. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K., Nishida T., Watanabe A., Okada N., Yamakawa K., Nochioka K., Fujimi S. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021; 108: 454–460. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.
35. Mylvaganam R.J., Bailey J.I., Sznajder J.I., Sala M.A. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev*. 2021; 30 (162): 210194. DOI: 10.1183/16000617.0194-2021.
36. Rodionov V.E., Avdalyan A.M., Konovalov D.M., Boriskina N.V., Tyurin I.N., Protsenko D.N., Zayrat'yants O.V., Filipenko M.L., Oskorbin I.P., Koryukov M.A. Osobennosti kletochnogo sostava vospalitel'nogo infiltrata v raznye fazy diffuznogo al'veolyarnogo povrezhdeniya legkikh pri COVID-19 [Features of the cell composition of inflammatory infiltrate in different phases of diffuse alveolar lung damage with COVID-19]. *Arkhiv patologii*. 2022; 84 (3): 5–13. DOI: 10.17116/patol2022840315 (in Russian).
37. Rumende C.M. Pulmonary Fibrosis Caused by Severe COVID-19 Infection: Discharge May Not Be The End of Treatment. *Acta Med Indones*. 2021; 53 (2): 141–142.
38. Chernorotov V.A., Grishin M.N., Kostenich V.S., Grishin M.M. Analiz komp'yuternoy tomografii legkikh pri dinamicheskom nablyudenii bol'nykh virusnoy pnevmoniey, vyzvannoy COVID-19 [Analysis of the lungs computed tomography during the follow-up of patients with viral pneumonia caused by COVID-19]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2021; 3: 51–55 (in Russian).
39. Komissarova K.V., Godzenko A.V., Rumyantsev Yu.I., Doroshenko D.A., Gordeev I.G., Averkov O.V., Vechorko V.I. Dinamika KT-kartiny u patsientov s kriticheskoy stepen'yu porazheniya legochnoy tkani, vyzvannoy virusom SARS-COV-2 [Dynamics of CT images in patients with critical lung tissue damage caused by the SARS-COV-2 virus]. *REJR*. 2022; 12 (2): 13–20. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-13-20 (in Russian).
40. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med*. 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
41. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol*. 2021; 223: 108652. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108652.
42. Arcangeletti M.C., D'Accolti M., Maccari C., Soffritti I., Conto F., Chezzi C., Calderaro A., Ferri C., Caselli E. Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (17): 6397. DOI: 10.3390/ijms21176397.
43. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27 (13): 1442–1446. DOI: 10.1177/2047487320932695.

44. Bontsevich R.A., Zaeva A.A., Gavrilov P.V. Sluchay vedeniya patsienta s dlitel'nyim persistirovaniem postkovidnogo sindroma i nalichiem grubyykh interstitsial'nykh izmeneniy v legkikh [A case of management of a patient with long-term persistence of post-covid syndrome and the presence of severe interstitial changes in the lungs]. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2022; 46 (1): 23–37. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37 (in Russian).
45. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Antifibroticheskaya terapiya idiopaticeskogo legochnogo fibroza: sootnoshenie effektivnosti i bezopasnosti [Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: Efficiency / safety ratio]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; 15: 131–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-131-136 (in Russian).
46. Mikhaylova I.N., Treshchalina E.M., Shubina I.Zh., Manina I.V., Kiselevskiy M.V., Lukashev A.N. Protiopukholevyy inhibitor proteintirozinkinaz imatinib kak potentsial'nyy korrektor pnevmofibroza COVID-19 [Antitumor protein tyrosine kinase inhibitor imatinib as a potential corrector of COVID-19 pulmonary fibrosis]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2020; 7 (4): 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-20-28 (in Russian).
47. Zhestkov A.V., Khamitov R.F., Vizel' A.A., Zolotov M.O. Fibroznye porazheniya legochnoy tkani: vozmozhnosti lecheniya patsientov, perenesших COVID-19 [Fibrous lung tissue lesions: Treatment opportunities for post-COVID-19 patients]. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2022; 7 (2): 81–84. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84 (in Russian).
48. Rai D.K., Sharma P., Kumar R. Post COVID-19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc*. 2021; 68 (3): 330–333. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
49. Kulikova N.G., Konchugova T.V., Chkheidze T., Tkachenko A.S. Fizioterapiya v reabilitatsii patsientov s interstitsial'nymi porazheniyami legkikh posle COVID-19 [Physiotherapy in the rehabilitation of patients with interstitial lung lesions after COVID-19]. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2022; 2: 23–36 (in Russian).
50. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcini E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (8): 750–752. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
51. Zemlyanskaya O.A., Kurilina E.V., Panchenko E.P. Perenesennyy COVID-19 i vozmozhnost' provedeniya transkateternogo protezirovaniya aortal'nogo klapana u bol'nogo s tyazhelym aortal'nyim stenozom (razbor klinicheskogo sluchaya) [Past COVID-19 infection and feasibility of transcatheter aortic valve replacement in a patient with severe aortic stenosis (a clinical case study)]. *Aterotromboz*. 2021; 11 (2): 122–134. DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-122-134 (in Russian).
52. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
53. Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., Ribeiro S.M., Baldi B.G. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2021; 15 (6): 791–803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472.
54. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S., Ramunno M.A., Meccariello M., Agostinone A., Pedicillo M.C., Troiano G., Zhurakivska K., Cassano T., Bizzoca M.E., Papagerakis S., Buonaguro F.M., Advaani S., Muzio L.L. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agent Cancer*. 2021; 16 (1): 34. DOI: 10.1186/s13027-021-00369-0.
55. Susanto A.D., Triyoga P.A., Isbaniah F., Fairuz A., Cendikiawan H., Zaron F., Aryanti I., Irbah S.N., Hidayat M. Lung Fibrosis Sequelae After Recovery from COVID-19 Infection. *J Infect Dev Ctries*. 2021; 15 (3): 360–365. DOI: 10.3855/jidc.13686.

Received May 30, 2023; accepted August 02, 2023.

Informatin about the authors

Yashin Sergey Sergeevich, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>.

Fedorina Tat'yana Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

Serdobol'skaya Yuliya Vital'evna, Student, Institute of Pediatrics, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: erishanter@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4179-0875>.

Sergeeva Elena Valerievna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: e.v.sergeeva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5236-2535>.

For citation

Yashin S.S., Fedorina T.A., Serdobol'skaya Yu.V., Sergeeva E.V. Patogenez i patomorfologiya porazheniya legkikh posle COVID-19 [Post-COVID-19 lung pathogenesis and pathomorphology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 6–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-6-20 (in Russian).

УДК 618.17

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-21-37

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

М.А. Киёк

ООО «Медицинский центр «XXI век», г. Санкт-Петербург, Россия

Одной из распространенных нейроэндокринных патологий является предменструальный синдром (ПМС). ПМС оказывает значительное влияние на все сферы жизни женщин, отрицательно сказывается на психофизиологическом состоянии, социальном функционировании, снижает трудоспособность и качество жизни, в связи с чем имеет большое медико-социальное значение. Распространенность ПМС, по данным многочисленных исследований, составляет от 25 % до 80 %. Клиническая картина ПМС характеризуется многообразием психических и соматических симптомов разной степени выраженности, что создает определенные трудности в выборе терапии. В настоящее время в России не разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению данной патологии. Задачей практикующих врачей является поиск наиболее эффективных, безопасных в отношении репродуктивного здоровья и патогенетически оправданных методов лечения, основанных на индивидуальном подходе в зависимости от клинических проявлений заболевания.

В обзоре отражены результаты исследований различных методов лечения ПМС, представленных в базах eLibrary.ru, Pubmed, SpringerLink, APA PsycNET, ScienceDirect, Google Scholar. Накопленный опыт показывает, что терапия ПМС должна осуществляться комплексно. Для достижения и поддержания хороших результатов медикаментозную терапию целесообразно сочетать с когнитивно-поведенческой терапией, лечебной физкультурой и физиотерапией.

ПМС – междисциплинарная проблема, которую необходимо решать с участием смежных специалистов. Важно дифференцировать ПМС, соматическую патологию и аффективные состояния. Большой выбор методов лечения не исключает наличия пациенток, не отвечающих на терапию, что диктует необходимость дальнейшего изучения особенностей патогенеза заболевания и разработки профилактических мероприятий с учетом современных достижений медицины.

Ключевые слова: предменструальный синдром, методы лечения.

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой нейроэндокринный симптомокомплекс, основными проявлениями которого являются циклические нервно-психические и/или соматические нарушения, обнаруживающие себя в лютеиновую фазу менструального цикла. Распространенность ПМС, по данным многочисленных исследований, составляет от 25 % до 80 % [1–7]. Противоречивость данных связана с многообразием клинических проявлений, непостоянством выраженности симптомов и отсутствием четких критериев диагностики ПМС. Результаты последних исследований показывают, что распространенность ПМС не зависит от возраста наступления менархе, уровня образования, семейного положения, социального статуса и этнической принадлежности [3, 7].

Симптомы ПМС могут встречаться в различные возрастные периоды от начала менархе до наступления менопаузы. В пубертатном периоде распространенность ПМС составляет 20–80,4 % [4, 5, 8]. В исследовании K. Yoshimi et al., в котором участвовало 1422 респондентки, установлено, что осознание симптомов приходится на 15 лет, а временной интервал от менархе составляет 2 года [5]. Предикторами заболевания, по данным многочисленных исследований, являются наследственная предрасположенность к аффективным расстройствам, ранее перенесенные психотравмирующие стрессовые ситуации, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, курение, нарушение пищевого поведения, высокий индекс массы тела [1, 2, 6, 9].

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) с 2013 г., согласно V изданию руководства по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM-V-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Американской психиатрической ассоциации (APA – American Psychiatric Association), является отдельной нозологической формой и относится к пограничным нервно-психическим расстройствам, характеризующимся эмоционально-личностными нарушениями, расстройствами адаптации, соматизированными депрессиями, клинические симптомы которых манифестируют с началом менструальной функции и циклически повторяются в лютеиновую фазу [10]. Результаты исследований, отвечающих строгим критериям DSM-V, включающих ежедневную проспективную оценку симптомов ПМС в течение двух менструальных циклов, предполагают, что распространенность ПМДР составляет 1,5–5 % и менее [1, 2, 6].

Впервые циклические болезненные состояния женщин были описаны во II в. н. э. античным ученым Клавдием Галеном (130–200 гг.), связавшим недомогание накануне менструации с фазами Луны. Сам термин «предменструальное напряжение» ввел R.T. Frank в 1931 г. в своей статье «Гормональные причины предменструальной напряженности» («The Hormonal Causes of Premenstrual Tension»), в которой первостепенную роль в возникновении симптомов предменструального напряжения отводил циклическим гормональным колебаниям [11].

В настоящее время существуют различные теории, объясняющие патогенетические механизмы развития ПМС. Предполагают, что возникновение ПМС связано с гормональной активностью яичников, влиянием метаболитов прогестерона (прегненолона, аллопрегнанола) и других половых стероидов на активность нейротрансмиттеров серотонина, дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), холина, обеспечивающих нейрогуморальную регуляцию. Влияние аллопрегнанола, основного метаболита прогестерона, на ГАМК-эргическую систему центральной нервной системы способствует ней-

ропротективному и анксиолитическому действию, что обуславливает поведенческие реакции организма на различные стимулы. По данным экспериментальных исследований, нарушения метаболизма прогестерона (ПГ) в моноаминергической системе, а также изменения активности рецепторов ПГ в нейронах гиппокампа способствуют психоэмоциональной дезадаптации и провоцируют различные аффективные расстройства и когнитивные нарушения [7, 12–15].

Выдающийся психиатр XIX в. доктор Мандоли одним из первых указал на причинно-следственную связь циклической активности яичников и психических нарушений, что послужило основанием для радикального хирургического лечения. Впервые успешная билатеральная овариэктомия была проведена американским хирургом R. Battey в 1869 г. по поводу большой дермоидной кисты яичника. Впоследствии, с 1872 г. до середины XX столетия, «операция Бетти» стала распространенным методом лечения менструальной дисфории в США и Британии. Отсутствие у врачей XIX в. представлений о симптомах менопаузы и поздних гипозестрогенных осложнениях позволило считать подобный инвалидизирующий метод необходимым для лечения истерии и безумия, связанных с менструальной функцией [16]. В настоящее время трудно представить подобное лечение при столь ограниченном показании. Тем не менее ряд наблюдений подтверждает высокую эффективность билатеральной овариэктомии, свидетельствуя о роли функциональной активности яичников в возникновении симптомов ПМС [17–19]. Р. Casson et al. наблюдали 14 женщин с тяжелым ПМС, которым в дальнейшем была проведена гистерэктомия с билатеральной овариэктомией и заместительной терапией низкими дозами конъюгированных эстрогенов. Результаты оперативного лечения в каждом случае обеспечили стойкое облегчение симптомов ПМС и позволили авторам сделать вывод, что овариальный стероидогенез является мощной детерминантой проявления предменструальной симптоматики [17]. В исследовании W.H. Cronje et al. представлены данные об эффективности тотальной гистерэктомии

с двусторонней сальпингоовариозэктомией по поводу тяжелого ПМС у 47 женщин в период 1994–2000 гг. с последующей заместительной гормональной терапией. Результаты показали полное исчезновение циклических симптомов в 93,6 % случаев [18].

Клинические рекомендации по диагностике и лечению ПМС до настоящего времени в России не разработаны. Вопрос стандартизации основных методов терапии подробно освещен консенсусом Международного общества предменструального расстройства (ISPMД) при участии гинекологов, психиатров, психологов и фармакологов.

Согласно консенсусу ISPMД основными методами лечения ПМС являются терапия, направленная на активность центральной нервной системы, в т.ч. на метаболизм нейротрансмиттера серотонина; терапия, направленная на подавление овуляции [2].

Британский королевский колледж акушеров-гинекологов (RCOOG) выделяет 4 линии терапии: 1-я линия – физические упражнения, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), комбинированная гормональная терапия в циклическом или непрерывном режиме, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) низкими дозами непрерывно или во 2-ю фазу; 2-я линия – циклическая эстроген-гестагенная терапия низкими дозами трансдермального эстрадиола (100 мкг) с микронизированным прогестероном (100–200 мг) или левоноргестрел-рилизинг-системой (ЛНГ-ВМС 52 мг), СИОЗС высокими дозами непрерывно или во 2-ю фазу; 3-я линия – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) + add-back-терапия; 4-я линия – тотальная гистерэктомия с двусторонней овариозэктомией с последующей заместительной гормональной терапией (ЗГТ) [6].

ПМС оказывает влияние на физическое, психическое состояние и социальную адаптацию пациенток, является междисциплинарной проблемой, которая требует внимания смежных специалистов (неврологов, эндокринологов, психотерапевтов, психологов).

Большая палитра различных поведенческих и физических симптомов при отсутствии специфических лабораторных признаков и

четких регламентированных критериев диагностики ПМС в клинической практике создаёт определенные трудности для своевременной постановки диагноза и выбора терапии. С учетом многообразия клинических форм и степеней тяжести заболевания в лечении ПМС необходим комплексный и индивидуальный подход.

Установлено, что ПМС чаще встречается у женщин с низкой физической активностью, несбалансированным питанием, никотиновой зависимостью, ненормированным режимом сна и бодрствования [1, 2, 4, 6]. Этим объясняется мнение, что коррекцию симптомов ПМС рекомендуется начинать с мероприятий, направленных на модификацию образа жизни.

Лечебная физкультура в комплексе с лечебно-профилактическими мероприятиями способствует улучшению адаптационно-приспособительных реакций организма, положительно влияет на вегетативную нервную регуляцию, сердечно-сосудистую и иммунную системы, улучшает физиологическое функционирование внутренних органов и психоэмоциональное состояние.

Ряд исследований показали положительное влияние умеренной физической активности на течение клинических проявлений ПМС [21–24]. Рекомендуется ежедневная утренняя гимнастика (15–20 мин), йога, дыхательная гимнастика, пилатес, танцы, занятия в плавательном бассейне и другие дозированные физические нагрузки [20].

Исследование J. Witkoś показало достоверное уменьшение проявлений симптомов и сокращение продолжительности ПМС при регулярных занятиях танцами по сравнению с монотонными аэробными нагрузками [23]. S.Y. Tsai установил положительное влияние 12-недельных занятий йогой (n=64) на физическое состояние женщин с ПМС (уменьшение вздутия живота, болезненности молочных желез, алгического синдрома во время менструации) [24].

Диетические рекомендации, способствующие уменьшению выраженности симптомов ПМС, дают врачи эндокринологи, диетологи, нутрициологи, гинекологи. По мнению специалистов, полезно включать в рацион про-

дукты, богатые магнием, витаминами группы В, Е, микроэлементами, антиоксидантами, полиненасыщенными жирными кислотами, фитостероидными. Следует ограничить потребление поваренной соли, кофе, алкоголя, фаст-фуда, продуктов с высоким гликемическим индексом [25, 26]. И.Е. Рогожина рекомендует снижать долю белковой пищи и простых углеводов, повышая потребление продуктов, богатых триптофаном [27].

В качестве физиотерапевтических методов лечения ПМС применяют иглорефлексотерапию, общий оздоровительный массаж, транс-краниальную электростимуляцию (ТЭС), бальнеотерапию, гальванизацию шейно-лицевой области, электрофорез воротниковой области, электросон. Систематический обзор S.H. Jang et al. 8 рандомизированных клинических исследований эффективности различных методик акупунктуры в отношении ПМС показал уменьшение выраженности симптомов на 50 % по сравнению с исходным состоянием [28].

Одним из перспективных методов физиотерапевтического лечения ПМС считается транскраниальная электростимуляция. Терапевтический эффект ТЭС обусловлен влиянием на ноцицептивную систему центральной нервной системы и нормализацией механизмов вегетативной регуляции. Рекомендовано курсовое лечение с 16–20-го дня менструального цикла по 3-й день следующего цикла по 20–30 мин. Результаты лечения ПМС с использованием ТЭС показали наибольшую эффективность при нервно-психической и кризово-цефалгической формах [29].

Техники когнитивно-поведенческой терапии при лечении ПМС до настоящего времени остаются неразработанными. КПТ широко применяется и зарекомендовала себя как эффективный метод лечения в большинстве развитых зарубежных стран при различных психических заболеваниях и пограничных нервно-психических расстройствах, имеющих общие симптомы с ПМС/ПМДР (генерализованном тревожном состоянии, ипохондрическом расстройстве, депрессиях, посттравматическом стрессовом расстройстве, нарушениях пищевого поведения, хроническом болевом

синдроме и др.). Однако для отечественных специалистов КПТ не является первостепенным методом в психиатрии для лечения аффективных расстройств, а при лечении ПМС и ПМДР используется чрезвычайно редко. КПТ в лечении ПМС основана на анализе деструктивных иррациональных мыслей и негативных установок, когнитивном реструктурировании, обучении релаксации и тренинге социальных навыков, усилении стратегии выживания. В отечественной литературе данные влияния КПТ на особенности течения ПМС не встречаются. В зарубежных исследованиях эффективность КПТ при терапии предменструального дистресса изучена недостаточно. Обзор рандомизированных клинических исследований КПТ, сделанный J.W. Busse et al., свидетельствует о её слабом превосходстве по сравнению с плацебо и группой контроля [30].

Для лечения ПМС, наряду с немедикаментозной терапией, используют различные негормональные фармакологические препараты. Для коррекции симптомов ПМС легкой степени используют нестероидные противовоспалительные средства, диуретики, фитопрепараты, препараты кальция, магния, витамины В6, Д, С, Е, препараты незаменимых жирных кислот и др. [1, 2, 25, 31].

Витамины группы В (тиамин, рибофлавин, ниацин, витамин В6, фолиевая кислота, витамин В12) являются кофакторами многих биологических реакций, в т.ч. биосинтеза нейротрансмиттеров, потенциально участвующих в патофизиологии ПМС. В исследовании случай-контроль Р.О. Chocano-Bedoya et al. после 10 лет наблюдений 1057 женщин выявлен значительно более низкий риск развития ПМС у женщин, получавших большое количество тиамина и рибофлавина только из пищевых источников, значимой связи между возникновением ПМС и потреблением с пищей ниацина, витамина В6, фолиевой кислоты и витамина В12 не установлено. Потребление витаминов группы В из добавок не было связано с более низким риском ПМС [31].

Ряд исследований показали положительный эффект коррекции симптомов ПМС при назначении биологически активных добавок, содержащих кальций [32, 33]. Рандомизиро-

ванное многоцентровое клиническое исследование S. Thys-Jacobs et al. с использованием препарата кальция (1200 мг карбоната кальция) в течение 3 менструальных циклов продемонстрировало уменьшение симптомов ПМС в лютеиновую фазу на 48 % по сравнению с исходным состоянием [32].

Среди лекарственных трав для лечения ПМС применяют экстракты витекса священного, зверобоя, шафрана, валерианы, шалфея, корня имбиря, корицы, травы тысячелистника, семян пажитника, укропа и др. [34].

Особое место в терапии симптомов ПМС занимают лекарственные препараты на основе витекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC), механизм действия которого связан с конкурентным ингибированием D2-допаминовых рецепторов. Компоненты VAC (витексин, кастидин, изоориентин, кемпферол) проявляют антиангинальное и седативное действие [35, 36]. Экспериментальное исследование D.E. Webster et al. позволило предположить, что активные компоненты VAC действуют как агонисты μ -опиатных рецепторов, оказывают антиноцицептивный эффект [37]. Обладая эстрогенмодулирующим и слабовыраженным дофаминергическим действием, экстракт VAC устраняет латентную (функциональную) гиперпролактинемию и нормализует уровень гипофизарных гормонов [35]. Результаты применения экстракта витекса священного показали уменьшение предменструальных эмоциональных и физических симптомов по сравнению с плацебо и другими фитопрепаратами (*Gingko biloba*, *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum*, масло примулы вечерней) [38–40]. Систематический обзор 17 рандомизированных клинических исследований также продемонстрировал эффективность экстракта витекса священного по сравнению с плацебо [41].

Для лечения ПМС используют гормональные препараты: аГнРГ, гестагены, циклические эстроген-гестагенные препараты, гормональные контрацептивы [1, 2, 6, 7, 25].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона оказывают ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов, подавляют функциональную активность яичников, являются высокоэффективными при лечении симпто-

мов ПМС. Основными показаниями к применению аГнРГ являются гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, эндометриоз, лечение бесплодия с помощью программы экстракорпорального оплодотворения [25, 42]. С учетом побочных эффектов терапия аГнРГ может рассматриваться для лечения ПМС тяжелой степени при неэффективности других методов, продолжительность лечения не должна превышать 3–4 мес. [1, 2, 6]. С целью предупреждения нежелательных эффектов гипозэстрогении аГнРГ назначают в комбинации с заместительной эстроген-гестагенной терапией в непрерывном режиме (add-back-терапия). Исследований по применению аГнРГ при ПМС в отечественной литературе не встречается. C.S. Brown et al. представили результаты двойного слепого контролируемого 6-месячного исследования с участием 25 женщин с ПМС средней и тяжелой степени, которые продемонстрировали, что терапия аГнРГ привела к уменьшению поведенческих и физических симптомов ПМС. При тяжелой депрессии, связанной с менструальным циклом, как отмечается в данном исследовании, терапия аГнРГ к улучшениям не привела [43]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование E.W. Freeman et al. с участием 33 женщин показало высокую эффективность 3-месячной терапии аГнРГ у пациенток с ПМС по сравнению с пациентками с ПМДР и получавшими плацебо [44].

Циклическая эстроген-гестагенная терапия является одним из вариантов лечения ПМС. Руководство Британского королевского колледжа рекомендует ЗГТ низкими дозами эстрадиола трансдермального введения с циклическим 10–12-дневным курсом микронизированного прогестерона (100–200 мг) или ЛНГ-ВМС 52 мг [1, 6]. Рекомендовано использовать низкие дозы прогестерона с целью снижения вероятности возникновения побочных эффектов, схожих с симптомами ПМС. Считается, что образование аллопрегнанола, активного метаболита прогестерона, минимально при вагинальном использовании микронизированного прогестерона [45]. При использовании ЛНГ-ВМС следует учитывать системное действие прогестерона с макси-

мальной концентрацией в первые 3–4 мес., которое также может вызывать ПМС-подобные симптомы [46]. В отечественной литературе данные о влиянии ЗГТ на течение ПМС практически не встречаются. Эффективность эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме при лечении ПМС, по результатам зарубежных исследований, противоречива [47, 48].

Несмотря на то что прогестерону отводят ведущее место в патофизиологии симптомов ПМС, гинекологи зачастую используют препараты прогестерона в монотерапии. Назначение ПГ во II фазу менструального цикла оправдано при относительной или абсолютной гиперэстрогении, недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), ановуляторных циклах [25]. Патогенетическое действие гестагена в терапевтических концентрациях обусловлено антиэстрогенной, антиандрогенной, умеренной минералокортикоидной, глюкокортикоидной активностью [49]. Т.Ф. Татарчук и соавт. рекомендуют использовать микронизированный прогестерон в терапевтических дозировках 200–300 мг в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла при нервно-психической форме ПМС [50]. И.Б. Манухин и соавт., Т.Ф. Татарчук и соавт. рекомендуют дидрогестерон 10–20 мг в сутки с 11-го или 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3–6 мес. при НЛФ и дисменорее [25, 50]. Систематический обзор К. Wyatt et al. 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=909) показал отсутствие клинически значимой разницы при терапии ПМС прогестероном и плацебо [51].

Для лечения ПМС часто применяют комбинированную гормональную контрацепцию (КГК) [1, 2, 6, 7, 25]. КГК угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, тормозит фолликулогенез, препятствуя процессу овуляции и выработке эндогенного прогестерона яичниками [42, 49].

Эффективность КГК в отношении лечения ПМС определяется дозой и качеством стероидных гормонов, различным режимом приема, вариантом поступления действующего препарата в организм (пероральный, интравaginaльный, трансдермальный) и дополнительными фармакологическими свойствами геста-

генного компонента. Последние обусловлены селективностью, а также разной степенью аффинности с другими стероидными рецепторами (минералокортикоидными, глюкокортикоидными, эстрогенными, андрогенными), что важно учитывать при лечении симптомов ПМС. По фармакологическим свойствам наибольшим сходством с ПГ обладает гестаген IV поколения, производное спиронолактона – дроспиренон. Подобно ПГ, дроспиренон обладает антиминералокортикоидной, умеренной антиандрогенной активностью, имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона, но в отличие от ПГ не обладает аффинностью к эстрогеновым и глюкокортикоидным рецепторам [49]. Комбинированный оральный контрацептив (КОК), содержащий 3 мг дроспиренона (ДРСП) и 20 мкг этинилэстрадиола (ЕЕ) и назначаемый в режиме 24/4, зарегистрирован в 2006 г. Food and Drug Administration (FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) как препарат для лечения ПМС.

На основании многочисленных исследований RCOG в 2017 г. были выделены требования к выбору КОК для лечения ПМС:

1. Дроспиренонсодержащие КОК с минимальной концентрацией этинилэстрадиола предпочтительнее других КОК.
2. Гестагены с остаточным андрогенным действием не должны быть использованы в качестве терапии ПМС (левоноргестрел, норэтистерон).
3. Рекомендован непрерывный режим приема КОК [6].

Особенности влияния различных КОК на проявление симптомов ПМС изучались в многочисленных работах [52–58]. Результаты исследования Н.В. Аганезовой продемонстрировали, что при лечении ПМС монофазными КОК, содержащими дезогестрел и дроспиренон, необходим длительный прием препарата, максимальный терапевтический эффект наступает через 12 мес., исчезновение симптомов заболевания достигается в 57–65 % случаев, а в остальных – степень ПМС снижается до легкой [56, 57].

L.M. Lopez et al. в 2012 г. был опубликован систематический обзор (5 рандомизиро-

ванных клинических исследований, $n=1920$), который показал превосходство дроспиренон-содержащих КОК над КОК с дезогестрелом и левоноргестрелом [52]. Также ряд исследований подтверждает, что КОК, содержащие ДРСП, с укороченным четырехдневным негормональным интервалом в режиме 24/4 (20 мкг ЕЕ / 3 мг ДРСП) эффективнее по сравнению с плацебо или альтернативными КОК, содержащими гестагены дезогестрел 150 мкг, левоноргестрел 150 мкг [53–55].

По данным исследования К.Б. Логиновой и соавт., эффективность 6-месячной терапии психоэмоциональных и физических симптомов ПМС средней и тяжелой степени КОК, содержащими 20 мкг ЕЕ и 3 мг ДРСП, составляет до 70 % [55].

Отдельного внимания заслуживает влагалищная комбинированная релизинг-система «НоваРинг», содержащая 2,7 мг ЕЕ и 11,78 мг этоноргестрела. Стабильная суточная концентрация гормонов, отсутствие первичного прохождения через гепатобилиарную систему, необходимости ежедневного контроля приема препарата способствуют снижению нежелательных эффектов и повышают приемлемость терапии [58]. Лечебный эффект «НоваРингом» при ПМС был изучен в немногочисленных работах. I. Milsom провел сравнительную оценку эффективности лечения «НоваРингом» и ДРСП-содержащих КОК в течение 13 менструальных циклов у 499 женщин с ПМС. Результаты исследования показали уменьшение доли женщин с ПМС с 34,5 % до 20,6 % и уменьшение частоты ПМС средней и тяжелой степеней с 12,6 % до 4,5 % [59]. В исследовании Н.В. Аганезовой применение влагалищного кольца способствовало снижению частоты обменно-эндокринных и вегетососудистых симптомов на 81–89 % и 66 % соответственно по сравнению с исходными данными. Терапевтический эффект наблюдался раньше по сравнению с КОК (в первые 3 мес.) [56].

Для коррекции симптомов ПМС умеренной и тяжелой степеней с преобладанием психических симптомов, проявляющихся аффективными расстройствами, используют различ-

ные группы препаратов психотропного действия: антидепрессанты, анксиолитики, нейрорептики [1, 2, 6, 7].

В последние годы широкое применение для лечения ПМС получили современные антидепрессанты. Эффективность препаратов этой группы изучалась в многочисленных исследованиях [60–68]. Антидепрессанты группы СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин) одобрены FDA для лечения ПМС. Систематический обзор Cochrane (J. Marjoribanks et al.) 31 плацебо-контролируемого исследования ($n=4372$) показал высокую эффективность антидепрессантов группы СИОЗС (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам) при лечении физических и поведенческих симптомов ПМС по сравнению с плацебо [60].

Для лечения ПМС также используют ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), трициклические антидепрессанты [60–64].

E. Freeman et al. в рандомизированном клиническом исследовании с участием 164 женщин показали высокую эффективность венлафаксина (ИОЗСН) при лечении ПМДР: в 80 % случаев уменьшение симптомов наблюдалось уже в первом цикле лечения, в 43 % – ремиссия симптомов и в 60 % – улучшение состояния после 4 мес. терапии по сравнению с плацебо [61]. Трициклические антидепрессанты (дизипрамин), ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина (бупропион), СИОЗН (мапротилин) в клинических исследованиях показали низкий лечебный эффект при ПМС [62–64].

Врачи-психотерапевты для лечения ПМС используют разные варианты назначения СИОЗС: 1) непрерывный: ежедневный прием препарата с терапевтической дозировкой на весь курс; 2) интермиттирующий (прерывистый, лютеиновый): назначение препарата ограничивается лютеиновой фазой менструального цикла; 3) полупрерывистый: терапия малыми дозами с увеличением дозировки в лю-

теиновую фазу цикла; 4) по требованию: прием препарата с начала возникновения симптомов до менструации [2, 6].

Систематический обзор P.W. Dimmock et al. 15 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=904) не выявил существенной разницы между прерывистым и непрерывным режимом в отношении уменьшения симптомов ПМС [66]. В отдельных исследованиях интермиттирующий режим показал высокую эффективность в отношении психических и поведенческих симптомов ПМС, но несколько слабее влиял на соматические проявления и депрессивное настроение [67].

Несмотря на высокую эффективность, СИОЗС не лишены недостатка. Теневую сторону данного метода лечения составляют необходимость длительной терапии, высокая вероятность рецидива симптомов после окончания курса, побочные эффекты от препаратов. Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС являются повышенная сонливость, снижение либидо, сухость во рту, бессонница, головная боль, функциональные нарушения работы желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, запоры), что снижает комплаентность пациентов.

Терапия анксиолитиками в зарубежных исследованиях продемонстрировала невысокую эффективность в отношении симптомов ПМС по сравнению с СИОЗС и не нашла широкого применения для лечения ПМС из-за риска развития лекарственной зависимости, в связи с чем ограничивается лютеиновой фазой [2, 6]. Высокую эффективность в уменьшении выраженности эмоционально-эффективных проявлений ПМС показал дневной анксиолитик из группы производных бензодиазепинов – тофизопам («Грандаксин»). По данным исследования А.Д. Соловьева и соавт., монотерапия тофизопамом в течение 8 нед. способствовала снижению выраженности эмоционально-аффективных проявлений ПМС в 2 раза, при этом суммарная выражен-

ность симптомов ПМС уменьшилась в 1,5 раза [68]. Отсутствие риска развития лекарственной зависимости, высокая эффективность при психоэмоциональных, тревожно-аффективных расстройствах позволяют рассматривать терапию тофизопамом как один из возможных способов коррекции симптомов ПМС.

Таким образом, накопленный опыт показывает, что терапия ПМС должна осуществляться комплексно: для достижения и поддержания хороших результатов медикаментозную терапию целесообразно сочетать с когнитивно-поведенческой терапией, лечебной физкультурой, физиотерапией.

Анализ представленных исследований показывает, что лечение ПМС следует проводить индивидуализированно, с учетом клинической формы ПМС, степени тяжести, продолжительности заболевания, возраста, сопутствующих гинекологических и соматических патологий, возможных побочных действий препаратов, а также приверженности пациентов к терапии.

Коррекцию ПМС легкой степени оптимально проводить немедикаментозными методами, включающими физические упражнения, модификацию образа жизни, правильное питание. Наблюдение пациенток с ПМС умеренной и тяжелой степенями с преобладанием нервно-психических симптомов необходимо проводить совместно со смежными специалистами, важно дифференцировать синдром, психические заболевания и экстрагенитальную патологию.

Несмотря на наличие большого количества различных методов и фармакологических препаратов для терапии ПМС, выбор наиболее оптимальной тактики лечения сопряжен с определенными трудностями. Множество методов лечения не исключает долю пациенток, «не отвечающих» на терапию, что диктует необходимость дальнейшего изучения особенностей патогенеза заболевания и разработки профилактических мероприятий с учетом современных достижений медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Nevatte T., O'Brien P.M., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E.W., Halbreich U., Yonkers K. Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch. Womens. Ment. Health.* 2013; 4: 279–291. DOI: 10.1007/s00737-013-0346-y.
2. Ismaili E., Walsh S., O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Eriksson E., Freeman E.W., Ismail K.M.K., Panay N., Yonkers K. Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMDD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch. Womens. Ment. Health.* 2016; 19 (6): 953–958. DOI: 10.1007/s00737-016-0631-7.
3. Geta T.G., Woldeamanuel G.G., Dassa T.T. Prevalence and associated factors of premenstrual syndrome among women of the reproductive age group in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS. One.* 2020; 15 (11): e0241702. DOI: 10.1371/journal.pone.0241702.
4. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белозерцева Е.П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 1: 22–28.
5. Yoshimi K., Matsumura N., Takeda T. When and how do adolescent girls in Japan become aware of premenstrual symptoms from menarche? A cross-sectional study among senior high school students. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e045215. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045215.
6. Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG.* 2017; 124 (3): e73–e105. DOI: 10.1111/1471-0528.14260.
7. O'Brien P.M.S., Rapkin A., Schmidt P.J., eds. *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD.* 1st ed. London: CRC Press; 2007. 204. DOI: <https://doi.org/10.3109/9781435628168>.
8. Duko B., Mekuriaw B., Molla A., Ayano G. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder among adolescents in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Ir. J. Med. Sci.* 2021; 190 (1): 419–427. DOI: 10.1007/s11845-020-02275-7.
9. Аганезова Н.В. Роль наследственных и гормональных факторов в развитии предменструального синдрома. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 1 (60): 12–20.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V).* 5th ed. Washington DC: APA; 2013.
11. Frank R.T. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1931; 26: 1053–1057.
12. Иванов Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Василенко Л.М. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2018; 5: 129–137. DOI: 10.17116/jnevro201811851129.
13. Finocchi C., Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (suppl. 1): S31–S35. DOI: 10.1007/s10072-011-0532-5.
14. Hantsoo L., Epperson C.N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol. Stress.* 2020; 12: 100213. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100213.
15. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (suppl. 3): 55–99. DOI: 10.1016/S0306-4530(03)00097-0.
16. Studd J. Ovariectomy for menstrual madness and premenstrual syndrome – 19th century history and lessons for current practice. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22 (8): 411–415. DOI: 10.1080/09513590600881503.
17. Casson P., Hahn P.M., Van Vugt D.A., Reid R.L. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162 (1): 99–105. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90830-z.
18. Cronje W.H., Vashisht A., Studd J.W. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum. Reprod.* 2004; 19 (9): 2152–2155. DOI: 10.1093/humrep/deh354.
19. Casper R.F., Hearn M.T. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162 (1): 105–109. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90831-q.
20. Larun L., Brurberg K.G., Odgaard-Jensen J., Price J.R. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2: CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub3.

21. Mohebbi Dehnavi Z., Jafarnejad F., Sadeghi Goghary S. The effect of 8 weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: a clinical trial study. BMC Womens Health. 2018; 18 (1): 80. DOI: 10.1186/s12905-018-0565-5.
22. Maged A.M., Abbassy A.H., Sakr H.R.S. Effect of swimming exercise on premenstrual syndrome. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 297 (4): 951–959. DOI: 10.1007/s00404-018-4664-1.
23. Witkoś J., Hartman-Petrycka M. The Influence of Running and Dancing on the Occurrence and Progression of Premenstrual Disorders. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021; 18 (15): 7946. DOI: 10.3390/ijerph18157946.
24. Tsai S.Y. Effect of Yoga Exercise on Premenstrual Symptoms among Female Employees in Taiwan. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2016; 13 (7): 721. DOI: 10.3390/ijerph13070721.
25. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 304.
26. Kwon Y.J., Sung D.I., Lee J.W. Association among Premenstrual Syndrome, Dietary Patterns, and Adherence to Mediterranean Diet. Nutrients. 2022; 14 (12): 2460. DOI: 10.3390/nu14122460.
27. Рогожина И.Е., Игнатова В.Б. Роль серотониновой системы в проявлении предменструального синдрома. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 12 (2): 136–138.
28. Jang S.H., Kim D.I., Choi M.S. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. BMC Complement. Altern. Med. 2014; 14: 11. DOI: 10.1186/1472-6882-14-11.
29. Аганезова Н.В., Вовк А.В., Сливанкова Е.В., Линде В.А., Шабалина А.Ю., Криницыша Е.Л. Клинический опыт применения транскраниальной электростимуляции у пациенток с предменструальным синдромом. Нелекарственная медицина. 2006; 1: 37–38.
30. Busse J.W., Montori V.M., Krasnik C., Patelis-Siotis I., Guyatt G.H. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychother. Psychosom. 2009; 78: 6–15.
31. Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Willett W.C., Johnson S.R., Chasan-Taber L., Ronnenberg A.G., Bigelow C., Bertone-Johnson E.R. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. Am. J. Clin. Nutr. 2011; 93 (5): 1080–1086. DOI: 10.3945/ajcn.110.009530.
32. Thys-Jacobs S., Starkey P., Bernstein D., Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179 (2): 444–452. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70377-1.
33. Bharati M. Comparing the Effects of Yoga & Oral Calcium Administration in Alleviating Symptoms of Premenstrual Syndrome in Medical Undergraduates. J. Caring. Sci. 2016; 5 (3): 179–185. DOI: 10.15171/jcs.2016.019.
34. Рахматова Д., Кароматов И.Д. Фитотерапия в профилактике и лечении предменструального синдрома. Биология и интегративная медицина. 2018; 11 (28): 93–104.
35. Высоцкая И.В., Летагин В.П. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе Vitex agnus-castus. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13 (1): 14–19. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19.
36. Аламов Г.В., Мельников Е.С., Лупанов И.А., Радимич А.И., Сайбель О.Л. Изучение химического состава дофаминергической активности плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus* L.). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9 (3): 134–149. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-143-149.
37. Webster D.E., Lu J., Chen S.N., Farnsworth N.R., Wang Z.J. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS. J. Ethnopharmacol. 2006; 106 (2): 216–221. DOI: 10.1016/j.jep.2005.12.025.
38. Dante G., Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2011; 32 (1): 42–51. DOI: 10.3109/0167482X.2010.538102.
39. Cerqueira R.O., Frey B.N., Leclerc E., Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. Arch. Womens. Ment. Health. 2017; 20 (6): 713–719. DOI: 10.1007/s00737-017-0791-0.
40. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ. 2001; 322 (7279): 134–137. DOI: 10.1136/bmj.322.7279.134.

41. Verkaik S., Kamperman A.M., van Westrhenen R., Schulte P.F.J. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217 (2): 150–166. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.028.
42. Кулаков В.И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей. М.: ЛИТТЕРРА; 2015. 750.
43. Brown C.S., Ling F.W., Andersen R.N., Farmer R.G., Arheart K.L. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84 (5): 779–786.
44. Freeman E.W., Sondheimer S.J., Rickels K. Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study. *Psychopharmacol. Bull.* 1997; 33 (2): 303–309.
45. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Gargano V., Savoia F., Bifulco G., Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric.* 2010; 13 (5): 442–446. DOI: 10.3109/13697137.2010.490605.
46. Elovainio M., Teperi J., Aalto A. M., Grenman S., Kivelä A., Kujansuu E., Vuorma S., Yliskoski M., Paavonen J., Hurskainen R. Depressive symptoms as predictors of discontinuation of treatment of menorrhagia by levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int. J. Behav. Med.* 2007; 14 (2): 70–75. DOI: 10.1007/BF03004171.
47. Watson N.R., Studd J.W., Savvas M., Garnett T., Baber R.J. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet.* 1989; 2 (8665): 730–732. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90784-8.
48. Watson N.R., Studd J.W., Savvas M., Baber R.J. The long-term effects of estradiol implant therapy for the treatment of premenstrual syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 1990; 4 (2): 99–107. DOI: 10.3109/09513599009012326.
49. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция: Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 256.
50. Татарчук Т.Ф. Предменструальный синдром. В кн.: Татарчук Т.Ф., Венцковская И.Б., Шевчук Т.В. Эндокринная гинекология. Киев: Заповит; 2003: 111–146.
51. Wyatt K., Dimmock P., Jones P., Obhrai M., O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ.* 2001; 323 (7316): 776–780. DOI: 10.1136/bmj.323.7316.776.
52. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
53. Pearlstein T.B., Bachmann G.A., Zacur H.A., Yonkers K.A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005; 72 (6): 414–421. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.08.021.
54. Dilbaz B., Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2021; 22 (2): 139–148. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0133.
55. Логинова К.Б., Дюкова Г.М., Доброхотова Ю.Э. Лечение предменструального синдрома и предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами. *Медицинский алфавит.* 2018; 33 (4): 13–16.
56. Аганезова Н.В., Линде В.А. Дифференцированный подход к терапии предменструального синдрома монофазными комбинированными контрацептивами. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008; 57 (2): 43–52.
57. Аганезова Н.В. Терапия предменструального синдрома эстроген-гестагенным препаратом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2011; 60 (1): 97–104.
58. Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Эстроген-гестагенные рилизинг-системы: новый взгляд на контрацепцию (обзор литературы). *Фарматека.* 2009; 14: 10–15.
59. Milsom I., Lete I., Bjertnaes A., Rokstad K., Lindh I., Gruber C.J., Birkhäuser M.H., Aubeny E., Knudsen T., Bastianelli C. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, Nuva-Ring, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Human. Reproduction.* 2006; 21 (9): 2304–2311. DOI: 10.1093/humrep/del162.

60. *Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K.* Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013 (6): CD001396. DOI: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.
61. *Freeman E.W., Rickels K., Yonkers K.A., Kunz N.R., McPherson M., Upton G.V.* Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98 (5, Pt 1): 737–744. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01530-7.
62. *Pearlstein T.B., Stone A.B., Lund S.A., Scheft H., Zlotnick C., Brown W.A.* Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (4): 261–266. DOI: 10.1097/00004714-199708000-00004.
63. *Freeman E.W., Rickels K., Sondheim S.J., Polansky M.* Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999; 56 (10): 932–939. DOI: 10.1001/archpsyc.56.10.932.
64. *Eriksson E., Hedberg M.A., Andersch B., Sundblad C.* The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 1995; 12 (2): 167–176. DOI: 10.1016/0893-133X(94)00076-C.
65. *Brown J., O'Brien P.M., Marjoribanks J., Wyatt K.* Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD001396. DOI: 10.1002/14651858.CD001396.pub2.
66. *Dimmock P.W., Wyatt K.M., Jones P.W., O'Brien P.M.* Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet.* 2000; 356 (9236): 1131–1136. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02754-9.
67. *Landén M., Nissbrandt H., Allgulander C., Sörvik K., Ysander C., Eriksson E.* Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (1): 153–161. DOI: 10.1038/sj.npp.1301216.
68. *Соловьева А.Д., Буячинская А.И.* Грандаксин в лечении предменструального синдрома. Лечение нервных болезней. 2001; 2 (3): 29–31.

Поступила в редакцию 08.02.2023; принята 10.07.2023.

Автор

Киёк Марина Александровна – врач – акушер-гинеколог, ООО «Медицинский центр «XXI век». 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Большой Сампсониевский, 45; e-mail: marina_789@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-2559>.

Образец цитирования

Киёк М.А. Предменструальный синдром: основные подходы к лечению. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 21–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-21-37.

PREMENSTRUAL SYNDROME: BASIC APPROACHES TO TREATMENT

M.A. Kiek

Medical Center “21st Century”, St. Petersburg, Russia

Premenstrual syndrome (PMS) is a common neuroendocrine pathology. PMS has a significant impact on the women's lives. It negatively affects the psychophysiological state, social functioning, reduces ability to work and quality of life. Therefore, it has great medical and social significance. According to numerous studies, PMS prevalence ranges from 25 % to 80 %. PMS clinical picture is characterized by a variety of mental and somatic symptoms of varying severity, that leads to certain difficulties in choosing therapy. Currently, there are no clinical guidelines for the diagnosis and treatment of this pathology in Russia. The task of practitioners is to find the most effective, safe and pathogenetically justified treatment modes, based on an individual approach depending on the clinical manifestations of the disease.

The review presents the results of various PMS treatment modalities, presented in eLibrary.ru, Pubmed, SpringerLink, APA PsycNET, ScienceDirect, and Google Scholar. Current experience shows that PMS therapy should be carried out comprehensively. In order to achieve and maintain good results, it is advisable to combine drug therapy with cognitive behavioral therapy, physical therapy and physiotherapy. PMS is an interdisciplinary problem, so it should be treated by various specialists. It is important to differentiate between PMS, somatic pathology and affective states. A large scope of treatment modalities does not exclude the patients who do not respond to therapy. It proves the need for further study of the disease pathogenesis and the development of preventive measures with respect to modern medical advances.

Key words: premenstrual syndrome, treatment modalities.

Conflict of interest. The author declares no conflicts of interest.

References

1. Nevatte T., O'Brien P.M., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E.W., Halbreich U., Yonkers K. Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch. Womens. Ment. Health.* 2013; 4: 279–291. DOI: 10.1007/s00737-013-0346-y.
2. Ismaili E., Walsh S., O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Eriksson E., Freeman E.W., Ismail K.M.K., Panay N., Yonkers K. Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMDD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch. Womens. Ment. Health.* 2016; 19 (6): 953–958. DOI: 10.1007/s00737-016-0631-7.
3. Geta T.G., Woldeamanuel G.G., Dassa T.T. Prevalence and associated factors of premenstrual syndrome among women of the reproductive age group in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS. One.* 2020; 15 (11): e0241702. DOI: 10.1371/journal.pone.0241702.
4. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Belozertseva E.P. Dismenoreya, predmenstrual'nyy sindrom i sindrom predmenstrual'nogo disforicheskogo rasstroystva u devushek-studentok [Dysmenorrhea, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder syndrome in female students]. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov.* 2012; 1: 22–28 (in Russian).
5. Yoshimi K., Matsumura N., Takeda T. When and how do adolescent girls in Japan become aware of premenstrual symptoms from menarche? A cross-sectional study among senior high school students. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e045215. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045215.
6. Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG.* 2017; 124 (3): e73–e105. DOI: 10.1111/1471-0528.14260.
7. O'Brien P.M.S., Rapkin A., Schmidt P.J., eds. *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD.* 1st ed. London: CRC Press; 2007. 204. DOI: <https://doi.org/10.3109/9781435628168>.
8. Duko B., Mekuriaw B., Molla A., Ayano G. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder among adolescents in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Ir. J. Med. Sci.* 2021; 190 (1): 419–427. DOI: 10.1007/s11845-020-02275-7.
9. Aganezova N.V. Rol' nasledstvennykh i gormonal'nykh faktorov v razvitiy predmenstrual'nogo sindroma [Role of hereditary and hormonal factors in the development of premenstrual syndrome]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2011; 1 (60): 12–20 (in Russian).
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V).* 5th ed. Washington DC: APA; 2013.
11. Frank R.T. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1931; 26: 1053–1057.
12. Ivanov G.P., Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. Rol' progesterona i ego metabolitov v regulyatsii funktsiy golovnogo mozga [Role of progesterone and its metabolites in the regulation functions of the brain]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2018; 5: 129–137. DOI: 10.17116/jnevro201811851129 (in Russian).
13. Finocchi C., Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (suppl. 1): S31–S35. DOI: 10.1007/s10072-011-0532-5.

14. Hantsoo L., Epperson C.N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol. Stress.* 2020; 12: 100213. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100213.
15. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28 (suppl. 3): 55–99. DOI: 10.1016/S0306-4530(03)00097-0.
16. Studd J. Ovariectomy for menstrual madness and premenstrual syndrome – 19th century history and lessons for current practice. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22 (8): 411–415. DOI: 10.1080/09513590600881503.
17. Casson P., Hahn P.M., Van Vugt D.A., Reid R.L. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162 (1): 99–105. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90830-z.
18. Cronje W.H., Vashisht A., Studd J.W. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum. Reprod.* 2004; 19 (9): 2152–2155. DOI: 10.1093/humrep/deh354.
19. Casper R.F., Hearn M.T. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162 (1): 105–109. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90831-q.
20. Larun L., Brurberg K.G., Odgaard-Jensen J., Price J.R. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2: CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub3.
21. Mohebbi Dehnavi Z., Jafarnejad F., Sadeghi Goghary S. The effect of 8 weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: a clinical trial study. *BMC Womens Health.* 2018; 18 (1): 80. DOI: 10.1186/s12905-018-0565-5.
22. Maged A.M., Abbassy A.H., Sakr H.R.S. Effect of swimming exercise on premenstrual syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 297 (4): 951–959. DOI: 10.1007/s00404-018-4664-1.
23. Witkoś J., Hartman-Petrycka M. The Influence of Running and Dancing on the Occurrence and Progression of Premenstrual Disorders. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2021; 18 (15): 7946. DOI: 10.3390/ijerph18157946.
24. Tsai S.Y. Effect of Yoga Exercise on Premenstrual Symptoms among Female Employees in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2016; 13 (7): 721. DOI: 10.3390/ijerph13070721.
25. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I. *Ginekologicheskaya endokrinologiya* [Gynecological endocrinology]. Klinicheskie lektsii. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 304 (in Russian).
26. Kwon Y.J., Sung D.I., Lee J.W. Association among Premenstrual Syndrome, Dietary Patterns, and Adherence to Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2022; 14 (12): 2460. DOI: 10.3390/nu14122460.
27. Rogozhina I.E., Ignatova V.B. Rol' serotoninovoy sistemy v proyavlenii predmenstrual'nogo sindroma [Role of the serotonin system in the manifestation of premenstrual syndrome]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016; 12 (2): 136–138 (in Russian).
28. Jang S.H., Kim D.I., Choi M.S. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014; 14: 11. DOI: 10.1186/1472-6882-14-11.
29. Aganezova N.V., Vovk A.V., Slivankova E.V., Linde V.A., Shabalina A.Yu., Krinits'sha E.L. Klinicheskii opyt primeneniya transkraniyal'noy elektrostimulyatsii u patsientok s predmenstrual'nym sindromom [Clinical experience of using transcranial electrical stimulation in patients with premenstrual syndrome]. *Nelekarstvennaya meditsina.* 2006; 1: 37–38 (in Russian).
30. Busse J.W., Montori V.M., Krasnik C., Patelis-Siotis I., Guyatt G.H. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother. Psychosom.* 2009; 78: 6–15.
31. Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Willett W.C., Johnson S.R., Chasan-Taber L., Ronnenberg A.G., Bigelow C., Bertone-Johnson E.R. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93 (5): 1080–1086. DOI: 10.3945/ajcn.110.009530.
32. Thys-Jacobs S., Starkey P., Bernstein D., Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179 (2): 444–452. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70377-1.
33. Bharati M. Comparing the Effects of Yoga & Oral Calcium Administration in Alleviating Symptoms of Premenstrual Syndrome in Medical Undergraduates. *J. Caring. Sci.* 2016; 5 (3): 179–185. DOI: 10.15171/jcs.2016.019.

34. Rakhmatova D., Karomatov I.D. Fitoterapiya v profilaktike i lechenii predmenstrual'nogo sindroma [Herbal medicine in PMS prevention and treatment]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2018; 11 (28): 93–104 (in Russian).
35. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Farmakologicheskie efekty i molekulyarnye mekhanizmy deystviya lechebnogo fitopreparata na osnove Vitex agnus-castus [Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of herbal medicine based on Vitex agnus-castus]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2017; 13 (1): 14–19. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19 (in Russian).
36. Alamov G.V., Mel'nikov E.S., Lupanov I.A., Radimich A.I., Saybel' O.L. Izuchenie khimicheskogo sostava dofaminergicheskoy aktivnosti plodov viteksa svyashchennogo (Vitex agnus-castus L.) [Investigation of the chemical composition and dopaminergic activity of the Vitex Agnus-castus fruits]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2020; 9 (3): 134–149. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-143-149 (in Russian).
37. Webster D.E., Lu J., Chen S.N., Farnsworth N.R., Wang Z.J. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS. *J. Ethnopharmacol.* 2006; 106 (2): 216–221. DOI: 10.1016/j.jep.2005.12.025.
38. Dante G., Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2011; 32 (1): 42–51. DOI: 10.3109/0167482X.2010.538102.
39. Cerqueira R.O., Frey B.N., Leclerc E., Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch. Womens. Ment. Health*. 2017; 20 (6): 713–719. DOI: 10.1007/s00737-017-0791-0.
40. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ*. 2001; 322 (7279): 134–137. DOI: 10.1136/bmj.322.7279.134.
41. Verkaik S., Kamperman A.M., van Westrhenen R., Schulte P.F.J. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217 (2): 150–166. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.028.
42. Kulakov V.I. *Ratsional'naya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii: Rukovodstvo dlya vrachey* [Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology: Physician's guidelines]. Moscow: LITERRA; 2015. 750 (in Russian).
43. Brown C.S., Ling F.W., Andersen R.N., Farmer R.G., Arheart K.L. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84 (5): 779–786.
44. Freeman E.W., Sondheim S.J., Rickels K. Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study. *Psychopharmacol. Bull.* 1997; 33 (2): 303–309.
45. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Gargano V., Savoia F., Bifulco G., Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric*. 2010; 13 (5): 442–446. DOI: 10.3109/13697137.2010.490605.
46. Elovainio M., Teperi J., Aalto A. M., Grenman S., Kivelä A., Kujansuu E., Vuorma S., Yliskoski M., Paavonen J., Hurskainen R. Depressive symptoms as predictors of discontinuation of treatment of menorrhagia by levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int. J. Behav. Med.* 2007; 14 (2): 70–75. DOI: 10.1007/BF03004171.
47. Watson N.R., Studd J.W., Savvas M., Garnett T., Baber R.J. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*. 1989; 2 (8665): 730–732. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90784-8.
48. Watson N.R., Studd J.W., Savvas M., Baber R.J. The long-term effects of estradiol implant therapy for the treatment of premenstrual syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 1990; 4 (2): 99–107. DOI: 10.3109/09513599009012326.
49. Prilepskaya V.N. *Gormonal'naya kontratsepsiya: Klinicheskie lektsii* [Hormonal contraception: Clinical lectures]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 256 (in Russian).
50. Tatarchuk. T.F. Predmenstrual'nyy sindrom [Premenstrual syndrome]. V kn.: Tatarchuk T.F., Ventskovskaya I.B., Shevchuk T.V. *Endokrin'naya ginekologiya* [Endocrine gynecology]. Kiev: Zapovit; 2003: 111–146 (in Russian).

51. Wyatt K., Dimmock P., Jones P., Obhrai M., O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*. 2001; 323 (7316): 776–780. DOI: 10.1136/bmj.323.7316.776.
52. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
53. Pearlstein T.B., Bachmann G.A., Zacur H.A., Yonkers K.A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*. 2005; 72 (6): 414–421. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.08.021.
54. Dilbaz B., Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2021; 22 (2): 139–148. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0133.
55. Loginova K.B., Dyukova G.M., Dobrokhotova Yu.E. Lechenie predmenstrual'nogo sindroma i predmenstrual'nykh disforicheskikh rasstroystv kombinirovannymi oral'nymi kontratseptivami [Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives]. *Meditsinskiy alfavit*. 2018; 33 (4): 13–16 (in Russian).
56. Aganezova N.V., Linde V.A. Differentsirovanny podkhod k terapii predmenstrual'nogo sindroma monofaznymi kombinirovannymi kontratseptivami [Differentiated approach to PMS treatment with monophasic combined contraceptives]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2008; 57 (2): 43–52 (in Russian).
57. Aganezova N.V. Terapiya predmenstrual'nogo sindroma estrogen-gestagennym preparatom, sodержashchim 20 mkg etinilestradiola i 3 mg drospirenona [PSM treatment with an estrogen-progestogen drug containing 20 mcg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; 60 (1): 97–104 (in Russian).
58. Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. Estrogen-gestagennye rilizing-sistemy: novyy vzglyad na kontratseptsiyu (obzor literatury) [Estrogen-progestogen releasing systems: New look at contraception (literature review)]. *Farmateka*. 2009; 14: 10–15 (in Russian).
59. Milsom I., Lete I., Bjertnaes A., Rokstad K., Lindh I., Gruber C.J., Birkhäuser M.H., Aubeny E., Knudsen T., Bastianelli C. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction*. 2006; 21 (9): 2304–2311. DOI: 10.1093/humrep/del162.
60. Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (6): CD001396. DOI: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.
61. Freeman E.W., Rickels K., Yonkers K.A., Kunz N.R., McPherson M., Upton G.V. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98 (5, Pt 1): 737–744. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01530-7.
62. Pearlstein T.B., Stone A.B., Lund S.A., Scheft H., Zlotnick C., Brown W.A. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (4): 261–266. DOI: 10.1097/00004714-199708000-00004.
63. Freeman E.W., Rickels K., Sondheim S.J., Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999; 56 (10): 932–939. DOI: 10.1001/archpsyc.56.10.932.
64. Eriksson E., Hedberg M.A., Andersch B., Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 1995; 12 (2): 167–176. DOI: 10.1016/0893-133X(94)00076-C.
65. Brown J., O'Brien P.M., Marjoribanks J., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD001396. DOI: 10.1002/14651858.CD001396.pub2.
66. Dimmock P.W., Wyatt K.M., Jones P.W., O'Brien P.M. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet*. 2000; 356 (9236): 1131–1136. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02754-9.
67. Landén M., Nissbrandt H., Allgulander C., Sörvik K., Ysander C., Eriksson E. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32 (1): 153–161. DOI: 10.1038/sj.npp.1301216.

68. Solov'eva A.D., Buyachinskaya A.I. Grandaksin v lechenii predmenstrual'nogo sindroma [Grandaxin in PMS treatment]. *Lechenie nervnykh bolezney*. 2001; 2 (3): 29–31 (in Russian).

Received February 08, 2023; accepted July 10, 2023.

Information about the author

Kiek Marina Aleksandrovna, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center “21st Century”. 194044, Russia, St. Petersburg, Bol'shoy Sampsonievskiy Ave., 45; e-mail: marina_789@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-2559>.

For citation

Kiek M.A. Predmenstrual'nyy sindrom: osnovnye podkhody k lecheniyu [Premenstrual syndrome: Basic approaches to treatment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 4: 21–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-21-37 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-38-47

СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ

Т.Н. Суворова^{1,2}, Н.П. Грибова²¹ ГАУЗ «Брянская городская больница № 1», г. Брянск, Россия;² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия

Цель исследования – провести анализ стабилOMETрических показателей при двигательных нарушениях у пациентов в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта в каротидном бассейне и проследить их динамику на фоне реабилитационных мероприятий с применением стабилотренинга с биологической обратной связью (БОС).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 24 пациента в возрасте от 44 до 75 лет. Отбирались больные с легкими и умеренными двигательными нарушениями, проходившие лечение на II этапе медицинской реабилитации на базе ГАУЗ «Брянская городская больница № 1», с давностью инсульта от 1 до 6 мес. Стабилографическое исследование проводилось на компьютерном стабилотренинговом анализаторе с БОС «Стабилан-01-2» (ЗАО «ОКБ «РИТМ», г. Таганрог). Курс стабилотренинга, включающий различные компьютерные игры с учетом степени пареза, выраженности координаторных нарушений и индивидуальной переносимости нагрузки, составлял 7–10 сеансов. Длительность тренинга – около 5–10 мин в начале терапии с постепенным увеличением продолжительности до 15–20 мин. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM Statistica 12.0. Динамика оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Все полученные различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. В ходе исследования отмечено изменение стабилотренинговых показателей в сторону снижения основных параметров стабилотренинга («Разброс по фронту» ($p=0,049$), «Средний разброс» ($p=0,045$)) и теста Ромберга («Средний разброс» при закрытых глазах ($p=0,046$) и «Скорость изменения площади статокенизиграмм» при закрытых глазах ($p=0,043$)), что говорит об улучшении двигательных навыков пациентов в процессе восстановительного лечения.

Выводы. Результаты проведенного анализа позволяют считать стабилотренинг с БОС эффективным лечебным методом в раннем восстановительном периоде для пациентов, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне.

Ключевые слова: ишемический инсульт, стабилотренинговый анализ, двигательные нарушения, реабилитация.

Введение. Одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии является высокая распространенность сосудистых заболеваний головного мозга, которые относятся к ведущим причинам инвалидизации и

смерти населения [1]. В последние годы в Российской Федерации отмечается тенденция к снижению смертности от цереброваскулярных заболеваний [2, 3], но неизбежным следствием этого является рост числа больных,

живущих с последствиями перенесенного инсульта [4]. Инвалидизация после инсульта занимает первое место среди причин первичной инвалидности [5]; треть пациентов, перенесших инсульт, – лица трудоспособного возраста, но к труду способны вернуться лишь 20–25 % из них [6]. В России проживает более 1 млн человек, перенесших инсульт, что составляет 0,7 % всего населения [7]. Восстановительное лечение после перенесенного инсульта представляет собой большие трудности и не всегда эффективно [8]. В нашей стране медицинская реабилитация чаще всего ограничивается применением медикаментозной терапии в сочетании с лечебной физкультурой, массажем, физиотерапией [9]. Для достижения желаемого результата в восстановлении неврологических нарушений необходимо разрабатывать оптимальные реабилитационные подходы, основанные на современных методиках. Это позволит улучшить результаты борьбы с последствиями глобальной проблемы здравоохранения – инсультом.

К основным последствиям инсульта, требующим реабилитационных мероприятий и социальной реадaptации больных, относятся стато-локомоторные нарушения, так как именно они являются ведущими инвалидизирующими факторами [10, 11]. Пережившие инсульт пациенты часто испытывают нарушение координации и поддержания вертикальной позы вследствие дефицита двигательного контроля [12].

Наиболее действенным способом восстановления утраченных функций является проведение активной двигательной реабилитации. Однако существуют серьезные разногласия и споры об относительной эффективности различных подходов к реабилитации [13].

В последние годы в практике двигательной реабилитации с целью улучшения функции равновесия успешно применяется метод компьютерного стабилотренинга с биологической обратной связью (БОС) [14]. БОС является одним из часто исследуемых и быстро развивающихся направлений в восстановительной медицине. По всему миру постоянно проводятся исследования, основанные на данной методике, что говорит о её непреходящей актуальности [15]. По некоторым позициям,

согласно мнению авторов, БОС превосходит медикаментозное лечение (длительность терапии, переносимость, неинвазивность, безопасность) [16]. Наиболее эффективен стабилотренинг в первые 3–6 мес. после приступа [17]. Имеются данные, что включение стабилотренинга для восстановления баланса в комплексную медицинскую реабилитацию пациентов, перенесших инсульт, приводило к уменьшению степени пареза в пораженных конечностях и улучшению функции равновесия [18]. Выбор стимулируемых мышц и последовательность тренировок определяет врач для каждого больного с учетом характера неврологического дефекта. Он же составляет индивидуальную программу восстановительного лечения. Так, при парезах верхних конечностей биоуправлению подвергаются мышцы общих сгибателей и разгибателей кисти; нижних конечностей – разгибатели и абдукторы бедра, разгибатели и сгибатели голени и стопы [19]. Но, несмотря на имеющиеся публикации, проблема диагностического и лечебного применения стабилотренинга далека от разрешения, так как остаётся много вопросов к самой методике и срокам её применения в зависимости от локализации очага ишемии, выраженности неврологического дефицита, а также степени и характера повреждения самих постурологических механизмов [20].

Цель исследования. Провести анализ стабилометрических показателей при двигательных нарушениях у пациентов в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта в каротидном бассейне и проследить их динамику на фоне реабилитационных мероприятий с применением стабилотренинга с биологической обратной связью.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 24 пациента (16 мужчин (66,6 %), 8 женщин (33,4 %)) в возрасте от 44 до 75 лет, средний возраст составил 60,5 года. Для исследования отбирались ходячие пациенты с легкими и умеренными двигательными нарушениями, проходившие лечение на II этапе медицинской реабилитации в отделении медицинской реабилитации на базе ГАУЗ «Брянская городская больница № 1». Давность острого нарушения мозгового кровооб-

ращения (ОНМК) по ишемическому типу в каротидном бассейне составила от 1 до 6 мес.

Согласно данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ишемический очаг правополушарной локализации регистрировался у 15 пациентов (62,5 %), левополушарной – у 9 (37,5 %). У пациентов отмечались следующие риски развития ОНМК: фибрилляция предсердий – у 6 чел. (25 %), сахарный диабет II типа – у 3 чел. (12,5 %), нарушение толерантности к углеводам – у 2 чел. (5,8 %), артериальная гипертензия – у всех исследуемых (100 %), гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий (>60 %) – у 6 чел. (25 %). Все пациенты перед началом курса восстановительного лечения тестировались по стандартизированным шкалам: шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), шкала силы мышц Британского комитета медицинских исследований (MRCs), шкала функциональной независимости (Functional Independence Measure – FIM). Пациентам проводилось 7–10 сеансов стабилотрического тренинга, включающего различные компьютерные игры, подобранные с учётом степени пареза, выраженности координаторных нарушений и индивидуальной переносимости нагрузки. Длительность одного сеанса составляла около 5–10 мин в начале терапии с постепенным увеличением до 15–20 мин.

Стабилографическое исследование проводилось на компьютерном стабилотрическом анализаторе с биологической обратной связью «Стабилан-01-2» (ЗАО «ОКБ «РИТМ», г. Таганрог), который включает: стабилотрическую платформу, монитор для пациента и компьютер для врача с программным обеспечением StabMed 2.12. Стабилографическое исследование применяется для диагностики двигательных расстройств, развития координации, двигательной реабилитации, оценки динамики лечения. В нашем исследовании использовались следующие методики: диагностическая – тест Ромберга, исследовательская – стабилотрическая проба.

Тест Ромберга состоит из двух проб – с открытыми и закрытыми глазами. С использова-

нием панели управления пациент устанавливается на стабилотрическую платформу, центр давления совмещается с центром координат, далее проводится проба. В фоновой пробе использовалась визуальная стимуляция в виде чередующихся кругов разного цвета. Обследуемому необходимо сосчитать количество белых кругов. В пробе с закрытыми глазами используется звуковая стимуляция в виде тональных сигналов, количество которых также необходимо сосчитать. По окончании записи пробы с закрытыми глазами обследование завершалось, программа переходила к обработке результатов. Анализ результатов теста Ромберга заключается в сравнении показателей проб с открытыми и закрытыми глазами. Тестирование занимает 1,5 мин.

В процессе проведения стабилотрической пробы оценивалась выраженность нарушений функции равновесия пациента в привычной для него позе при вертикальном стоянии. Запись проводилась в один этап. Применялся модуль универсальной стабилотрической пробы (УСП), который позволяет вести запись сигнала стоящего на стабилотрической платформе человека. Время проведения пробы – 1 мин.

В ходе исследования оценивалась динамика следующих стабилотрических показателей: средний разброс R, мм (средний радиус отклонения центра давления (ЦД), определяющий средний суммарный разброс колебаний центра давления); разброс Q, мм (среднеквадратическое отклонение ЦД по соответствующему направлению относительно смещения (Q_x, Q_y)) и скорость изменения площади статокинезиграммы V_s , мм²/с (характеризует среднеамплитудную скорость изменения площади статокинезиграммы). Изменение данных показателей в сторону уменьшения по сравнению с исходными значениями (до начала курса стабилотерапии) рассматривалось как снижение степени неустойчивости пациента. По окончании комплекса восстановительных мероприятий все пациенты накануне выписки из отделения медицинской реабилитации подлежали повторному исследованию по оценочным шкалам на основании данных клинической картины.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM Statistica 12.0. Динамика в каждой группе до и после лечения оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Все полученные различия рассматривались на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате тестирования пациентов по клиническим шкалам перед началом курса восстановительного лечения с использованием стабилотренинга и по его завершении были обнаружены достоверные различия по всем показателям. До лечения лёгкий инсульт (1–4 балла) по шкале NIHSS зафиксирован только у 3 чел., инсульт средней тяжести (от 5 до 15 баллов) – у 21 пациента, после лечения – у 12 и 12 пациентов соответственно, при этом средние значения по шкале значительно снизились.

После курса реабилитации мышечная сила верхних и нижних конечностей достоверно возросла. Оценка по шкале MRCS до начала терапии показала следующие результаты: в 1 балл сила в верхней конечности (слабое сокращение мышц) оценена у 2 пациентов, в 2 балла (движения только в горизонтальной плоскости) – у 4 пациентов, в 3 балла (способность поднимать конечность, но не

против сопротивления) – у 10 пациентов, в 4 балла (способность поднимать конечность против небольшого сопротивления) – у 8 пациентов. Нормальной (5 баллов) мышечной силы в верхней контрлатеральной очагу ишемии конечности не отмечалось ни у одного больного. Мышечная сила в нижней конечности у 12 пациентов оценена в 3 балла, у 11 пациентов – в 4 балла, только один пациент имел нормальную мышечную силу в конечности на контрлатеральной очагу ишемии стороне.

При повторной оценке по шкале MRCS после комплекса восстановительных процедур нормальную мышечную силу в верхней изначально паретичной конечности имели 3 пациента, мышечную силу в 4 балла – большинство больных (16 чел.), в 3 балла – всего 3 пациента и в 2 балла – 2 чел., изначально мышечная сила в паретичной руке которых соответствовала 1 баллу. При повторной оценке мышечная сила в паретичных нижних конечностях соответствовала 5 баллам у 5 пациентов, 4 баллам – у большинства пациентов (17 чел.), мышечная сила в 3 балла после терапии наблюдалась только у 2 чел.

Также после лечения достоверно увеличились значения по шкале функциональной независимости (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

**Оценка динамики показателей до и после лечения
у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне**

**Parameter dynamics in patients with ischemic stroke
in the carotid artery before and after treatment**

Показатель Parameter	До лечения Before treatment		После лечения After treatment		p-критерий p-value
	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	
Шкала NIHSS NIH Stroke Scale/Score	7,13	1,92	4,88	2,05	0,001*
Шкала MRCS (верхняя конечность) MRC scale (upper limb)	3,00	0,93	3,83	0,76	0,001*
Шкала MRCS (нижняя конечность) MRC scale (lower limb)	3,54	0,59	4,13	0,54	0,002*

Показатель Parameter	До лечения Before treatment		После лечения After treatment		p-критерий p-value
	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	
Шкала FIM FIM Scale	79,67	10,83	100,58	12,92	0,001*

Примечание. * – различия показателей до и после лечения достоверны ($p \leq 0,05$). Далее обозначения те же.

Note. * – the differences in parameters before and after treatment are significant ($p \leq 0.05$). Hereinafter designations are the same.

При оценке динамики результатов стабиллографического теста до и после лечения были обнаружены достоверные различия по показателям «Разброс по фронтали» ($p=0,049$)

и «Средний разброс» ($p=0,045$): отмечалось уменьшение их значений, что говорит об улучшении функции устойчивости (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Оценка динамики показателей стабиллографического теста до и после лечения у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне

Dynamics of stabilographic test parameters in patients with ischemic stroke in the carotid artery before and after treatment

Показатель Parameter	До лечения Before treatment		После лечения After treatment		t эмпирическое t empirical	p-критерий p-value
	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation		
Разброс по фронтали, Qx, мм Frontal spread, Qx, mm	6,99	6,21	4,88	3,24	81,0	0,049*
Средний разброс, R, мм Mean spread, R, mm	7,85	5,64	6,43	4,30	72,0	0,045*

При оценке динамики результатов теста Ромберга до и после лечения были обнаружены достоверные различия по показателям «Средний разброс» при закрытых глазах ($p=0,046$) и «Скорость изменения площади статокинезиграмм» при закрытых глазах

($p=0,043$): их значения после лечения также достоверно снизились (табл. 3). Эти изменения говорят об уменьшении степени выраженности нарушения равновесия и координации, повышении устойчивости пациентов.

Таблица 3

Table 3

**Оценка динамики показателей теста Ромберга до и после лечения
у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне**

**Dynamics of the Romberg test parameters in patients with ischemic stroke
in the carotid artery before and after treatment**

Показатель Parameter		До лечения Before treatment		После лечения After treatment		t эмпири- ческое t empirical	p-кри- терий p-value
		Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation		
Средний разброс, R, мм Mean spread, R, mm	Открытые глаза Eyes open	4,42	2,62	3,72	2,41	121,0	0,605
	Закрытые глаза Eyes closed	7,77	6,74	5,54	4,16	80,0	0,046
Скорость изменения площади статокинези- граммы, SV, мм ² /с Time rate of statokinesi- gram area, SV, mm ² /sec	Открытые глаза Eyes open	18,03	20,45	12,64	12,25	117,0	0,346

Выводы:

1. Результаты проведенного стабилметрического анализа показали достоверное снижение значений основных стабилметрических показателей, что говорит об улучшении функции устойчивости, уменьшении нарушений равновесия и координации. Это позволяет считать стабилотренинг с БОС эффективным лечебным методом реабилитации больных с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта в каротидном бассейне.

2. Включение стабилотренинга в комплекс реабилитационных процедур способствует регрессу парезов конечностей, что в свою очередь улучшает функции передвижения и самообслуживания, доказывая целесообразность и экономическую обоснованность его широкого применения.

3. Данная методика является не только лечебным, но и информативным диагностическим методом контроля динамики результатов реабилитационных мероприятий у постинсультных больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Суворова Т.Н., Грибова Н.П.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Суворова Т.Н.

Статистическая обработка данных: Суворова Т.Н.

Анализ и интерпретация данных: Суворова Т.Н., Грибова Н.П.

Написание и редактирование текста: Грибова Н.П.

Литература

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Самородская И.В., Зайратьянц О.В., Перхов В.И. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период. *Архив патологии*. 2018; 2: 34–36.
3. Пирадов М.А., Танашиян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360. ISBN: 978-5-00030-622-2.
4. Thilarajah S., Mentiplay B.F., Bower K.J. Factors Associated With Post-Stroke Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018; 99 (9): 1876–1889.
5. Котов С.В., Исакова Е.В., Шерегешев В.И. Возможности оптимизации программы реабилитационных мероприятий у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 12–16.
6. Гольдблат Ю.В. Основы реабилитации неврологических больных. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2017. 767. ISBN 978-5-299-00671-1.
7. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: руководство для врачей. 2-е изд., доп. и перераб. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. 488. ISBN-13 (EAN) 9785604000861.
8. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом. *Consilium Medicum. Неврология*. 2010; 2: 14–17.
9. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 560. ISBN 978-5-00030-839-4.
10. Скворцова В.И., Гудкова В.В., Иванова Г.Е. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии. Прил. «Инсульт»*. 2002; 102 (7): 28–33.
11. Yim-Chiplis P.K., Talbot L.A. Defining and measuring balance in adults. *Biol. Res. Nurs*. 2000; 1: 321–331.
12. Maciaszek J. Effects of Posturographic Platform Biofeedback Training on the Static and Dynamic Balance of Older Stroke Patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018; 18: 1052–1057.
13. Черникова Л.А. Клинические, физиологические и нейропсихологические аспекты баланс-тренинга у больных с последствиями инсульта. *Биоуправление – 3: теория и практика*. 1998; 3: 80–87.
14. Новикова Л.Б., Акоюн А.П., Шарапова К.М. Реабилитация больных в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта: учеб. пособие. Уфа: БГМУ; 2019. 74.
15. Zhuang M., Wu Q., Wan F. State-of-the-art non-invasive brain – computer interface for neural rehabilitation: a review. *J. Neurorestoratol*. 2020; 8 (1): 12–25. DOI: 10.26599/JNR.2020.9040001.
16. Русских О.А., Перевоицков П.В., Бронникова В.А. Применение метода биологической обратной связи в психологической реабилитации пациентов после инсульта. *Человек. Искусство. Вселенная*. 2019; 1: 137–145.
17. Плишкина Е.А., Бейн Б.Н. Влияние стабилметрического тренинга на постуральную устойчивость больных в острейшем периоде ишемического инсульта. *Вятский мед. вестн*. 2016; 1 (49): 25–29.
18. Корчажская Н.Б., Михайлова А.А. Особенности применения стабиллоплатформ с биологической обратной связью при различных социально-значимых заболеваниях. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019; 18 (2): 103–105.
19. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемическая болезнь головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 327.
20. Ахмадеева Л.Р., Миняева Э.М., Ахметова Н.Р. Диагностика равновесия у пациентов после церебрального инсульта с использованием современных тестов. IV Международный конгресс «Нейро-реабилитация-2012». Москва; 2012: 10–11.

Поступила в редакцию 02.04.2023; принята 11.07.2023.

Авторский коллектив

Суворова Татьяна Николаевна – врач-невролог неврологического отделения, ГАУЗ «Брянская городская больница № 1». 241035, Россия, г. Брянск, ул. Камозина, 11; аспирант кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: tatianataratonova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2108-9924>.

Грибова Наталья Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: nevrofpk@smolgm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-4501>.

Образец цитирования

Суворова Т.Н., Грибова Н.П. Стабилометрический анализ двигательных нарушений у пациентов в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта в каротидном бассейне. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 38–47. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-38-47.

STABILOMETRIC ANALYSIS OF MOTOR DISORDERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN THE CAROTID ARTERY IN THE EARLY REHABILITATION PERIOD

T.N. Suvorova^{1, 2}, N.P. Gribova²

¹ Bryansk City Hospital No. 1, Bryansk, Russia;

² Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia

The purpose of the study is to analyze stabilometric parameters for motor disorders in patients with an ischemic stroke in the carotid artery in the early rehabilitation period and to monitor their dynamics under rehabilitation therapy with biofeedback (BFB) stabilization training.

Materials and Methods. The study involved 24 patients aged 44–75. We chose the patients with mild and moderate motor impairments who were at the second stage of medical rehabilitation at Bryansk City Hospital No. 1. The patients suffered stroke 1–6 months ago. The stabilographic study was carried out on a BFB stabiloanalyzer “Stabilan-01-2” (RITM, Taganrog). The stabilometric training consisted of 7–10 sessions and included various computer games taking into account the type of paresis, the severity of coordination disorders and individual load tolerance. At the beginning of therapy, training lasted 5–10 minutes but gradually it increased up to 15–20 minutes. MS EXCEL and IBM Statistica 12.0 were used for statistical analysis of the obtained data. The Wilcoxon test was used to assess the dynamics. All obtained differences were significant ($p \leq 0.05$).

Results. During the study, a change in stabilometric parameters was noted towards a decrease in the main parameters of the stabilographic test (“Frontal spread” ($p=0.049$), “Mean spread” ($p=0.045$)) and the Romberg test (“Mean spread” with eyes closed ($p=0.046$) and “Time rate of statokinesigram area” with eyes closed ($p=0.043$)), which indicated an improvement in the patients’ motor skills during rehabilitation therapy.

Conclusions. The results of the analysis allow us to consider stabilization training with biofeedback an effective treatment modality in the early rehabilitation period for patients with ischemic stroke in the carotid artery.

Key words: ischemic stroke, stabilometric analysis, motor disorders, rehabilitation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Suvorova T.N., Gribova N.P.

Literature search, participation in the research study, data processing Suvorova T.N.

Statistical data processing: Suvorova T.N.

Data analysis and interpretation: Suvorova T.N., Gribova N.P.

Text writing and editing: Gribova N.P.

References

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Samorodskaya I.V., Zayrat'yants O.V., Perkhov V.I. Dinamika pokazateley smernosti naseleniya ot ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya v Rossii i SShA za 15-letniy period [Dynamics of population mortality rates from acute cerebrovascular accident in Russia and the USA over a 15-year period]. *Arkhiv patologii*. 2018; 2: 34–36 (in Russian).
3. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. *Insul't: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya* [Stroke: Modern methods of diagnosis and treatment]. 3-e izd., dop. i pererab. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360. ISBN 978-5-00030-622-2 (in Russian).
4. Thilarajah S., Mentiplay B.F., Bower K.J. Factors Associated With Post-Stroke Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018; 99 (9): 1876–1889.
5. Kotov S.V., Isakova E.V., Sheregeshev V.I. Vozmozhnosti optimizatsii programmy reabilitatsionnykh meropriyatiy u patsientov v ostrom periode ishemicheskogo insulta [Possibilities for optimizing the rehabilitation program for patients in the acute period of ischemic stroke]. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 12–16 (in Russian).
6. Gol'dblat Yu.V. *Osnovy reabilitatsii nevrologicheskikh bol'nykh* [Fundamentals for rehabilitation of neurological patients]. St. Petersburg: SpetsLit; 2017. 767. ISBN 978-5-299-00671-1 (in Russian).
7. Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. *Insul't: rukovodstvo dlya vrachev* [Stroke: Physician's manual]. 2-e izd., dop. i pererab. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. 488. ISBN-13 (EAN) 9785604000861 (in Russian).
8. Martynov M.Yu., Yasamanova A.N., Kolesnikova T.I. Okislitel'nyy stress u bol'nykh s mozgovym insultom [Oxidative stress in patients with cerebral stroke]. *Consilium Medicum. Nevrologiya*. 2010; 2: 14–17 (in Russian).
9. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya nevrologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 560. ISBN 978-5-00030-839-4 (in Russian).
10. Skvortsova V.I., Gudkova V.V., Ivanova G.E. Printsipy ranney reabilitatsii bol'nykh s insultom [Principles of early rehabilitation for stroke patients]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii. Pril. «Insul't»*. 2002; 102 (7): 28–33 (in Russian).
11. Yim-Chiplis P.K., Talbot L.A. Defining and measuring balance in adults. *Biol. Res. Nurs*. 2000; 1: 321–331.
12. Maciaszek J. Effects of Posturographic Platform Biofeedback Training on the Static and Dynamic Balance of Older Stroke Patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018; 18: 1052–1057.
13. Chernikova L.A. Klinicheskie, fiziologicheskie i neyropsikhologicheskie aspekty balans-treninga u bol'nykh s posledstviyami insulta [Clinical, physiological and neuropsychological aspects of balance training in stroke patients]. *Bioupravlenie – 3: teoriya i praktika*. 1998; 3: 80–87 (in Russian).
14. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M. *Reabilitatsiya bol'nykh v rannem i pozdnem vosstanovitel'nom periodakh insulta: ucheb. posobie* [Rehabilitation of stroke patients in the early and late recovery periods: Textbook]. Ufa: BG MU; 2019. 74 (in Russian).
15. Zhuang M., Wu Q., Wan F. State-of-the-art non-invasive brain – computer interface for neural rehabilitation: a review. *J. Neurorestoratol*. 2020; 8 (1): 12–25. DOI: 10.26599/JNR.2020.9040001.
16. Russkikh O.A., Perevoshchikov P.V., Bronnikova V.A. Primenenie metoda biologicheskoy obratnoy svyazi v psikhologicheskoy reabilitatsii patsientov posle insulta [Biofeedback method in the psychological rehabilitation of stroke patients]. *Chelovek. Iskusstvo. Vselennaya*. 2019; 1: 137–145 (in Russian).
17. Plishkina E.A., Beyn B.N. Vliyanie stabilometricheskogo treninga na postural'nyu ustoychivost' bol'nykh v ostreyshe period ishemicheskogo insulta [Influence of stabilometric training on postural stability in patients with acute ischemic stroke]. *Vyatskiy med. vestn*. 2016; 1 (49): 25–29 (in Russian).
18. Korchazhkina N.B., Mikhaylova A.A. Osobennosti primeneniya stabiloplatform s biologicheskoy obratnoy svyaz'yu pri razlichnykh sotsial'no-znachimyykh zabolevaniyakh [Use of stabiloplatforms with biological feedback in various socially significant diseases]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2019; 18 (2): 103–105 (in Russian).

19. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemicheskaya bolezнь golovnogo mozga* [Ischemic brain disease]. Moscow: Meditsina; 2001. 327 (in Russian).
20. Akhmadeeva L.R., Minyazeva E.M., Akhmetova N.R. Diagnostika ravnovesiya u patsientov posle tserebral'nogo insulta s ispol'zovaniem sovremennykh testov [Balance diagnosis in cerebral stroke patients with new tests]. *IV Mezhdunarodnyy kongress «Neyroreabilitatsiya-2012»* [4th International Congress "Neurorehabilitation-2012"]. Moscow; 2012: 10–11 (in Russian).

Received April 02, 2023; accepted July 11, 2023.

Information about the authors

Suvorova Tat'yana Nikolaevna, Neurologist, Neurological Department, Bryansk City Hospital No. 1. 241035, Russia, Bryansk, Kamozyin St., 11; Postgraduate Student, Chair of Neurology, Physiotherapy and Reflexology, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: tatianataratonova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2108-9924>.

Gribova Natal'ya Pavlovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Physiotherapy and Reflexology, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: nevropk@smolgm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-4501>.

For citation

Suvorova T.N., Gribova N.P. Stabilometricheskij analiz dvigatel'nyh narushenij u patsientov v rannem vostanovitel'nom periode posle ishemicheskogo insulta v karotidnom bassejne [Stabilometric analysis of motor disorders in patients with ischemic stroke in the carotid artery in the early rehabilitation period]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 4: 38–47. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-38-47 (in Russian).

УДК 616.831-005.4

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-48-54

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРАЖЕННОГО ПОЛУШАРИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Ж.И. Молчанова

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск, Россия

Цель – оценить особенности нарушения когнитивных функций у больных с последствиями ишемического инсульта (ИИ) в правом и левом полушариях головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 55 больных (от 38 до 65 лет) в раннем восстановительном периоде после ИИ в правом и левом полушариях головного мозга, пролеченных в региональном сосудистом центре Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска в 2019–2022 гг. Всем пациентам проводилось краткое исследование психического статуса по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), а также диагностика с помощью следующих тестов: батарея тестов для оценки лобной дисфункции, оценка беглости речи, тест рисования часов, тест обратного счета, батарея тестов на зрительную и слухоречевую память.

Результаты. Когнитивные нарушения являются частыми постинсультными осложнениями и могут существенно затруднять проведение реабилитационных мероприятий. В раннем восстановительном периоде после полушарного инсульта преддеменция выявлена у 41,8 % пациентов. В группе больных с правополушарным инсультом преддеменция установлена у 22,2 % больных, с левополушарным инсультом – у 60,7 % пациентов ($p < 0,05$). Отмечено достоверное снижение кратковременной памяти, ориентировки во времени, месте у пациентов с левополушарным инсультом. Оценка зрительной и слухоречевой памяти также выявила достоверное снижение показателей в группе больных с левополушарным инсультом по сравнению с группой с правополушарным инсультом – 20 (17–22) баллов против 22 (22–24) ($p < 0,05$). Умеренная лобная дисфункция выявлена у 100 % больных.

Выводы. Всем пациентам, перенесшим полушарный инсульт, необходимо проводить раннюю когнитивную реабилитацию, даже несмотря на отсутствие активных жалоб. Особенное внимание нужно уделять больным с поражением левого полушария.

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивные нарушения.

Введение. Цереброваскулярные заболевания – одна из ведущих причин смерти и инвалидизации населения Российской Федерации [1–3]. Инсульт является приоритетной государственной медицинской и социальной проблемой, а когнитивные нарушения – частыми постинсультными осложнениями, которые могут существенно затруднять проведение реабилитационных мероприятий [4–6]. По данным российских исследователей, частота постинсультных когнитивных нарушений составляет около 70 %, частота выявленных постинсультных деменций может достигать 25 % и растет с увеличением возраста пациента [7]. В ряде работ отмечено, что у больных с нарушением мозгового кровообраще-

ния в левой каротидной системе (доминантное полушарие) значительное снижение когнитивных функций выявлялось достоверно чаще (46 %) по сравнению с пациентами с поражением правой сонной артерии (15 %) [7].

Цель исследования. Анализ частоты когнитивных нарушений в целом и отдельных психических функций в частности при различной локализации ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 55 больных (37 мужчин и 18 женщин) с церебральным инсультом полушарной локализации в бассейне средней мозговой артерии в раннем восстановительном периоде. Все больные пролечены в региональном сосудистом центре Окружной клинической больницы

г. Ханты-Мансийска в 2019–2022 гг. Возраст обследованных составил от 38 до 65 лет. Всем пациентам проводили клиническое обследование и выполняли набор исследований согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками и Порядку оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2].

Также проводили краткое исследование психического статуса по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) [5, 7–10]. Результат теста получается путем суммирования значений каждого из пунктов: максимальная оценка в 30 баллов соответствует наиболее высоким когнитивным способностям, а оценка в 24–27 баллов – преддеменции.

Кроме того, применяли следующие диагностические тесты: батарея тестов для оценки лобной дисфункции, оценка беглости речи, тест рисования часов, тест обратного счета, батарея тестов на зрительную и слухоречевую память [9, 10].

Критериями исключения являлись установленная деменция, возраст старше 65 лет, повторные инсульты, выраженные речевые нарушения, гемиплегия.

Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное рас-

пределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Из обследованных 55 пациентов 27 (49 %) наблюдались с правополушарным ишемическим инсультом, 28 (51 %) – с левополушарным.

Пациенты в подгруппах статистически значимо не отличались по возрасту, полу и клиническим характеристикам.

Среди патогенетических подтипов ишемического инсульта по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) на первом месте по частоте был кардиоэмболический (22 пациента (40 %)), на втором – атеротромботический (19 пациентов (34,5 %)), на третьем – другой уточненной этиологии (11 пациентов (20 %)) [1].

Все пациенты находились в раннем восстановительном периоде после ишемического полушарного инсульта, срок заболевания составлял от 1,5 до 3 мес. Жалобы на когнитивное снижение активно предъявляли 7 чел. (12,7 %). Остальные пациенты предъявляли жалобы на общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику.

Результаты тестов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Когнитивные функции больных, перенесших полушарный ишемический инсульт

Cognitive functions in patients with hemispheric ischemic stroke

Показатель Parameter	Значение Value	min	max
MMSE, Me (Q1–Q3), баллов MMSE, Me (Q1–Q3), points	28 (26–29)	25	30

Показатель Parameter	Значение Value	min	max
Субтест: ориентировка во времени, Me (Q1–Q3), баллов Subtest: time knowledge, Me (Q1–Q3), points	5 (4–5)	3	5
Субтест: ориентировка на месте, Me (Q1–Q3), баллов Subtest: getting around, Me (Q1–Q3), points	5 (4–5)	3	5
Субтест: восприятие, Me (Q1–Q3), слов Subtest: perception, Me (Q1–Q3), words	3 (3–3)	2	3
Субтест: концентрация внимания (вычитание), Me (Q1–Q3), баллов Subtest: mental alertness (subtraction), Me (Q1–Q3), points	5 (4–5)	3	5
Субтест: память, Me (Q1–Q3), слов Subtest: memory, Me (Q1–Q3), words	2 (1–3)	0	3
Субтест: речь (называние, повторение), Me (Q1–Q3), баллов Subtest: speech (naming, repetition), Me (Q1–Q3), points	3 (2–2)	2	3
Субтест: трехэтапная команда, Me (Q1–Q3), баллов Subtest: three-step instruction, Me (Q1–Q3), points	3 (3–3)	2	3
Субтест: речь (чтение, письмо), Me (Q1–Q3), баллов Subtest: speech (reading, writing), Me (Q1–Q3), points	2 (1–2)	1	2
Субтест: конструктивный праксис (рисунок), Me (Q1–Q3), баллов Subtest: constructional praxis (drawing), Me (Q1–Q3), points	1 (0–1)	0	1
Лобная дисфункция, Me (Q1–Q3), баллов Frontal dysfunction, Me (Q1–Q3), points	16 (15–17)	12	17
Тест рисования часов, Me (Q1–Q3), баллов Clock drawing test, Me (Q1–Q3), points	9 (6–10)	0	10
Беглость речи, M \pm SD (95 % ДИ), слов Verbal fluency, M \pm SD (95 % CI), words	16 (12–20)	0	26
Тест обратного счета, Me (Q1–Q3), баллов Backward digit span test, Me (Q1–Q3), points	8 (8–8)	5	8
Зрительная и слухоречевая память, Me (Q1–Q3), баллов Visual, auditory and verbal memory, Me (Q1–Q3), points	22 (20–23)	17	24

Как показало исследование, в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта значения показателей шкалы MMSE соответствовали нормативным (28–30 баллов) у 32 пациентов (58,2 %). Когнитивные нарушения установлены у 23 больных (41,8 %), при этом количество баллов варьировало от 25 до 27, что соответствует состоянию преддеменции.

По результатам субтестов шкалы MMSE в группе больных отмечено снижение кратковременной памяти – 2 (1–3) балла, остальные субтесты выполнены в пределах нормативных показателей.

Нормативных баллов по итогам батареи тестов для оценки лобной дисфункции, отра-

жающей уровень обобщения, оценки беглости речи, способности к простой и сложной реакции выбора в группе больных не зафиксировано: в среднем количество баллов составило 16 (15–17), что соответствует умеренной лобной дисфункции.

Оценка зрительно-пространственных нарушений произведена с помощью теста рисования часов. Нормативный показатель составляет 10 баллов, любое отклонение является клинически значимым. В группе больных средний балл составил 9 (6–10).

Тест беглости речи дополняет оценку лобной дисфункции и отражает состояние семантической (категориальной) памяти. Нормативные значения составляют 18–22 слова, тогда

как в группе больных в среднем зафиксировано 16 ± 8 слов (12–20).

Нормативный показатель оценки зрительной и слухоречевой памяти составляет 25 баллов, в группе больных в среднем регистриро-

валось 22 (20–23) балла, что отражает снижение зрительной и слухоречевой памяти.

Далее были сопоставлены группы больных с правополушарным (ППИ) – и левополушарным инсультом (ЛПИ) (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

**Когнитивные функции больных
с правополушарным и левополушарным ишемическим инсультом, Me (Q1–Q3)**
Cognitive functions in patients with right-side and left-side ischemic stroke, Me (Q1–Q3)

Показатель Parameter	Значение Value	min	max	p
MMSE ППИ, баллов MMSE, right hemisphere, points	29 (28–30)*	27	30	0,021
MMSE ЛПИ, баллов MMSE, left hemisphere, points	26 (25–29)*	25	29	0,021
Субтест: ориентировка во времени, ППИ, баллов Subtest: time knowledge, right hemisphere, points	5 (5–5)*	5	5	0,003
Субтест: ориентировка во времени, ЛПИ, баллов Subtest: time knowledge, left hemisphere, points	4 (4–5)*	3	5	0,003
Субтест: ориентировка на месте, ППИ, баллов Subtest: getting around, right hemisphere, points	5 (5–5)*	5	5	0,003
Субтест: ориентировка на месте, ЛПИ, баллов Subtest: getting around, left hemisphere, points	4 (4–5)*	3	5	0,003
Субтест: концентрация внимания (вычитание), ППИ, баллов Subtest: mental alertness (subtraction), right hemisphere, points	5 (5–5)*	4	5	0,013
Субтест: концентрация внимания (вычитание), ЛПИ, баллов Subtest: mental alertness (subtraction), left hemisphere, points	4 (4–5)*	3	5	0,013
Субтест: память, ППИ, слов Subtest: memory, right hemisphere, words	3 (3–3)*	0	3	0,003
Субтест: память, ЛПИ, слов Subtest: memory, left hemisphere, words	2 (1–2)*	1	2	0,003
Субтест: речь (называние, повторение), ППИ, баллов Subtest: speech (naming, repetition), right hemisphere, points	3 (3–3)*	3	3	0,019
Субтест: речь (называние, повторение), ЛПИ, баллов Subtest: speech (naming, repetition), left hemisphere, points	2 (2–3)*	2	3	0,019
Зрительная и слухоречевая память, ППИ, баллов Visual, auditory and verbal memory, right hemisphere, points	22 (22–24)*	20	24	0,042
Зрительная и слухоречевая память, ЛПИ, баллов Visual, auditory and verbal memory, left hemisphere, points	20 (17–22)*	17	23	0,042

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant ($p \leq 0.05$).

В группе больных с правополушарным инсультом в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта показатели MMSE были достоверно выше и составили 29 (28–30) баллов, что соответствует нормативным показателям. Всего в группе больных с правополушарным инсультом нормативные показатели по результату теста MMSE (28–30 баллов) установлены у 21 больного (77,8 %), когнитивные нарушения – у 6 (22,2 %). В группе больных с левополушарным инсультом средний балл составил 26 (25–29), что соответствует преддеменции. Нормативные показатели выявлены у 11 чел. (39,3 %), когнитивное снижение – у 17 (60,7 %).

По результатам субтестов шкалы MMSE в группе больных с левополушарным инсультом отмечено достоверное снижение таких показателей, как кратковременная память, ориентировка во времени, на месте, концентрация внимания (вычитание).

По результатам батареи тестов для оценки лобной дисфункции, а также по тесту беглости речи у больных с правополушарным и левополушарным инсультом достоверных отличий не выявлено.

Оценка зрительной и слухоречевой памяти выявила достоверное снижение показателей в группе больных с левополушарным инсультом по сравнению с пациентами с правополушарным инсультом – 20 (17–22) баллов против 22 (22–24).

Выводы:

1. В раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта нормативные показатели по результату теста MMSE (28–

30 баллов) установлены в 58,2 % случаев, преддеменция выявлена у 41,8 % пациентов. В группе больных с правополушарным инсультом преддеменция по результату теста MMSE установлена у 22,2 % больных, с левополушарным инсультом – у 60,7 % пациентов ($p < 0,05$).

2. Умеренная лобная дисфункция выявлена у 100 % больных. Также зафиксировано снижение зрительной и слухоречевой памяти.

3. Пациенты с правополушарным инсультом в раннем восстановительном периоде показали достоверно более высокий балл по шкале MMSE – 29 (28–30). В группе больных с левополушарным инсультом средний балл составил 26 (25–29) ($p < 0,05$), что соответствует преддеменции. У больных с левополушарным инсультом отмечено достоверное снижение кратковременной памяти, ориентировки во времени, на месте, концентрации внимания. Оценка зрительной и слухоречевой памяти выявила достоверное снижение показателей при левополушарном инсульте по сравнению с правополушарным: 20 (17–22) баллов против 22 (22–24) ($p < 0,05$).

4. Для эффективной реабилитации важно учитывать локализацию полушарного церебрального инсульта. Жалобы у пациента с нарушением управляющих функций могут отсутствовать из-за снижения критики и когнитивного контроля, поэтому всем пациентам, перенесшим полушарный инсульт, необходимо проводить раннюю когнитивную реабилитацию, особенно больным с левополушарным инсультом в связи с достоверно более частой преддеменцией в раннем восстановительном периоде.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Стаховская Л.В., ред. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.; 2017. 208.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 328.
3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., 2012. 288.
4. Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта. Нервные болезни. 2015; 2: 2–8.
5. Левин О.С., Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Чимагомедова А.Ш. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. Пожилой пациент. 2016; 1 (5): 9–16.
6. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. Stroke. 2013; 44 (1): 138–145.

7. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 160.
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. J. Psych. Res. 1975; 12: 189–198.
9. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 329.
10. Молчанова Ж.И., Стрела В.А. Нейрокогнитивное тестирование у постинсультных больных с различной локализацией полушарного очага. Научный медицинский вестник Югры. Спецвыпуск. 2021; 94–96.

Поступила в редакцию 04.05.2023; принята 11.07.2023.

Автор

Молчанова Жанна Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: cbb5@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3522-814X>.

Образец цитирования

Молчанова Ж.И. Особенности нарушения когнитивных функций в зависимости от пораженного полушария при ишемическом инсульте. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 48–54. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-48-54.

CHARACTERISTICS OF COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH RIGHT-SIDE AND LEFT-SIDE ISCHEMIC STROKE

Zh.I. Molchanova

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

The goal of the study is to assess the characteristics of cognitive dysfunctions in patients with right-side and left-side ischemic stroke (IS).

Materials and Methods. We examined 55 patients (aged 38–65) with right-side and left-side ischemic stroke during the early rehabilitation period. The patients were treated at the regional vascular center, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk in 2019–2022. Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to check patients for cognitive impairments: Frontal assessment battery, Verbal fluency test, Clock-drawing test, Backward digit span test, Visual assessment battery, Auditory assessment battery, and Verbal assessment battery.

Results. Cognitive impairments are common post-stroke complications, which can significantly complicate rehabilitation therapy. In the early rehabilitation period, 41.8 % of patients with a hemispheric stroke demonstrate predementia. In patients with right-side stroke, predementia was observed in 22.2 %, whereas 60.7 % of patients with left-side stroke exhibited impaired abilities ($p < 0.05$). There was a significant decrease in short-term memory, time knowledge and orientation abilities in patients with left-side stroke. Assessment of visual, auditory and verbal memory also revealed poorer performance in patients with left-side stroke compared to those with right-side stroke – 20 (17–22) points versus 22 (22–24) points ($p < 0.05$). Moderate frontal dysfunction was detected in all patients (100 %).

Conclusion. All patients with hemispheric stroke should undergo early cognitive rehabilitation, even if there are no active complaints. Particular attention should be paid to patients with left-side brain damage.

Key words: ischemic stroke, cognitive impairment.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Stakhovskaya L.V., red. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2017. 208 (in Russian).
2. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 (in Russian).
3. Parfenov V.A., Khasanova D.R. *Ishemicheskiy insul't* [Ischemic stroke]. Moscow, 2012. 288 (in Russian).
4. Zakharov V.V. Kognitivnye narusheniya posle insul'ta [Cognitive impairment after stroke]. *Nervnye bolezni*. 2015; 2: 2–8 (in Russian).
5. Levin O.S., Vasenina E.E., Trusova N.A., Chimagomedova A.Sh. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu postinsul'tnykh kognitivnykh narusheniy [Current approaches to diagnosis and treatment of post-stroke cognitive impairments]. *Pozhiloy patsient*. 2016; 1 (5): 9–16 (in Russian).
6. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013; 44 (1): 138–145.
7. Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairments in cerebrovascular disorders]. 2-e izd. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 160 (in Russian).
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975; 12: 189–198.
9. Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: Diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 329 (in Russian).
10. Molchanova Zh.I., Strela V.A. Neyrokognitivnoe testirovanie u postinsul'tnykh bol'nykh s razlichnoy lokalizatsiey polusharnogo ochaga [Neurocognitive testing in post-stroke patients with various localizations of the hemispheric lesion]. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry*. Spetsvypusk. 2021; 94–96 (in Russian).

Received May 04, 2023; accepted July 11, 2023.

Information about the author

Molchanova Zhanna Ivanovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: cbb5@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3522-814X>.

For citation

Molchanova Zh.I. Osobennosti narusheniya kognitivnykh funktsiy v zavisimosti ot porazhennogo polushariya pri ishemicheskom insul'te [Characteristics of cognitive dysfunctions in patients with right-side and left-side ischemic stroke]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 4: 48–54. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-48-54 (in Russian).

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-55-63

ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

А.И. Ситникова¹, Л.А. Белова¹, В.В. Машин¹, Д.В. Белов¹, Я.Н. Маджидова²

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

Цель – изучить факторы риска и варианты клинического течения церебральных венозных тромбозов (ЦВТ).

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с ЦВТ в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст – $52,5 \pm 14$ лет): 15 мужчин (30,0 %) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст – 54 ± 12 лет) и 35 женщин (70,0 %) в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст – $53,5 \pm 14$ лет).

Проведено полное клиничко-неврологическое исследование, включающее оценку жалоб, сбор анамнеза, неврологический осмотр с выделением вариантов клинического течения. Выявлены факторы риска, наиболее характерные для различных вариантов клинического течения.

Результаты. Определены варианты клинического течения ЦВТ: с острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушения сознания – 17 (34,0 %) случаев; в виде изолированной головной боли – 10 (20,0 %) случаев; с очаговой неврологической симптоматикой – 6 (12,0 %) случаев; с постепенным началом – 17 (34,0 %) случаев. Для варианта клинического течения с острой манифестацией в виде эпилептических приступов и/или нарушений сознания были наиболее характерны такие факторы риска, как артериальная гипертензия – 9 (52,9 %) случаев, повышение ИМТ – 10 (58,8 %), недостаточная физическая активность – 9 (52,9 %). Для вариантов в виде изолированной головной боли и с постепенным началом статистически значимым фактором риска явилось наличие КВН ($p < 0,05$). Наиболее значимыми факторами риска для пациентов с преобладанием очаговой симптоматики были артериальная гипертензия и атеросклероз ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в локализации церебральных тромбозов в зависимости от варианта клинического течения.

Выводы. Выделение факторов риска, вариантов клинического течения ЦВТ в сочетании с методами нейровизуализации способствует улучшению диагностики ЦВТ.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз, факторы риска, конституциональная венозная недостаточность, венозный инсульт, варианты клинического течения.

Введение. Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является тяжелым, но потенциально излечимым заболеванием. Среди всех нарушений мозгового кровообращения ЦВТ составляет 0,5–1 %, смертность от него – 4,3–28 % [1]. После перенесенного ЦВТ стойкий неврологический дефицит сохраняется в 9–32 % случаев [2, 3].

Клиническая картина ЦВТ достаточно вариабельна: от изолированной головной боли до тяжелых нарушений сознания и судорог, что затрудняет диагностику заболевания [4]. По данным исследований, задержка диагностики при ЦВТ составляет в среднем 4–7 дней [5].

Церебральный венозный тромбоз – это многофакторное заболевание. Наибольшее значение имеют факторы, оказывающие влия-

ние на один или несколько компонентов триады Вирхова [6].

Знание факторов риска и вариантов клинического течения ЦВТ позволяет проводить своевременную профилактику и диагностику, назначать адекватную этиопатогенетическую терапию.

Цель исследования. Изучить факторы риска и варианты клинического течения церебральных венозных тромбозов.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с ЦВТ в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст – $52,5 \pm 14$ лет): 15 мужчин (25,6 %) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст – 54 ± 12 лет) и 35 женщин (74,4 %) в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст – $53,5 \pm 14$ лет).

У всех пациентов диагноз ЦВТ подтверждался данными магнитно-резонансной венографии (МРВ). МРВ проводилась в режимах T1-, T2-взвешенных изображений, FLAIR, DWI и T2*. Нейровизуализационным критерием ЦВТ являлись изменения интенсивности сигнала от тромбированного синуса в режимах T1 и T2, T2-FLAIR [7–9].

У пациентов с ЦВТ определялись модифицируемые факторы риска (ФР) острых нарушений мозгового кровообращения: артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), гиперлипидемия (дислипидемия), атеросклероз сосудов головного мозга, злоупотребление алкоголем, повышение ИМТ, недостаточная физическая активность [10].

Оценивались немодифицируемые ФР: пол, возраст, наследственность. В качестве врожденного, наследственного фактора риска исследовалась конституциональная венозная недостаточность (КВН), при которой наблюдается врожденная структурно-функциональная несостоятельность клапанного аппарата магистральных вен, нарушение реактивности интракраниальных вен, что приводит к нарушению венозного оттока из полости черепа [11, 12].

Проводилось полное клинико-неврологическое исследование, включавшее сбор жалоб, данных анамнеза, неврологический осмотр.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Stattech. Анализ количественных признаков (распределение, отличное от нормального) осуществлялся с использованием теста Манна – Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для анализа качественных признаков использовались тест χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Вариантами клинического течения ЦВТ являлись: с острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушений сознания (17 случаев); в виде изолированной головной боли (10 случаев); с очаговой неврологической симптоматикой (6 случаев); с постепенным началом (17 случаев).

Был проведен анализ встречаемости факторов риска у пациентов с ЦВТ (табл. 1).

Проведен анализ жалоб пациентов с ЦВТ в зависимости от варианта клинического течения (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Распространенность факторов риска у пациентов с церебральным венозным тромбозом при различных вариантах его клинического течения, n (%)

Prevalence of risk factors in patients with cerebral venous thrombosis in various clinical courses, n (%)

Фактор риска Risk factors	Варианты клинического течения Variations in the clinical course			
	С острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушений сознания Acute manifestations with convulsions and impaired consciousness (n=17)	С изолированной головной болью Isolated headache (n=10)	С очаговой неврологической симптоматикой Focal neurological symptoms (n=6)	С постепенным началом Gradual onset (n=17)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	9 (52,9)	6 (60,0)	5 (83,3)*	5 (29,4)

Фактор риска Risk factors	Варианты клинического течения Variations in the clinical course			
	С острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушений сознания Acute manifestations with convulsions and impaired consciousness (n=17)	С изолированной головной болью Isolated headache (n=10)	С очаговой неврологической симптоматикой Focal neurological symptoms (n=6)	С постепенным началом Gradual onset (n=17)
Атеросклероз Atherosclerosis	8 (47,1)	1 (10,0)	5 (83,3)*	2 (11,8)
Повышение ИМТ Obesity	10 (58,8)	4 (40,0)	3 (50,0)	8 (47,1)
Сахарный диабет Diabetes	8 (47,1)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (5,9)
Курение Smoking	5 (29,4)	2 (20,0)	1 (16,7)	4 (23,5)
Недостаточная физическая активность Insufficient physical activity	9 (52,9)	4 (40,0)	2 (33,3)	6 (35,3)
Злоупотребление алкоголем Alcohol abuse	1 (5,9)	1 (10,0)	2 (33,3)	1 (5,9)
Наличие КВН Cerebrovascular insufficiency	2 (11,8)	8 (80,0)*	2 (33,3)	13 (76,5)*

Примечание. * – статистически значимые различия с другими факторами при данном варианте клинического течения ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2

Table 2

**Жалобы пациентов с церебральным венозным тромбозом
при различных вариантах его клинического течения, n (%)**
Complaints of CVT patients in various clinical courses, n (%)

Жалоба Complaint	Варианты клинического течения Variations in the clinical course			
	С острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушений сознания Acute manifestations with convulsions and impaired consciousness (n=17)	С изолированной головной болью Isolated headache (n=10)	С очаговой неврологической симптоматикой Focal neurological symptoms (n=6)	С постепенным началом Gradual onset (n=17)
Головная боль Headache	15 (88,2)	10 (100,0)*	1 (16,7)	17 (100,0)*

Жалоба Complaint	Варианты клинического течения Variations in the clinical course			
	С острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушений сознания Acute manifestations with convulsions and impaired consciousness (n=17)	С изолированной головной болью Isolated headache (n=10)	С очаговой неврологической симптоматикой Focal neurological symptoms (n=6)	С постепенным началом Gradual onset (n=17)
Головокружение Dizziness	9 (52,9)	6 (60,0)	1 (16,7)	13 (76,4)*
Тошнота / рвота Nausea / vomiting	5 (29,4)	7 (70,0)*	0	0
Нарушение зрения Visual impairment	3 (17,6)	7 (70,0)*	0	0
Нарушение речи Speech disturbance	7 (41,2)	2 (20,0)	2 (33,3)	0
Слабость в конечностях Limb weakness	6 (35,3)	4 (40,0)	6 (100,0)*	2 (11,8)
Нарушение чувствительности Impaired sensation	3 (17,6)	2 (20,0)	5 (83,3)*	5 (29,4)
Судороги Convulsions	12 (70,6)*	0	0	0
Нарушение равновесия Balance disorder	10 (58,8)	8 (80,0)	1 (16,7)	11 (64,7)

Примечание. * – статистически значимые различия с другими симптомами при данном варианте клинического течения ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Дебютом заболевания у 17 (34,0 %) пациентов являлись генерализованные эпилептические приступы и/или нарушения сознания, свидетельствующие о поражении вещества головного мозга (инфаркт) и о возникновении и прогрессировании отека мозга.

Нарушение сознания встречалось в 11 (22,0 %) случаях, у части пациентов (6 (12,0 %) случаев) наблюдалось сочетание судорог и нарушения сознания, которое сохранялось после купирования приступов.

Наиболее распространенными ФР у пациентов с данным вариантом клинического течения были: АГ – 9 (52,9 %) случаев, повышение ИМТ – 10 (58,8 %), недостаточная физическая активность – 9 (52,9 %). Однако статистически

значимых различий в частоте встречаемости этих ФР при данном варианте клинического течения выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1).

При этом установлено преобладание пациентов женского пола над пациентами мужского пола: 15 (88,2 %) чел. и 2 (11,8 %) чел. соответственно ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов составил $54,8 \pm 3,1$ года.

По локализации тромбозы у пациентов данной группы распределялись следующим образом: тромбоз поперечного синуса – 8 (47,1 %) случаев, сочетание тромбозов поперечного и сигмовидного синусов – 7 (44,6 %), сочетание тромбозов поперечного и верхнего сагиттального синусов – 2 (8,3 %) случая ($p > 0,05$).

ЦВТ в виде изолированной головной боли проявлялся у 10 (20,0 %) пациентов. В норме ликвор проходит из желудочков головного мозга через субарахноидальное пространство (в основании и над поверхностью головного мозга) к пахионовым грануляциям, где он абсорбируется в верхний сагиттальный синус. Тромбоз синусов приводит к повышению венозного давления, нарушению абсорбции ликвора и, как следствие, повышению интракраниального давления [13].

Средний возраст пациентов составил $53,0 \pm 4,2$ года. Для данного варианта клинического течения было также характерно преобладание лиц женского пола (80,0 % и 20,0 %, $p < 0,05$). Значимым ФР являлось наличие КВН ($p < 0,05$) (табл. 1).

У пациентов с изолированной головной болью в 4 (40,0 %) случаях наблюдался тромбоз поперечного синуса, в 6 (60,0 %) – сочетание тромбозов синусов ($p > 0,05$).

Преобладали жалобы на головную боль, тошноту, нарушение зрения ($p < 0,05$) (табл. 2). Головная боль описывалась пациентами как внезапная, острая, интенсивная, диффузная и плохо купируемая анальгетиками (6 (60,0 %) чел.) или локальная (4 (40,0 %) чел.), преимущественно в теменно-затылочной и лобно-височной областях. Семь пациентов (70,0 %) предъявляли жалобы на ощущение давления внутри глаза, ограничение и болезненность при движении глазных яблок, ощущение распиравания в голове, снижение остроты зрения, ощущение пелены в глазах.

У 6 (12,0 %) пациентов ЦВТ дебютировал с очаговой неврологической симптоматики, что создавало дополнительные трудности для диагностики заболевания. Очаговая неврологическая симптоматика при ЦВТ определяется локализацией и объемом инфаркта, выраженностью отека мозга, для нее характерно несовпадение клинической картины зонам артериального кровоснабжения [14].

Для варианта клинического течения с преобладанием очаговой симптоматики статистически значимыми факторами риска являлись АГ и атеросклероз ($p < 0,05$) (табл. 1). Это объясняется тем, что при АГ наблюдаются изменения не только в артериальной, но и в веноз-

ной системе на всех структурно-функциональных уровнях [15].

Средний возраст пациентов составил 56,3 года. Для данного варианта клинического течения было характерно преобладание женского пола над мужским (83,3 % и 16,7 % соответственно, $p < 0,05$).

Пациентами наиболее часто предъявлялись жалобы на слабость в конечностях и нарушения чувствительности ($p < 0,05$) (табл. 2).

Данный вариант клинического течения наблюдался у пациентов с тромбозом поперечного синуса – 5 (83,3 %) случаев и сочетанием тромбозов поперечного и сигмовидного синусов – 1 (16,7 %).

Симптомы тромбоза у 17 (34,0 %) пациентов проявлялись постепенно – в течение нескольких дней, недель или даже месяцев, что связывается с медленным ростом тромба и развитием коллатерального кровообращения [16].

Для варианта клинического течения с постепенным началом заболевания наиболее значимым фактором риска стало наличие КВН ($p < 0,05$). Это объясняется конституциональными изменениями со стороны венозной системы в виде структурно-функциональной несостоятельности клапанного аппарата магистральных вен, нарушения реактивности интракраниальных вен, нарушения венозного оттока, венозного застоя и нарушения микроциркуляции вследствие повышения ригидности мембран эритроцитов [17]. Данные изменения приводят к затруднению венозного оттока и развитию клинических проявлений венозной дисциркуляции [14].

Средний возраст пациентов в группе составил 47,5 года. Различий по полу не наблюдалось: мужчин – 9 (52,9 %), женщин – 8 (47,1 %) ($p > 0,05$).

Для варианта с постепенным развитием клинической симптоматики, обусловленным развитием церебральной венозной недостаточности, было характерно преобладание жалоб на головную боль и головокружение ($p < 0,05$). Головная боль носила диффузный характер и описывалась как «тяжесть в голове», «голова налита свинцом», «голова как колокол», «распирающая монотонная голов-

ная боль». Как правило, возникала в утренние часы или в первой половине дня, была легкой или умеренной.

Тромбоз поперечного синуса у данных пациентов был выявлен в 7 (44,6 %) случаях, сочетание тромбозов поперечного и сигмовидного синусов – в 8 (47,1) %, поперечного, верхнего сагиттального и сигмовидного синусов – в 1 (4,7 %) и поперечного и верхнего сагиттального – в 2 (8,3 %) случаях ($p>0,05$).

Таким образом, при варианте клинического течения с острой манифестацией в виде генерализованных эпилептических приступов и/или нарушения сознания наиболее характерными ФР были АГ, повышение ИМТ и недостаточная физическая активность, однако статистически значимых различий в частоте встречаемости данных ФР для данного варианта клинического течения выявлено не было. Для вариантов с изолированной головной болью и с постепенным началом статистически

значимым ФР явилось наличие КВН; для пациентов с преобладанием очаговой симптоматики – АГ и атеросклероз. Для всех типов клинического течения было характерно преобладание количества женщин над количеством мужчин, кроме варианта с постепенным началом, при котором таких различий не наблюдалось. Не выявлено статистически значимых различий в локализации церебральных тромбозов в зависимости от варианта клинического течения.

Заключение. Выделение вариантов клинического течения, факторов риска ЦВТ и применение методов нейровизуализации в сочетании с клинко-неврологическим обследованием способствуют улучшению диагностики ЦВТ, проведению своевременной адекватной этиопатогенетической терапии, реабилитационных мероприятий, а также вторичной профилактики данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Белова Л.А., Машин В.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ситникова А.И., Белов Д.В.

Статистическая обработка данных: Ситникова А.И.

Анализ и интерпретация данных: Ситникова А.И., Белова Л.А., Машин В.В., Маджидова Я.Н.

Написание и редактирование текста: Ситникова А.И., Белова Л.А., Машин В.В., Маджидова Я.Н., Белов Д.В.

Литература

1. Tadi P., Behgam B., Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315> (accessed: June 17, 2022).
2. Moraes Junior A.A.A., Conforto A.B. Cerebral venous thrombosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022; 80: 53–59.
3. Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2014; 45: 1338–1341.
4. Idiculla P.S. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *European neurology*. 2020; 83 (4): 369–379.
5. Aamodt A.H., Skattør T.H. Cerebral venous thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022.
6. Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 3: 8–20.
7. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014; 95 (12): 1145–1150.
8. Carducci C. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVТ) in children: what the pediatric radiologists need to know. *La radiologia medica*. 2016; 121: 329–341.

9. Belova L.A., Mashin V.V., Belova N.V., Moiseev M.Y., Episheva A.I., Antignani P.L. Clinical and neuroimaging signs of cerebral venous thrombosis in patients with hypertensive dyscirculatory encephalopathy. *Acta Phlebologica*. 2021; 22 (2): 45–50.
10. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ); Всероссийское общество неврологов; Ассоциация нейрохирургов России; Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов; Союз реабилитологов России. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Москва; 2020. 208.
11. Белова Л.А. Гипертоническая энцефалопатия: клинко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика. Ульяновск: УлГУ; 2010. 204.
12. Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I., Belova N.V., Antignani P.L., Scuderi A. The influence of risk factors on the development of atherothrombotic stroke and cerebral venous thromboses. *Acta Phlebologica*. 2022; 23 (2): 76–82.
13. Скоробогатых К.В. Клинико-диагностические аспекты церебрального венозного тромбоза. *Боль*. 2007; 2 (15): 40–45.
14. Машин В.В., Белова Л.А., Моисеев М.Ю. Сравнительное клинко-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (4): 24–29.
15. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Танашиян М.М. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16 (2): 78–88.
16. Ulivi L. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Practical neurology*. 2020; 20 (5): 356–367.
17. Белова Л.А., Машин В.В. Венозные расстройства при различных формах церебральной патологии. Москва; 2018. 176.

Поступила в редакцию 17.05.2023; принята 11.07.2023.

Авторский коллектив

Ситникова Анастасия Ивановна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета ИМЭиФК, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Маджидова Якутхон Набиевна – профессор, главный невролог Республики Узбекистан, заведующий кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентский педиатрический медицинский институт. 100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, 223; e-mail: madjidoval@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2464-0315>.

Белов Дмитрий Вячеславович – студент 5 курса, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Образец цитирования

Ситникова А.И., Белова Л.А., Машин В.В., Белов Д.В., Маджидова Я.Н. Варианты клинического течения церебральных венозных тромбозов. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 4: 55–63. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-55-63.

VARIATIONS IN THE CLINICAL COURSE OF CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

A.I. Sitnikova¹, L.A. Belova¹, V.V. Mashin¹, D.V. Belov¹, Ya.N. Madzhidova²

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

The goal of the paper is to study risk factors and variations in the clinical course of cerebral venous thrombosis (CVT).

Materials and Methods. We examined 50 patients with CVT aged 25–77 (mean age 52.5±14): 15 men (30.0 %) aged 46–75 (mean age 54±12) and 35 women (70.0 %) aged 25–77 (mean age 53.5±14).

A complete clinical and neurological examination was carried out, including an assessment of complaints, medical history, neurological examinations, which distinguish variations in the clinical course. The most obvious risk factors for each variation in clinical course have been identified.

Results. We have identified the following variations in the CVT clinical course: acute manifestation in the form of generalized epileptic seizures and/or impaired consciousness – 17 (34.0 %) cases; isolated headache – 10 (20.0 %) cases; focal neurological symptoms – 6 (12.0 %) cases; gradual onset – 17 (34.0 %) cases. For acute manifestation in the form of epileptic seizures and/or impaired consciousness, the most typical risk factors were arterial hypertension – 9 (52.9 %) cases, obesity – 10 (58.8 %) cases, insufficient physical activity – 9 (52.9 %) cases. For isolated headache and gradual onset option, cerebrovascular insufficiency was a statistically significant risk factor ($p<0.05$). The most significant risk factors for patients with focal neurological symptoms were arterial hypertension and atherosclerosis ($p<0.05$). There were no statistically significant differences in the cerebral thrombosis localization based on the clinical course.

Conclusion. Identification of risk factors and variations in the CVT clinical course in combination with neuroimaging methods helps to improve CVT diagnosis.

Key words: cerebral venous thrombosis, risk factors, constitutional venous insufficiency, venous stroke, variations in the clinical course.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Belova L.A., Mashin V.V.

Literature search, participation in the research study, data processing: Sitnikova A.I., Belov D.V.

Statistical data processing: Sitnikova A.I.

Data analysis and interpretation: Sitnikova A.I., Belova L.A., Mashin V.V., Madzhidova Ya.N.

Text writing and editing: Sitnikova A.I., Belova L.A., Mashin V.V., Madzhidova Ya.N., Belov D.V.

References

1. Tadi P., Behgam B., Baruffi S. *Cerebral Venous Thrombosis*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315> (дата обращения: 17.06. 2022).
2. Moraes Junior A.A.A., Conforto A.B. Cerebral venous thrombosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022; 80: 53–59.
3. Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2014; 45: 1338–1341.
4. Idiculla P.S. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *European neurology*. 2020; 83 (4): 369–379.
5. Aamodt A.H., Skattør T.H. Cerebral venous thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022.
6. Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I. Sovremennye predstavleniya o faktorakh riska tserebral'nykh venoznykh trombozov [Modern outlooks on risk factors of cerebral venous thrombosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 8–20 (in Russian).
7. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014; 95 (12): 1145–1150.

8. Carducci C. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVТ) in children: what the pediatric radiologists need to know. *La radiologia medica*. 2016; 121: 329–341.
9. Belova L.A., Mashin V.V., Belova N.V., Moiseev M.Y., Episheva A.I., Antignani P.L. Clinical and neuroimaging signs of cerebral venous thrombosis in patients with hypertensive dyscirculatory encephalopathy. *Acta Phlebologica*. 2021; 22 (2): 45–50.
10. Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insul'tom (NABI); Vserossiyskoe obshchestvo nevrologov; Assotsiatsiya neyrokhirurgov Rossii; Ob"edinenie neyroanesteziologov i neyroreanimatologov; Soyuz reabilitologov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [National Stroke Association (NSA); All-Russian Society of Neurologists; Association of Neurosurgeons of Russia; Association of Neuroanesthesiologists and Neuroreanimatologists; Union of Rehabilitologists of Russia. Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2020. 208 (in Russian).
11. Belova L.A. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya: kliniko-patogeneticheskie podtipy, klassifikatsiya, diagnostika* [Hypertensive encephalopathy: Clinical and pathogenetic subtypes, classification, and diagnosis]. Ulyanovsk: UIGU; 2010. 204 (in Russian).
12. Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I., Belova N.V., Antignani P.L., Scuderi A. The influence of risk factors on the development of atherothrombotic stroke and cerebral venous thromboses. *Acta Phlebologica*. 2022; 23 (2): 76–82.
13. Skorobogatykh K.V. Kliniko-diagnosticheskie aspekty tserebral'nogo venoznogo tromboza [Clinical and diagnostic aspects of cerebral venous thrombosis]. *Bol'*. 2007; 2 (15): 40–45 (in Russian).
14. Mashin V.V., Belova L.A., Moiseev M.Yu. Sravnitel'noe kliniko-nevrovizualizatsionnoe issledovanie venoznykh i arterial'nykh insul'tov [Comparative clinical and neuroimaging study of venous and arterial strokes]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015; 9 (4): 24–29 (in Russian).
15. Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Tanashyan M.M. Morfologiya i patogeneiz izmeneniy belogo veshchestva pri khronicheskoy tserebrovaskulyarnoy patologii [Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2022; 16 (2): 78–88 (in Russian).
16. Ulivi L. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Practical neurology*. 2020; 20 (5): 356–367.
17. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznye rasstroystva pri razlichnykh formakh tserebral'noy patologii* [Venous disorders in various forms of cerebral pathology]. Moscow; 2018. 176 (in Russian).

Received May 17, 2023; accepted July 11, 2023.

Information about the authors

Sitnikova Anastasiya Ivanovna, Post-graduate Student, Department of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Madzhidova Yakutkhon Nabievna, Professor, Chief Neurologist of the Republic of Uzbekistan, Head of the Chair of Neurology, Child Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute. 100140, Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol St., 223; e-mail: madjidova1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2464-0315>.

Belov Dmitriy Vyacheslavovich, Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

For citation

Sitnikova A.I., Belova L.A., Mashin V.V., Belov D.V., Madzhidova Ya.N. Varianty klinicheskogo techeniya tserebral'nykh venoznykh trombozov [Variations in the clinical course of cerebral venous thrombosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 55–63. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-55-63 (in Russian).

УДК [616.89-008.464+616.831-005.4]-06:616.1
DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-64-72

РАЗЛИЧИЯ В ПРОФИЛЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ АМНЕЗИЕЙ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ

А.Ю. Рябченко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Россия

Цель исследования. Изучить особенности сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с транзиторной глобальной амнезией и транзиторной ишемической атакой.

Материалы и методы. Проведено исследование пациентов, поступивших в первичное сосудистое отделение ГАУЗ ГKB им. Н.И. Пирогова с января 2021 г. по март 2023 г. с диагнозами транзиторной глобальной амнезии и транзиторной ишемической атаки. Все пациенты были обследованы с целью определения основных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, мужской пол, ИБС, фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, повышение гематокрита, гипертрофия левого желудочка, клапанные пороки сердца, атеросклероз брахиоцефальных артерий. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета «Анализ данных» программы Microsoft Excel 2019. Расчет статистических различий между группами осуществлен с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для всех данных статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты. Обследовано 37 пациентов с транзиторной глобальной амнезией и 103 пациента с транзиторной ишемической атакой. В группе пациентов с транзиторной глобальной амнезией достоверно реже встречались такие сердечно-сосудистые факторы риска, как мужской пол, ИБС, инсульт, фибрилляция предсердий, и достоверно выше был уровень общего холестерина. Различия между группами в частоте встречаемости остальных факторов риска выявлены не были.

Выводы. Профиль сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с транзиторной глобальной амнезией и транзиторными ишемическими атаками различается. Выявленные факторы риска позволяют сконцентрировать внимание на механизмах развития этих патологий и оптимизировать методы первичной и вторичной профилактики.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистые факторы риска.

Введение. Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) – это клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием антероградной и ретроградной амнезии продолжительностью менее 24 ч. ТГА была впервые описана Adams и Fisher в 1956 г. [1]. Распространенность ТГА варьирует от 3 до 8 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Синдром чаще встречается у женщин на 6-й и 7-й декадах жизни; наименьшая распространенность наблюдается среди мужчин до 40 лет [4]. Длительность эпизода ТГА обычно составляет от нескольких часов до суток [5]. Известно, что ТГА относится к доброкачественному заболеванию, которое характеризуется относительно редким возникновением повторных эпизодов амнезии. По

данным литературы, рецидивы составляют 10–15 % за 5 лет [6]. Развитие цереброваскулярных осложнений в виде инсульта происходит еще более редко [7]. Тем не менее ТГА остается одним из загадочных синдромов как для ученых-исследователей, так и для врачей-практиков в связи с внезапным началом и отсутствием в настоящее время единой теории, объясняющей её возникновение [8]. Патогенез ТГА связывают с мигренью, эпилепсией, церебральной ишемией, нарушением венозного оттока [9, 10]. Среди перечисленных этиопатогенетических факторов особое внимание уделяют церебральной ишемии, связанной с венозной и артериальной дисциркуляцией, сопровождающейся развитием ТГА [11, 12].

Клинической особенностью ТГА является внезапное возникновение симптомов амнезии, а также наличие провоцирующих факторов, таких как подъем АД, психоэмоциональный стресс, физическая нагрузка, половой акт, воздействие холода и тепла, мигрень, проба Вальсальвы [13]. При МРТ-исследованиях у пациентов с ТГА могут обнаруживаться гиперинтенсивные очаговые изменения в гиппокампальной области [14, 15]. Тем не менее в настоящее время остается недостаточно изученным вопрос взаимосвязи между сосудистыми факторами риска и развитием ТГА.

Цель исследования. Изучить различия в профиле сердечно-сосудистых факторов риска в группах пациентов с транзиторной глобальной амнезией и транзиторной ишемической атакой.

Материалы и методы. Проведено исследование пациентов, поступивших в неврологическое первичное сосудистое отделение ГАУЗ ГKB им. Н.И. Пирогова (г. Оренбург) с января 2021 г. по март 2023 г. с диагнозами ТГА и ТИА.

Диагноз ТГА выставлялся в соответствии со следующими критериями: наличие на протяжении приступа антероградной амнезии, зафиксированной свидетелями; отсутствие других когнитивных нарушений, кроме нарушений памяти; отсутствие признаков расстройств сознания и нарушения ориентировки в собственной личности; отсутствие очаговой неврологической симптоматики; отсутствие признаков эпилепсии; длительность приступа не более 24 ч; отсутствие недавней черепно-мозговой травмы; возможное наличие легкой вегетативной симптоматики (головной боли, тошноты, головокружения) [16].

При формировании группы пациентов с ТИА использовались следующие критерии: наличие очаговой неврологической симптоматики, связанной с расстройством мозгового кровообращения, продолжительностью менее 24 ч; отсутствие признаков острого инфаркта мозга при нейровизуализации. Для верификации диагноза ТИА всем пациентам в первые сутки госпитализации и в ряде случаев повторно на третьи сутки проводилась мультиспиральная компьютерная томография го-

ловного мозга и при необходимости магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме диффузно-взвешенного изображения [17].

Все пациенты обследовались с целью выявления основных сердечно-сосудистых факторов риска. В качестве немодифицированных факторов определялись возраст и мужской пол. Модифицированные факторы, такие как ИБС, фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт, сахарный диабет, курение, унаследовались на основе оценки анамнеза [18]. Нарушение сердечного ритма выявлялось по клиническим признакам и после проведения электрокардиографии, у некоторых пациентов проводилось суточное мониторирование сердечного ритма. Артериальная гипертензия диагностировалась при уровне систолического АД выше 139 мм рт. ст. или диастолического АД выше 89 мм рт. ст. [19]. При оценке липидного метаболизма отклонением от нормы считался уровень общего холестерина более 5,2 ммоль/л, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) выше 1,8 ммоль/л [20]. Определялся уровень гематокрита. Для выявления гипертрофии левого желудочка и изменений клапанного аппарата сердца проводилась ЭХО-кардиоскопия. С целью установления наличия атеросклероза проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи. Ультразвуковым способом измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на общей сонной артерии. Измерение проводилось по задней стенке общей сонной артерии на расстоянии 1,5–2 см ниже области бифуркации. Определялось стенотическое атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета «Анализ данных» программы Microsoft Excel 2019. Расчет статистических различий между группами осуществлялся с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Данные представлены в процентах и в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистическая значимость различий установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Обследовано 37 пациентов с ТГА и 103 пациента с ТИА. Средний возраст пациентов с ТГА составил $65,8 \pm 1,4$ года, с ТИА – $63,6 \pm 1,2$ года. В группе пациентов с ТГА мужчин было достоверно меньше (на 18,61 %), чем в группе с ТИА.

В группе с ТГА отмечалась достоверно более низкая распространенность ИБС (на 17,97 %). Пациенты этой группы реже переносили инсульт и реже имели фибрилляцию предсердий. Достоверных различий между

группами по частоте встречаемости признаков гипертрофии левого желудочка по данным ЭХО-кардиоскопии выявлено не было. По распространенности артериальной гипертензии и ожирения различий также не установлено. Однако в группе с ТИА выявлена достоверно большая частота встречаемости курящих пациентов и пациентов, имеющих сахарный диабет. Клапанная патология сердца имела место только у пациентов с ТИА (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Данные о распространенности сердечно-сосудистых факторов риска и ассоциированных клинических состояний в группах пациентов с ТГА и ТИА, %

Prevalence of cardiovascular risk factors in the TGA and TIA patients, %

Фактор риска или ассоциированное клиническое состояние Risk factor or associated clinical condition	Транзиторная глобальная амнезия Transient global amnesia (n=37)	Транзиторная ишемическая атака Transient ischemic attack (n=103)
Возраст, лет Age, years old	$65,8 \pm 1,4$	$63,6 \pm 1,2$
Мужской пол Males	27,02*	45,63
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	18,92*	36,89
Перенесенный инсульт Previous stroke	5,4*	30,09
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	5,4*	20,39
Гипертрофия левого желудочка Left ventricular hypertrophy	48,65	40,78
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	94,59	97,09
Ожирение Obesity	27,02	28,16
Курение Smoking	5,4	12,61
Сахарный диабет Diabetes mellitus	8,11	18,45
Клапанный порок сердца Valvular heart disease	-	4,85

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой пациентов с ТИА ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$).

Данные лабораторных обследований подтвердили изменения липидного метаболизма у пациентов с ТИА и ТГА. Так, уровень общего холестерина был достоверно выше в группе с ТГА, однако уровни ЛПНП и ТГ не различались. Гематокрит также достоверно не различался.

С помощью ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов определено утолщение КИМ, недостоверно более выраженное в группе пациентов с ТИА, а также был выявлен атеросклеротический стеноз, встречающийся достоверно чаще в группе пациентов с ТГА (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Данные лабораторных методов обследования пациентов с ТГА и ТИА

Laboratory data for TGA and TIA patients

Фактор риска Risk factor	Транзиторная глобальная амнезия Transient global amnesia (n=37)	Транзиторная ишемическая атака Transient ischemic attack (n=103)
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	6,02±0,22*	5,45±0,15
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/l	3,06±0,15	2,72±0,09
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,62±0,18	1,6±0,12
Гематокрит, % Hematocrit, %	41,73±0,69	40,08±0,48
КИМ, мм Intima-media complex, mm	0,83±0,028	0,89±0,022
Атеросклеротический стеноз брахиоцефальных артерий, % Atherosclerotic stenosis of brachiocephalic arteries, %	51,35*	46,6

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой с ТИА ($p<0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p<0.05$).

Как известно, мужской пол является одним из независимых немодифицируемых факторов кардиоваскулярного риска. В нашем исследовании выявлены существенные различия в половом составе исследуемых групп. Так, в группе пациентов с ТГА соотношение между мужчинами и женщинами составило 1:3,7 соответственно, что значимо отличалось от группы пациентов с ТИА, а также было сопоставимо с данными других исследований [21]. У пациентов с ТГА и ТИА отмечалась высокая распространенность основных сердечно-сосудистых факторов риска. В группе

пациентов с ТГА по сравнению с пациентами с ТИА выявлена достоверно более низкая распространенность тяжелых форм сердечно-сосудистой патологии, а именно ИБС, инсульта, фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца. Более выраженная гиперхолестеринемия у пациентов с ТГА по сравнению с пациентами с ТИА, вероятно, связана со значительно меньшим использованием липидснижающих препаратов. Так, в группе с ТГА только 29,7 % пациентов (11 чел.) принимали статины, в то время как в группе с ТИА гиполипидемические препараты получали 68 % (71 чел.).

В группе пациентов с ТГА было менее распространено курение. Артериальная гипертензия была наиболее часто встречающимся фактором риска в обеих группах, что соответствует данным научной литературы [22].

Заключение. Таким образом, профиль сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ТГА и ТИА различается. При ТГА отмечается достоверное преобладание гиперхолестеринемии и достоверно более низкая рас-

пространенность ИБС, фибрилляции предсердий и перенесенного инсульта по сравнению с пациентами с ТИА. Выявленные факторы риска в группах пациентов с транзиторной глобальной амнезией и транзиторной ишемической атакой позволят сконцентрировать внимание на механизмах развития этих патологий и оптимизировать методы первичной и вторичной профилактики данных клинических состояний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Fisher C.M., Adams R.D. Transient global amnesia. *Acta. Neurol. Scand.* 1964; 40 (9): 1–83.
2. Arena J.E., Brown R.D., Mandrekar J., Rabinstein A.A. Long-term outcome in patients with transient global amnesia: a population-based study. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 3: 399–405. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.015.
3. Szabo K. Transient global amnesia. *Front. Neurol. Neurosci.* 2014; 34: 143–149. DOI: 10.1159/000356431.
4. Spiegel D.R., Smith J., Wade R.R., Cherukuru N., Ursani A., Dobruskina Y., Crist T., Busch R.F., Dhanaani R.M., Dreyer N. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 2691–2703. DOI: 10.2147/NDT.S130710.
5. Bartsch T., Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (2): 205–214. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70344-8.
6. Morris K.A., Rabinstein A.A., Young N.P. Factors Associated with Risk of Recurrent Transient Global Amnesia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (12): 1551–1558. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2943.
7. Mangla A., Navi B.B., Layton K., Kamel H. Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2014; 45 (2): 389–393. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003916.
8. Alessandro L., Calandri I.L., Suarez M.F., Heredia M.L., Chaves H., Allegri R.F., Farez M.F. Transient global amnesia: clinical features and prognostic factors suggesting recurrence. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2019; 77 (1): 3–9. DOI: 10.1590/0004-282x20180157.
9. Lin K.H., Chen Y.T., Fuh J.L., Li S.Y., Chen T.J., Tang C.H., Wang S.J. Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21 (5): 718–724. DOI: 10.1111/ene.12346.
10. Lochner P., Nedelmann M., Kaps M., Stolz E. Jugular valve incompetence in transient global amnesia. A problem revisited. *J. Neuroimaging.* 2014; 24 (5): 479–483. DOI: 10.1111/jon.12042.
11. Romoli M., Tuna M.A., McGurgan I., Li L., Giannandrea D., Eusebi P., Tordo Caprioli F., Lotti A., Salvadori N., Sarchielli P., Gili A., Mosconi M.G., Pellizzaro Venti M., Stracci F., Ricci S., Paciaroni M., Parnetti L., Calabresi P., Rothwell P.M. Long-Term Risk of Stroke After Transient Global Amnesia in Two Prospective Cohorts. *Stroke.* 2019; 50 (9): 2555–2557. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025720.
12. Baracchini C., Tonello S., Farina F., Viaro F., Atzori M., Ballotta E., Manara R. Jugular veins in transient global amnesia: innocent bystanders. *Stroke.* 2012; 43 (9): 2289–2292. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654087.
13. Arena J.E., Rabinstein A.A. Transient global amnesia. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 2: 264–272. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001.
14. Kim J., Kwon Y., Yang Y., Jang I.M., Chang Y., Park Y.H., Jang J.W., Kim J.H., Kim S. Clinical experience of modified diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia: an 8-year large-scale clinical study. *J. Neuroimaging.* 2014; 24 (4): 331–337. DOI: 10.1111/jon.12021.
15. Перкович Р., Бульян К., Владетич М., Катич Ф., Мишевич С., Буткович Солдо С. Транзиторная глобальная амнезия с двусторонним ишемическим поражением гиппокампа, вызванная эмоциональным стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (2): 89–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-89-92.

16. Hodges J.R., Warlow C.P. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1990; 53 (10): 834–843. DOI: 10.1136/jnnp.53.10.834.
17. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Alberts M.J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami T.S., Higashida R.T., Johnston S.C., Kidwell C.S., Lutsep H.L., Miller E., Sacco R.L., American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009; 40 (6): 2276–2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218.
18. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е., Андреева О.С., Сергеев Д.В., Оценкова Е.В., Варакин Ю.Я., Пирадов М.А. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 4: 11–19. DOI: 10.17816/psaic13.
19. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. *Артериальная гипертензия*. 2018; 3: 351–358. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358.
20. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
21. Григорьева В.Н., Нестерова В.Н., Сорокина Т.А. Транзиторная глобальная амнезия в практике невролога приемно-диагностического отделения сосудистого центра. *Неврологический журнал*. 2014; 3: 13–20.
22. Liampas I., Raptopoulou M., Siokas V., Bakirtzis C., Tsouris Z., Aloizou A.M., Dastamani M., Brotis A., Bogdanos D., Dardiotis E. Conventional cardiovascular risk factors in Transient Global Amnesia: Systematic review and proposition of a novel hypothesis. *Front Neuroendocrinol.* 2021; 61: 100909. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100909.

Поступила в редакцию 13.07.2023; принята 15.08.2023.

Автор

Рябченко Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет». 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6; e-mail: nevrolog2007@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>.

Образец цитирования

Рябченко А.Ю. Различия в профиле сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с транзиторной глобальной амнезией и транзиторной ишемической атакой. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 4: 64–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-64-72.

DIFFERENCES IN THE CARDIOVASCULAR RISK FACTOR PROFILES IN PATIENTS WITH TRANSIENT GLOBAL AMNESIA AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

A.Yu. Ryabchenko

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The purpose of the study is to examine the characteristics of cardiovascular risk factors in patients with transient global amnesia and transient ischemic attack.

Materials and Methods. A study was conducted of patients with transient global amnesia and transient ischemic attack admitted to the primary vascular department, City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov (January 2021 – March 2023). All patients were examined for main cardiovascular risk factors, such as age, male gender, coronary artery disease, atrial fibrillation, previous stroke, diabetes mellitus, smoking, arterial hypertension, dyslipidemia, increased hematocrit, left ventricular hypertrophy, valvular heart disease, and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries. Statistical data processing was carried out with Data Analysis package, Microsoft Excel 2019. One-way ANOVA test was used to calculate statistical significance between the groups. For all data, statistical significance was $p < 0.05$.

Results. We examined 37 patients with transient global amnesia and 103 patients with transient ischemic attack. In patients with transient global amnesia, such cardiovascular risk factors as male gender, coronary artery disease, stroke, and atrial fibrillation were significantly less common, and the level of total cholesterol was significantly higher. There were no statistically significant differences in the incidence of other risk factors.

Conclusion. Cardiovascular risk factor profiles differ in patients with transient global amnesia and those with transient ischemic attacks. The identified risk factors make it possible to focus on the developmental mechanisms of these pathologies and optimize primary and secondary prevention techniques.

Key words: transient global amnesia, transient ischemic attack, cardiovascular risk factors.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Fisher C.M., Adams R.D. Transient global amnesia. *Acta. Neurol. Scand.* 1964; 40 (9): 1–83.
2. Arena J.E., Brown R.D., Mandrekar J., Rabinstein A.A. Long-term outcome in patients with transient global amnesia: a population-based study. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 3: 399–405. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.015.
3. Szabo K. Transient global amnesia. *Front. Neurol. Neurosci.* 2014; 34: 143–149. DOI: 10.1159/000356431.
4. Spiegel D.R., Smith J., Wade R.R., Cherukuru N., Ursani A., Dobruskina Y., Crist T., Busch R.F., Dhanani R.M., Dreyer N. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 2691–2703. DOI: 10.2147/NDT.S130710.
5. Bartsch T., Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (2): 205–214. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70344-8.
6. Morris K.A., Rabinstein A.A., Young N.P. Factors Associated with Risk of Recurrent Transient Global Amnesia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (12): 1551–1558. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2943.
7. Mangla A., Navi B.B., Layton K., Kamel H. Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2014; 45 (2): 389–393. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003916.
8. Alessandro L., Calandri I.L., Suarez M.F., Heredia M.L., Chaves H., Allegri R.F., Farez M.F. Transient global amnesia: clinical features and prognostic factors suggesting recurrence. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2019; 77 (1): 3–9. DOI: 10.1590/0004-282x20180157.
9. Lin K.H., Chen Y.T., Fuh J.L., Li S.Y., Chen T.J., Tang C.H., Wang S.J. Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21 (5): 718–724. DOI: 10.1111/ene.12346.
10. Lochner P., Nedelmann M., Kaps M., Stolz E. Jugular valve incompetence in transient global amnesia. A problem revisited. *J. Neuroimaging.* 2014; 24 (5): 479–483. DOI: 10.1111/jon.12042.

11. Romoli M., Tuna M.A., McGurgan I., Li L., Giannandrea D., Eusebi P., Tordo Caprioli F., Lotti A., Salvadori N., Sarchielli P., Gili A., Mosconi M.G., Pellizzaro Venti M., Stracci F., Ricci S., Paciaroni M., Parnetti L., Calabresi P., Rothwell P.M. Long-Term Risk of Stroke After Transient Global Amnesia in Two Prospective Cohorts. *Stroke*. 2019; 50 (9): 2555–2557. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025720.
12. Baracchini C., Tonello S., Farina F., Viaro F., Atzori M., Ballotta E., Manara R. Jugular veins in transient global amnesia: innocent bystanders. *Stroke*. 2012; 43 (9): 2289–2292. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654087.
13. Arena J.E., Rabinstein A.A. Transient global amnesia. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 2: 264–272. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001.
14. Kim J., Kwon Y., Yang Y., Jang I.M., Chang Y., Park Y.H., Jang J.W., Kim J.H., Kim S. Clinical experience of modified diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia: an 8-year large-scale clinical study. *J. Neuroimaging*. 2014; 24 (4): 331–337. DOI: 10.1111/jon.12021.
15. Perkovich R., Bul'yan K., Vladetich M., Katich F., Mishevich S., Butkovich Soldo S. Tranzitornaya global'naya amneziya s dvustoronnim ishemicheskim porazheniem gippokampa, vyzvannaya emotsional'nym stressom [Emotional stress-induced transient global amnesia with bilateral hippocampal ischemic lesion]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11 (2): 89–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-89-92 (in Russian).
16. Hodges J.R., Warlow C.P. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1990; 53 (10): 834–843. DOI: 10.1136/jnnp.53.10.834.
17. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Alberts M.J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami T.S., Higashida R.T., Johnston S.C., Kidwell C.S., Lutsep H.L., Miller E., Sacco R.L., American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009; 40 (6): 2276–2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218.
18. Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Prokopovich M.E., Andreeva O.S., Sergeev D.V., Oshchepkova E.V., Varakin Yu.Ya., Piradov M.A. Rasprostranennost' faktorov riska tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy u zhitel'ey megapolisa v vozraste 40–59 let (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie) [Prevalence of risk factors for cerebrovascular diseases in metropolitan residents aged 40–59 years (clinical and epidemiological study)]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016; 4: 11–19. DOI: 10.17816/psaic13 (in Russian).
19. Ionov M.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Sovmestnye klinicheskie rekomendatsii ESH/ESC 2018 po diagnostike i vedeniyu patsientov s arterial'noy gipertenziey: pervyy vzglyad [First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018; 3: 351–358. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358 (in Russian).
20. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
21. Grigor'eva V.N., Nesterova V.N., Sorokina T.A. Tranzitornaya global'naya amneziya v praktike nevrologa priemno-dagnosticheskogo otdeleniya sosudistogo tsentra [Transient global amnesia in the practice of a neurologist at the admission and diagnostic department of the vascular center]. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2014; 3: 13–20 (in Russian).
22. Liampas I., Raptopoulou M., Siokas V., Bakirtzis C., Tsouris Z., Aloizou A.M., Dastamani M., Brotis A., Bogdanos D., Dardiotis E. Conventional cardiovascular risk factors in Transient Global Amnesia: Systematic review and proposition of a novel hypothesis. *Front Neuroendocrinol.* 2021; 61: 100909. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100909.

Information about the author

Ryabchenko Aleksandr Yur'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Neurology, Medical Genetics, Orenburg State Medical University. 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya St., 6; e-mail: nevrolog2007@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>.

For citation

Ryabchenko A.Yu. Razlichiya v profile serdechno-sosudistykh faktorov riska u patsientov s tranzitornoy global'noy amneziy i tranzitornoy ishemicheskoy atakoy [Differences in the cardiovascular risk factor profiles in patients with transient global amnesia and transient ischemic attack]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 4: 64–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-64-72 (in Russian).

УДК616.24-006.6-07:616.98:612.015.11
DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-73-87

ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О.И. Кит¹, И.А. Горошинская¹, Е.М. Франциянц¹, Д.А. Харагезов¹,
Л.А. Немашкалова¹, Ю.Н. Лазутин¹, А.Г. Милакин¹, И.А. Лейман¹,
О.Н. Статешный¹, О.В. Пандова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Роль нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии общеизвестна. Также высказывается предположение, что COVID-19 является метаболическим заболеванием, в развитии которого существенное значение имеют ROS (активные формы кислорода) и глутатионзависимая антиоксидантная система. При этом имеет место мнение о необходимости детальной идентификации продуктов свободнорадикального окисления, способствующих нарушению редокс-статуса в крови коронавирных больных.

Цель исследования – оценка интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в клетках крови больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести

Материалы и методы. Изучались лимфоциты и нейтрофилы крови больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIA стадий (T₁₋₃N_xM₀). Основную группу составили 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести формах, контрольную группу – 15 мужчин и 15 женщин с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и уровень восстановленного глутатиона (ВГ) исследовались общепринятыми спектрофотометрическими методами. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. У больных НМРЛ обоего пола, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, уровень МДА в лимфоцитах и нейтрофилах был почти вдвое выше, чем у больных с легкой формой. Более высокий уровень ДК при тяжелой форме течения коронавирусной инфекции у мужчин наблюдался только в лимфоцитах, а у женщин – в нейтрофилах. Для женщин обеих групп были характерны более высокие, чем у мужчин, содержание МДА, ДК и активность лимфоцитарной СОД, в то время как повышенный уровень ВГ наблюдался только в клетках крови в контрольной группе. У мужчин с тяжелым COVID-19 имело место снижение СОД-активности в клетках крови обоего типа, сопровождавшееся более высоким содержанием ВГ.

Выводы. У больных раком легкого, перенесших COVID-19, наблюдается активация свободнорадикальных процессов, степень выраженности которой повышается с увеличением тяжести перенесенной инфекции.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, антиоксидантные ферменты, глутатион.

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), распространяющаяся по миру с конца 2019 г., по данным ВОЗ была подтверждена в 409 млн случаев и стала причиной около 6 млн смертей [1]. Особый инте-

рес представляет сочетание коронавирусной инфекции и онкопатологии, особенно рака легкого (РЛ), являющегося одним из наиболее частых видов рака среди больных COVID-19. Большинство новых случаев РЛ диагностиру-

ется у пациентов старше 65 лет, и в последние годы наблюдается тенденция к увеличению данного показателя [2]. Легкие являются органами, вовлеченными в начальный очаг инфекции, отмечается высокий риск пневмонии, а в тяжелых случаях – развития острого респираторного дистресс-синдрома, часто с необратимым рубцеванием легочной ткани и респираторными проблемами, сохраняющимися в значительной степени после выздоровления [3, 4]. Разрушение клеток легких, вызванное инфекцией COVID-19, запускает локальные иммунные ответы Т- и В-лимфоцитов, от выраженности и направленности которых в значительной мере зависит тяжесть коронавирусной инфекции [3]. При заражении COVID-19 уровень смертности больных раком легкого выше, чем у населения в целом [5, 6]. При этом оказалось, что пол человека играет важную роль в исходах COVID-19 [7]. В метааналитическом исследовании, проведенном в 2022 г., показано, что мужской пол, средний возраст и недавняя активная терапия рака были факторами, связанными с высокой смертностью [8]. Также отмечено, что в дополнение к возрасту и хроническим сопутствующим заболеваниям потребность в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких и женский пол являются факторами риска респираторных долгосрочных осложнений COVID-19 [9].

Общеизвестна роль нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов в инициации злокачественной трансформации и прогрессировании неоплазии [10–12]. Развитие онкопатологии сопровождается в большинстве случаев интенсификацией свободнорадикального окисления и истощением или перераспределением антиоксидантных резервов организма [13, 14]. Так, работами, проведенными в НМИЦ онкологии, показаны активация свободнорадикальных процессов и нарушение соотношения антиоксидантных ферментов в крови больных раком яичников, зависящие от стадии процесса и клинической картины течения заболевания [15]. Также установлено, что появление метастазов у больных раком шейки матки сопровождается усилением перекисного окисления липидов

[16]. При раке желудка выявлено усиление окислительных процессов в крови, сопровождавшееся нарушением сопряженной работы основных ферментов антиоксидантной защиты, а также снижение активности антиоксидантных ферментов в тканях опухоли и перитуморальной зоны по мере снижения степени дифференцировки и усиления агрессивности неоплазмы [17, 18]; получены данные, указывающие на участие восстановленного глутатиона в сохранении способности опухоли к росту, прогрессировании заболевания, а также на роль глутатионзависимой системы в развитии резистентности при разных формах рака желудка [19, 20].

Высказывается предположение, что COVID-19 можно рассматривать как метаболическое заболевание, в развитии которого существенную роль играют ROS (активные формы кислорода), а также глутатионзависимая антиоксидантная система [21, 22]. Данные литературы свидетельствуют о роли редокс-дисбаланса в патофизиологии COVID-19 [23], показано, что тяжесть заболевания коррелирует с повышением уровня свободнорадикальных продуктов [24]. При этом N. Majumder et al. приходят к заключению о необходимости детальной идентификации продуктов свободнорадикального окисления, способствующих нарушению редокс-статуса в крови коронавирусных больных [23]. Представлены доказательства того, что возрастное снижение окислительно-восстановительного гомеостаза и метаболических процессов, контролируемых клеточными тиолами и особенно восстановленным глутатионом, является фактором риска тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2, которую саму по себе рассматривают как прооксидантное и тиолистошающее событие [25].

Цель исследования. Оценка интенсивности перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы в клетках крови больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 больных, проходивших лечение в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2020

по 2021 г. по поводу морфологически верифицированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) I–IIIА стадий ($T_{1-3}N_xM_0$) с рабочим статусом ECOG (PS) ≤ 2 , адекватной функцией органов (согласно стандартным лабораторным тестам, включающим общий анализ крови, биохимию сыворотки и коагулограмму). Стадию определяли по классификации TNM. Поэтапное обследование больных до начала лечения включало компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и головного мозга. Сканирование костей было выполнено на основании симптомов. Больные были разделены на две группы: контрольную, которую составили 30 больных РЛ с бессимптомными или легкими случаями COVID-19 (15 мужчин и 15 женщин), и основную, включавшую 30 больных РЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой форме. В контрольную группу вошли больные в возрасте от 51 до 75 лет, в основную – от 51 до 71 года. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,89$ года, значимых отличий между контрольной и основной группами не отмечено. Перед началом исследования от участников было получено письменное информированное согласие.

Согласно рекомендациям ПЦР-анализ мазка из носоглотки на COVID-19 был проведен всем пациентам.

Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, отсутствие наркотической или алкогольной зависимости; критериями исключения – известные предшествующие воспалительные состояния.

Для оценки окислительного статуса клеток крови больных РЛ в лимфоцитах и нейтрофилах исследовали ряд показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов (СРП) и функционирование антиоксидантной системы (АС), с использованием общепринятых спектрофотометрических методов [26].

Выделение лимфоцитов и нейтрофилов осуществляли общепринятым методом в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077$ г/см³ и $\rho = 1,119$ г/см³. Вначале в пробирку вносили раствор фиколл-урографина, имеющий плотность $1,119$ г/см³, затем на него

аккуратно наслаивали раствор фиколла с плотностью $1,077$ г/см³. Плазму крови наслаивали на двойной градиент, центрифугировали 25 мин при 1,5 тыс. об./мин (400 g). После центрифугирования получали кольцо лимфоцитов (верхнее) и нейтрофилов (нижнее), а в осадке находились эритроциты. Полученные кольца отбирали в чистые центрифужные пробирки и дважды отмывали физиологическим раствором (0,9 %), центрифугируя по 20 мин при 1,5 тыс. об./мин (400 g). Надосадок сливали, осадок ресуспендировали в 1 мл физраствора. Количество клеток подсчитывали в камере Горяева.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию в клетках крови (лимфоцитах и нейтрофилах) первичных продуктов диеновых конъюгатов (ДК) и наиболее стабильного вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА). Концентрацию МДА определяли методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 540 нм, содержание ДК – по оптической плотности гептанового экстракта при длине волны 232 нм [26]. Оценивали активность важнейших антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО), а также уровень восстановленного глутатиона. Активность СОД определяли методом Н.Р. Misra, I. Fridovich по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде [26]. Активность ГПО определяли при длине волны 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион. Содержание восстановленного глутатиона определяли по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при длине волны 412 нм [26]. Измерения проводили на спектрофотометре Apel PD-303UV (ApelCo., Ltd., Япония).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для статистического ана-

лиза применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Поскольку сравнение групп производили попарно (для каждого показателя между контрольной и основной группой и независимо от этого между показателями у мужчин и женщин в каждой из групп), поправку Бонферрони для множественности сравнений не использовали, во всех случаях статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ предполагали

наличие тенденции к значимости (при сравнении двух независимых выборок). Полученные данные в таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения среднего ($M \pm \sigma$), медианы и значений нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q25; Q75]$).

Результаты. Содержание продуктов ПОЛ и показатели АС в лимфоцитах крови больных РЛ, перенесших COVID-19 в легкой или тяжелой форме, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в лимфоцитах крови больных раком легкого в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Indicators of lipid peroxidation and antioxidant system in blood lymphocytes of patients with lung cancer depending on COVID-19 severity

Группа Group	Пол Sex	МДА, нмоль/млн клеток MDA, nmol/million cells	ДК, мкмоль/млн клеток DC, μmol/million cells	СОД, ед. активности/мг белка SOD, U/mg protein	Глутатион, мкмоль/млн клеток Glutathione, μmol/million cells	ГПО, МЕ/мг белка GP, ME/mg protein
Контрольная Control	Мужчины Men n=15	1,214±0,324 1,23 [0,9; 1,48]	1,341±0,756 1,262 [0,57; 1,745]	6,09±3,563 5,31 [3,35; 8,71]	79,6±32,5 81,5 [47,4; 111,1]	343,1±205,8 247,4 [219,2; 393,8]
	Женщины Women n=15	1,698±0,698 1,67 [1,1; 2,24] p ₂ =0,040057	5,091±1,961 4,137 [3,66; 7,705] p ₂ =0,000004	8,077±4,76 8,147 [3,46; 11,23] p ₂ =0,265280	188,8±52,7 201,5 [142,1; 225,2] p ₂ =0,000026	234,0±94,3 213,8 [158,7; 265,4] p ₂ =0,051802
Основная Main	Мужчины Men n=15	2,14±0,543 2,17 [1,68; 2,65] p ₁ =0,000057	2,242±0,985 2,153 [1,57; 3,111] p ₁ =0,017080	3,328±1,425 3,839 [1,869; 4,48] p ₁ =0,029905	129,4±21,7 129,0 [114,9; 146,6] p ₁ =0,000205	455,6±207,8 413,7 [330,5; 464,8] p ₁ =0,024648
	Женщины Women n=15	3,068±0,979 2,87 [2,3; 3,96] p ₁ =0,000333 p ₂ =0,004494	4,127±1,622 4,06 [2,55; 5,82] p ₁ =0,177647 p ₂ =0,003020	7,763±5,298 5,792 [4,038; 9,78] p ₁ =0,819546 p ₂ =0,005811	137,8±59,2 146,7 [79,2; 181,4] p ₁ =0,019104 p ₂ =0,520283	508,6±242,0 515,8 [305,2; 721,2] p ₁ =0,000841 p ₂ =0,604127

Примечание. Статистическая значимость различий: p₁ – между контрольной и основной группами; p₂ – между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе. Далее обозначения те же.

Note. p₁ – the differences are significant compared with the control; p₂ – the differences are significant if men and women of the same group are compared. Further designations are the same.

У женщин как контрольной, так и основной групп содержание в лимфоцитах обоих продуктов ПОЛ было выше, чем у мужчин. В группе с легким течением COVID-19 превышение медианы МДА у женщин составило 1,4 раза (35,8 %, $p=0,04$), ДК – 3,3 раза (227,8 %, $p=0,0000$), в группе с тяжелым COVID-19 значения медиан были выше, чем у мужчин, в 1,3 раза (на 32,3 %) и в 1,9 раза (на 88,6 %) соответственно ($p\leq 0,0045$).

При анализе активности СОД оказалось, что в контрольной группе значимые различия между мужчинами и женщинами отсутствовали, а у больных с тяжелым течением COVID-19 медиана активности СОД в лимфоцитах женщин была выше в 1,5 раза ($p=0,0058$). Содержание восстановленного глутатиона у женщин контрольной группы было в 2,5 раза выше, чем у мужчин ($p=0,0000$), что сопровождалось тенденцией к снижению ГПО на 31,8 % ($p=0,0518$). При этом после тяжелой формы COVID-19 не выявлено различий между мужчинами и женщинами по показателям глутатионовой системы.

Особенно важным представлялось сопоставление интенсивности СРП у больных РЛ с легким и тяжелым течением COVID-19. Уро-

вень МДА был значимо выше как у мужчин, так и у женщин основной группы – в 1,8 раза ($p\leq 0,0003$). Уровень ДК при тяжелом течении COVID-19 также был выше, но только у мужчин – в 1,7 раза ($p=0,0171$), что сопровождалось почти двукратным снижением активности основного фермента первой линии антиоксидантной защиты СОД ($p=0,0299$) и повышением функциональной активности глутатионовой системы, относящейся ко второй линии антиоксидантной защиты: уровень восстановленного глутатиона был выше в 1,6 раза ($p=0,0002$), активность ГПО – в 1,3 раза ($p=0,0246$) по сравнению с показателями лимфоцитов больных РЛ контрольной группы. У женщин с тяжелой формой COVID-19 наряду с отсутствием прироста ДК и изменения активности СОД наблюдались разнонаправленные отличия в глутатионовой системе – более низкое содержание восстановленного глутатиона (в 1,4 раза, $p=0,0191$) и активация ГПО (в 2,2 раза, $p=0,0008$) по сравнению с больными РЛ, легко перенесшими COVID-19.

Данные, полученные при исследовании параметров СРП в нейтрофилах крови больных РЛ, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в нейтрофилах крови больных раком легкого в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Indicators of lipid peroxidation and antioxidant system in blood neutrophils of patients with lung cancer depending on COVID-19 severity

Группа Group	Пол Sex	МДА, нмоль/млн клеток MDA, nmol/million cells	ДК, мкмоль/млн клеток DC, μmol/million cells	СОД, ед. ак- тивности/мг белка SOD, U/mg protein	Глутатион, мкмоль/млн клеток Glutathione, μmol/million cells	ГПО, МЕ/мг белка GP, ME/mg protein
Контрольная Control	Мужчины Men n=15	1,351±0,487 1,36 [1,1; 1,52]	2,747±1,43 3,077 [1,229; 4,06]	9,452±4,819 9,452 [6,069; 13,58]	70,07±33,8 73,33 [44,5; 92,99]	283,7±210,0 274,9 [111,8; 403,3]
	Женщины Women n=15	1,775±0,598 1,60 [1,32; 2,26] $p_2=0,027054$	3,70±1,759 3,323 [2,05; 5,475] $p_2=0,205843$	4,282±1,162 4,037 [3,27; 4,935] $p_2=0,005811$	114,8±45,7 124,5 [70,6; 154,7] $p_2=0,007762$	234,5±129,9 280,4 [115; 312,9] $p_2=0,924786$

Группа Group	Пол Sex	МДА, нмоль/млн клеток MDA, nmol/million cells	ДК, мкмоль/млн клеток DC, μmol/million cells	СОД, ед. ак- тивности/мг белка SOD, U/mg protein	Глутатион, мкмоль/млн клеток Glutathione, μmol/million cells	ГПО, МЕ/мг белка GP, ME/mg protein
Основная Main	Мужчины Men n=15	2,153±0,703 2,285 [1,49; 2,61] p ₁ =0,001919	3,711±1,575 3,711 [2,45; 4,727] p ₁ =0,110288	6,271±3,054 6,112 [4,564; 7,98] p ₁ =0,053765	128,2±55,2 128,2 [74,8; 171,9] p ₁ =0,004105	268,4±195,5 229,0 [140,7; 270,2] p ₁ =0,835467
	Женщины Women n=15	2,876±0,903 3,09 [2,1; 3,55] p ₁ =0,001508 p ₂ =0,022741	7,053±2,509 7,053 [5,02; 9,318] p ₁ =0,000724 p ₂ =0,000533	7,991±3,204 7,134 [5,536; 10,86] p ₁ =0,000333 p ₂ =0,130040	123,9±25,9 118,8 [105,6; 146,5] p ₁ =0,950390 p ₂ =0,787462	415,3±229,4 267,5 [232,5; 649,1] p ₁ =0,101343 p ₂ =0,059127

Как и в лимфоцитах, содержание продуктов ПОЛ в нейтрофилах у большинства женщин было выше, чем у мужчин. По содержанию МДА различия между основной и контрольной группами достигали 1,3 раза ($p<0,03$), содержание ДК было статистически значимо выше только у женщин основной группы – в 1,9 раза ($p=0,0007$). Активность СОД в контрольной группе была выше у мужчин – в 2,2 раза ($p=0,0058$), а в основной группе значимых половых отличий не выявлено. Содержание восстановленного глутатиона в нейтрофилах в контрольной группе было выше у женщин, чем у мужчин (различие в медианах составило 1,7 раза, $p=0,0078$), в основной группе различия отсутствовали, что полностью повторяло картину в лимфоцитах. Активность ГПО проявляла тенденцию к более высокому уровню у женщин только в основной группе ($p=0,0591$).

Содержание МДА в нейтрофилах было существенно выше у больных РЛ с тяжелым течением COVID-19: различия в медианах достигали 1,7 раза у мужчин и 1,9 раза у женщин ($p<0,002$). Содержание ДК в основной группе было выше по сравнению с контрольной только у женщин (в 2,1 раза, $p=0,0007$). Активность СОД в основной группе была выше у женщин в 1,8 раза ($p=0,0003$), а у мужчин, напротив, проявляла тенденцию к снижению ($p=0,0538$) по сравнению с контрольной группой. Содержание восстановленного глутати-

она зависело от тяжести COVID-19 только у мужчин, у которых в основной группе оно было выше в 1,7 раза ($p=0,0041$), а медианы активности ГПО не отличались ни у мужчин, ни у женщин.

Обсуждение. Сопоставление данных по интенсивности ПОЛ в лимфоцитах и нейтрофилах крови больных РЛ показало, что как у мужчин, так и у женщин содержание МДА в обоих видах клеток было статистически значимо выше в случае перенесения COVID-19 в тяжелой форме. Следует отметить, что МДА является единственным продуктом перекисного окисления липидов, соответствующим уровню доказательности А для оценки выраженности оксидативного стресса [27]. Относящийся к наиболее мутагенным соединениям, МДА способен вызывать полимеризацию белков, разрушение ДНК, сульфгидрильных антиоксидантов, модификацию липидного слоя клеточных мембран [28]. Направленность изменения ДК была менее очевидной. Значимое увеличение их количества при тяжелом течении COVID-19 у мужчин отмечено в лимфоцитах, а у женщин только в нейтрофилах. При этом именно в лимфоцитах мужчин с тяжелым течением COVID-19, у которых оба показателя ПОЛ (и МДА, и ДК) оказались статистически значимо повышенными, наблюдалась наиболее низкая активность СОД, т.е. в этом случае можно думать об обусловленности интенсификации ПОЛ падением способ-

ности данного фермента первой линии антиоксидантной защиты осуществлять дисмутацию супероксидного анион-радикала. У женщин, у которых и при тяжелой форме COVID-19 активность СОД в лимфоцитах оставалась высокой, увеличения ДК не наблюдалось. Однако в нейтрофилах даже при относительно высокой активности СОД в группе женщин с тяжелой формой коронавирусного заболевания отмечалось увеличение и МДА, и ДК относительно показателей у больных РЛ, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Данные, представленные в обзоре E.E. Tsermpini et al., свидетельствуют о том, что, несмотря на более высокие уровни и активность антиоксидантных ферментов каталазы и СОД, зарегистрированные у пациентов с COVID-19, содержание ROS у пациентов было повышено и коррелировало с тяжестью заболевания [24]. Результаты наших исследований показывают, что и у больных РЛ, перенесших COVID-19, наблюдается активация СРП, степень выраженности которой повышается с увеличением тяжести перенесенной инфекции, что согласуется с выводами зарубежных исследований. При этом, согласно нашим исследованиям, интенсификация ПОЛ может происходить не только при ингибировании СОД-обусловленных антиоксидантных механизмов, но и при высокой активности СОД, на что было указано в обзоре E.E. Tsermpini et al. [24].

Ведущую роль в антиоксидантной защите отводят глутатионзависимой системе [29].

По нашим данным, у мужчин при тяжелом течении коронавирусной инфекции почти двукратное снижение активности СОД в лимфоцитах сопровождалось статистически значимым увеличением уровня восстановленного глутатиона и активности ГПО по сравнению с показателями антиоксидантной защиты у больных РЛ, легко перенесших COVID-19. Это позволяет думать о возрастании роли глутатионзависимой АС при повышении тяжести коронавирусного поражения. Недавно показано, что прооксидантные эффекты инфекции SARS-CoV-2 связаны с изменениями клеточного метаболизма и трансмембранных потоков восстановленного глутатиона и цистеина (аминокислоты, необходимой для синтеза глу-

татиона) [25]. При этом легкие являются одним из органов, наиболее богатых тиолами, и считаются местом хранения пула восстановленного глутатиона клеток [30]. Изменения редокс-баланса, определяемого в основном соотношением восстановленного и окисленного глутатиона (GSH/GSSG), наблюдаются в случаях повышенного образования свободных радикалов и окислительного стресса, которые являются ключевыми патогенными факторами как острых, так и хронических заболеваний легких, включая легочные инфекционные заболевания, такие как COVID-19 [25, 31, 32]. Данные литературы указывают на то, что изменения уровня глутатиона в крови и его дезинтоксикационной функции в легких связаны с большей тяжестью клинических проявлений при COVID-19 [33].

Следует отметить, что наиболее выраженная активация ГПО наблюдалась у женщин с тяжелым течением COVID-19 – в 2,2 раза относительно легкого течения заболевания, что, возможно, объясняет снижение содержания восстановленного глутатиона, являющегося субстратом ГПО. Содержание восстановленного глутатиона в лимфоцитах женщин с тяжелым течением COVID-19 было в 1,4 раза ниже, чем при легком течении заболевания. Известно, что дефицит глутатиона в лимфоцитах влияет на связывание с ДНК ядерного фактора транскрипции NF- κ B, что снижает их пролиферативный ответ на антигены и может быть одной из причин дисфункции Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции [34]. В то же время у женщин основной группы, в отличие от мужчин, сохраняется высокая активность СОД, которая совместно с глутатионом образует своеобразную антиоксидантную систему [35]. Поэтому у мужчин, больных РЛ, с тяжелым течением COVID-19 при соотношении низкой СОД-активности с повышенным относительно контрольной группы уровнем восстановленного глутатиона создаются условия, при которых он может способствовать восстановлению металлов переменной валентности и молекулярного кислорода, приводящему к интенсификации СРП [34]. Более тяжелое течение коронавирусной инфекции приводит к интенсификации ПОЛ и в нейтрофилах боль-

ных РЛ обоего пола, однако реакция АС в них менее выражена, чем в лимфоцитах.

Заключение. У больных РЛ, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, вне зависимости от пола наблюдается активация СРП в лимфоцитах и нейтрофилах крови. Проведенный анализ позволяет сделать заключение о том,

что изменения параметров антиоксидантной защиты в лимфоцитах женщин с РЛ при тяжелом течении COVID-19 в определенной степени можно рассматривать как адаптивные, что предположительно способствует в большинстве случаев лучшему исходу заболевания, чем у мужчин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кит О.И., Франциянц Е.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Горошинская И.А., Франциянц Е.М.

Статистическая обработка данных: Горошинская И.А.

Анализ и интерпретация данных: Горошинская И.А., Харагезов Д.А.

Написание и редактирование текста: Горошинская И.А., Франциянц Е.М.

Получение биохимических данных, составление рядов для их анализа: Немашкалова Л.А.

Диагностика, лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания:

Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статешный О.Н., Пандова О.В.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 15.06.2022).
2. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (4): 38–47. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-5.
3. Lemos A.E.G., Silva G.R., Gimba E.R.P., Matos A.D.R. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. Thorac. Cancer. 2021; 12 (20): 2637–2647. DOI: 10.1111/1759-7714.14067.
4. Ruggiero V., Aquino R.P., Del Gaudio P., Campiglia P., Russo P. Post-COVID syndrome: The research progress in the treatment of pulmonary sequelae after COVID-19 infection. Pharmaceutics. 2022; 14 (6): 1135. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061135.
5. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I.R., Egger J.V., Hoyos D., Bandlamudi C., McCarthy C.G., Falcon C.J., Schoenfeld A.J., Arbour K.C., Chaff J.E., Daly R.M., Drilon A., Eng J., Iqbal A., Lai W.V., Li B.T., Lito P., Namakydoust A., Ng K., Offin M., Paik P.K., Riely G.J., Rudin C.M., Yu H.A., Zauderer M.G., Donoghue M.T.A., Łuksza M., Greenbaum B.D., Kris M.G., Hellmann M.D. COVID-19 in patients with lung cancer. Ann Oncol. 2020; 31: 1386–1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
6. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G., Obispo B., Marino A.M., Perez-Perez M., López-Alfonso A., Gullón P., Lara M.Á. COVID-19 and lung cancer: a greater fatality rate? Lung Cancer. 2020; 146: 19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
7. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., Tannenbaum C., Klein S.L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol. 2020; 20 (7): 442–447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8.
8. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol. 2022; 322 (1): C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Sehrawat T.S., Ahluwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G.F., Bernstein E.J., Mohan S., Beckley A.A., Seres D.S., Choueiri T.K., Uriel N., Ausiello J.C., Accili D., Freedberg D.E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C.K., Elkind M.S.V., Connors J.M., Bilezikian J.P., Landry D.W., Wan E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
10. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. J. Clin. Diagnos. Res. 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.

11. *Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovich L., Grunec T., Zarkovic N.* Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58.
12. *Kashyap D., Tuli H.S., Sak K., Garg V.K., Goel N., Punia S., Chaudhary A.* Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports*. 2019; 5: 79–86. DOI: 10.3390/biom9110735.
13. *Liao Z., Chua D., Tan N.S.* Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer*. 2019; 18 (1): 65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y.
14. *Perillo B., Di Donato M., Pezone A., Di Zazzo E., Giovannelli P., Galasso G., Castoria G., Migliaccio A.* ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020; 52 (2): 192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
15. *Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашина Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., Меньшенина А.П., Сергеева М.М., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В., Кит О.И.* Состояние свободно-радикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017; 4-2 (196-2): 10–19. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19.
16. *Горошинская И.А., Качесова П.С., Неродо Г.А., Калабанова Е.А., Шалашина Е.В., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В.* Сравнительное исследование процессов окисления белков и липидов в плазме крови у больных раком шейки матки без метастазов и с метастазами. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2011; 1: 45–49.
17. *Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Малинин С.А., Каминский Г.В., Маслов А.А., Кит О.И.* Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440> (дата обращения: 15.01.2019).
18. *Сурикова Е.И., Кит О.И., Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Маслов А.А., Медведева Д.Е., Шалашина Е.В., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В., Чудилова А.В., Геворкян Ю.А., Петров Д.С.* Функционирование системы глутатионзависимых ферментов в тканях аденокарцином желудка. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион*. 2017; 4-2 (196-2): 119–127. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-119-127.
19. *Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Медведева Д.Е., Маслов А.А.* Редокс-формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 53–60. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-53-60.
20. *Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Медведева Д.Е., Маслов А.А.* Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (4): 12–22. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1.
21. *Shen T., Wang T.* Metabolic reprogramming in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (21): 11475. DOI: 10.3390/ijms222111475.
22. *Bartolini D., Stabile A.M., Bastianelli S., Giustarini D., Pierucci S., Busti C., Vacca C., Gidari A., Francisci D., Castronari R., Mencacci A., Di Cristina M., Focaia R., Sabbatini S., Rende M., Gioiello A., Cruciani G., Rossi R., Galli F.* SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol*. 2021; 45: 102041. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102041.
23. *Majumder N., Deepak V., Hadique S., Aesoph D., Velayutham M., Ye Q., Mazumder M.H.H., Lewis S.E., Kodali V., Roohollahi A., Guo N.L., Hu G., Khramtsov V.V., Johnson R.J., Wen S., Kelley E.E., Hussain S.* Redox imbalance in COVID-19 pathophysiology. *Redox Biol*. 2022; 56: 102465. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102465.
24. *Tsermpini E.E., Glamočlija U., Ulucan-Karnak F., Redenšek Trampuž S., Dolžan V.* Molecular mechanisms related to responses to oxidative stress and antioxidative therapies in COVID-19: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (8): 1609. DOI: 10.3390/antiox11081609.
25. *Galli F., Marcantonini G., Giustarini D., Albertini M.C., Migni A., Zatini L., Gioiello A., Rossi R., Bartolini D.* How aging and oxidative stress influence the cytopathic and inflammatory effects of SARS-CoV-2 infection: The Role of Cellular Glutathione and Cysteine Metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (7): 1366. DOI: 10.3390/antiox11071366.
26. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2000. 104.

27. *Проскурнина Е.В.* Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2018. 51.
28. *Kiyuna L.A., Albuquerque R.P.E., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B.* Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med.* 2018; 129: 155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
29. *Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovic L., Grunec T., Zarkovic N.* Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology.* 2018; 14: 47–58.
30. *Janssen-Heininger Y., Reynaert N.L., van der Vliet A., Anathy V.* Endoplasmic reticulum stress and glutathione therapeutics in chronic lung diseases. *Redox Biol.* 2020; 33: 101516. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101516.
31. *Elko E.A., Mahoney J.M., Vacek P., van der Vliet A., Anathy V., van der Velden J.L., Janssen-Heininger Y.M., Seward D.J.* Age-dependent dysregulation of redox genes may contribute to fibrotic pulmonary disease susceptibility. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 141: 438–446. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.011.
32. *Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.J., Becker C.* Tissue damage from neutrophil induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 515–516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
33. *Polonikov A.* Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6: 1558–1562. DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00288.
34. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово; 2006. 556.
35. *Munday R., Winterbourne C.C.* Reduced glutathione in combination with superoxide dismutase as an important biological antioxidant defense mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 4349–4352.

Поступила в редакцию 18.11.2022; принята 02.08.2023.

Авторский коллектив

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Горошинская Ирина Александровна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Харагезов Дмитрий Акимович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-299>.

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Лазутин Юрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

Лейман Игорь Александрович – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: toraxrnoi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

Пандова Ольга Витальевна – кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения нейроонкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; e-mail: opandova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>.

Образец цитирования

Кит О.И., Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Харагезов Д.А., Немашколова Л.А., Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статешный О.Н., Пандова О.В. Показатели свободнорадикального окисления в крови больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 73–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-73-87.

PARAMETERS OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND COVID-19 IN ANAMNESIS

O.I. Kit¹, I.A. Goroshinskaya¹, E.M. Frantsiyants¹, D.A. Kharagezov¹, L.A. Nemashkalova¹, Yu.N. Lazutin¹, A.G. Milakin¹, I.A. Leyman¹, O.N. Stateshnyy¹, O.V. Pandova^{1, 2}

¹ National Medical Research Centre for Oncology,

Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

² Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

The role of redox processes imbalance in the onset of malignant transformation and neoplasia progression is well known. It has been suggested that COVID-19 is a metabolic disease. Reactive oxygen species (ROS) and glutathione-dependent antioxidant system contribute much to its development. Moreover, there is an opinion that it is necessary to precisely identify free radical oxidation products that contribute to a redox status imbalance in the blood of COVID-19 patients.

The purpose of the study is to evaluate the intensity of lipid peroxidation and parameters of the antioxidant system in the blood cells of lung cancer patients with COVID-19 in anamnesis.

Materials and methods. We studied lymphocytes and neutrophils in the blood of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stages I-IIIa (T₁₋₃N_xM₀). The main group included 30 patients with NSCLC (15 men and 15 women) who had suffered severe and moderate COVID-19. The control group consisted of 15 men and 15 women with NSCLC who had asymptomatic or mild SARS-CoV-2. Conventional spectrophotometric methods were used to study the levels of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC) and reduced glutathione (RG), the activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP). Statistical analysis of the data was performed using Statistica 10.0.

Results: In lung cancer patients of both sexes who had suffered severe COVID-19, MDA levels in lymphocytes and neutrophils were almost two times as high as those in patients with mild COVID-19. A higher DC level in men with severe COVID-19 in anamnesis was observed only in lymphocytes, and in women – in neutrophils. Women in both groups were characterized by higher levels of MDA, DC, and lymphocyte SOD activity compared with men. Increased RG level was observed only in the control group. In men with severe COVID-19, there was a decrease in SOD activity both in lymphocytes and neutrophils, accompanied by an increased RG level.

Conclusion. In lung cancer patients with COVID-19 in anamnesis, CRP activation is observed. Its severity correlates with the past COVID-19 severity.

Key words: non-small cell lung cancer, COVID-19, malondialdehyde, diene conjugates, antioxidant enzymes, glutathione.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Kit O.I., Frantsiyants E.M.

Literature search, participation in the research study, data processing: Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M.

Statistical data processing: Goroshinskaya I.A.

Data analysis and interpretation: Goroshinskaya I.A., Kharagezov D.A.

Text writing and editing: Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M.

Obtaining biochemical data and their analysis: Nemashkalova L.A.

Diagnosis, treatment of patients, analysis of clinical characteristics of the disease: Kharagezov D.A.,

Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N., Pandova O.V.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: July 15, 2022).
2. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshnyy O.N., Leyman I.A., Chubaryan A.V., Iozefi K.D. Molekulyarnye misheni nemelkokletochnogo raka legkogo (NMRL) vne «glavnoy troyki» [Molecular targets of non-small cell lung cancer outside the “Top Three”]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2021; 2 (4): 38–47. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-5 (in Russian).
3. Lemos A.E.G., Silva G.R., Gimba E.R.P., Matos A.D.R. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. *Thorac. Cancer*. 2021; 12 (20): 2637–2647. DOI: 10.1111/1759-7714.14067.
4. Ruggiero V., Aquino R.P., Del Gaudio P., Campiglia P., Russo P. Post-COVID syndrome: The research progress in the treatment of pulmonary sequelae after COVID-19 infection. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (6): 1135. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061135.
5. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I.R., Egger J.V., Hoyos D., Bandlamudi C., McCarthy C.G., Falcon C.J., Schoenfeld A.J., Arbour K.C., Chaff J.E., Daly R.M., Drilon A., Eng J., Iqbal A., Lai W.V., Li B.T., Lito P., Namakydoust A., Ng K., Offin M., Paik P.K., Riely G.J., Rudin C.M., Yu H.A., Zauderer M.G., Donoghue M.T.A., Łuksza M., Greenbaum B.D., Kris M.G., Hellmann M.D. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31: 1386–1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
6. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G., Obispo B., Marino A.M., Perez-Perez M., López-Alfonso A., Gullón P., Lara M.Á. COVID-19 and lung cancer: a greater fatality rate? *Lung Cancer*. 2020; 146: 19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
7. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., Tannenbaum C., Klein S.L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (7): 442–447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8.
8. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022; 322 (1): C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Sehrawat T.S., Ahluwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G.F., Bernstein E.J., Mohan S., Beckley A.A., Seres D.S., Choueiri T.K., Uriel N., Ausiello J.C., Accili D., Freedberg D.E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C.K., Elkind M.S.V., Connors J.M., Bilezikian J.P., Landry D.W., Wan E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
10. Dawane J.S., Pandit V.A. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J. Clin. Diagnos. Res*. 2012; 6 (10): 1796–1802. DOI: 10.7860/JCDR/2012/4947.2654.
11. Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovic L., Grunec T., Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2018; 14: 47–58.
12. Kashyap D., Tuli H.S., Sak K., Garg V.K., Goel N., Punia S., Chaudhary A. Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports*. 2019; 5: 79–86. DOI: 10.3390/biom9110735.

13. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer*. 2019; 18 (1): 65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y.
14. Perillo B., Di Donato M., Pezone A., Di Zazzo E., Giovannelli P., Galasso G., Castoria G., Migliaccio A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020; 52 (2): 192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
15. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V., Nerodo G.A., Maksimova N.A., Men'shenina A.P., Sergeeva M.M., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Chudilova A.V., Kit O.I. Sostoyanie svobodnoradikal'nykh protsessov pri ruke yaichnikov s raznoy rasprostranennost'yu i techeniem zabolevaniya [State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2017; 4-2 (196-2): 10–19. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19 (in Russian).
16. Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Nerodo G.A., Kalabanova E.A., Shalashnaya E.V., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Neskubina I.V. Sravnitel'noe issledovanie protsessov okisleniya belkov i lipidov v plazme krovi u bol'nykh rakom sheyki matki bez metastazov i s metastazami [A comparative study of protein and lipid oxidation in blood plasma in patients with cervical cancer with and without metastases]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2011; 1: 45–49 (in Russian).
17. Goroshinskaya I.A., Medvedeva D.E., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kachesova P.S., Malinin S.A., Kaminskiy G.V., Maslov A.A., Kit O.I. Sostoyanie oksidativnogo metabolizma v krovi bol'nykh rakom zheludka s raznym gistotipom opukholi [Oxidative metabolism in the blood of patients with gastric cancer with different tumor histotypes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 1. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440> (accessed: January 15, 2019) (in Russian).
18. Surikova E.I., Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Maslov A.A., Medvedeva D.E., Shalashnaya E.V., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Neskubina I.V., Chudilova A.V., Gevorkyan Yu.A., Petrov D.S. Funktsionirovanie sistemy glutationzavisimyykh fermentov v tkanyakh adenokartsinom zheludka [Functioning of the glutathione-dependent enzyme system in gastric adenocarcinoma tissues]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region*. 2017; 4-2 (196-2): 119–127. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-119-127 (in Russian).
19. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Medvedeva D.E., Maslov A.A. Redoks-formy glutationa pri zlokachestvennom porazhenii zheludka raznoy stepeni agressivnosti [Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (4): 53–60. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-53-60 (in Russian).
20. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M., Nemashkalova L.A., Kachesova P.S., Medvedeva D.E., Maslov A.A. Glutathionzavisimaya sistema v krovi bol'nykh rakom zheludka s raznym gistotipom opukholi i rasprostranennost'yu zabolevaniya [Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2021; 8 (4): 12–22. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1 (in Russian).
21. Shen T., Wang T. Metabolic reprogramming in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (21): 11475. DOI: 10.3390/ijms222111475.
22. Bartolini D., Stabile A.M., Bastianelli S., Giustarini D., Pierucci S., Busti C., Vacca C., Gidari A., Francisci D., Castronari R., Mencacci A., Di Cristina M., Focaia R., Sabbatini S., Rende M., Gioiello A., Cruciani G., Rossi R., Galli F. SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol*. 2021; 45: 102041. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102041.
23. Majumder N., Deepak V., Hadique S., Aesoph D., Velayutham M., Ye Q., Mazumder M.H.H., Lewis S.E., Kodali V., Roohollahi A., Guo N.L., Hu G., Khramtsov V.V., Johnson R.J., Wen S., Kelley E.E., Hussain S. Redox balance in COVID-19 pathophysiology. *Redox Biol*. 2022; 56: 102465. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102465.
24. Tsermpini E.E., Glamočlija U., Ulucan-Karnak F., Redenšek Trampuž S., Dolžan V. Molecular mechanisms related to responses to oxidative stress and antioxidative therapies in COVID-19: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (8): 1609. DOI: 10.3390/antiox11081609.
25. Galli F., Marcantonini G., Giustarini D., Albertini M.C., Migni A., Zatini L., Gioiello A., Rossi R., Bartolini D. How aging and oxidative stress influence the cytopathic and inflammatory effects of SARS-CoV-2 infection: The Role of Cellular Glutathione and Cysteine Metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (7): 1366. DOI: 10.3390/antiox11071366.

26. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma* [Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system]. Metodicheskie rekomendatsii. St. Petersburg; 2000. 104 (in Russian).
27. Proskurnina E.V. *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo gomeostaza krovi* [Methods for assessing free radical blood homeostasis]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2018. 51.
28. Kiyuna L.A., Albuquerque R.P.E., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med.* 2018; 129: 155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
29. Andrisic L., Dudzika D., Barbasa C., Milkovich L., Grunec T., Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology.* 2018; 14: 47–58.
30. Janssen-Heininger Y., Reynaert N.L., van der Vliet A., Anathy V. Endoplasmic reticulum stress and glutathione therapeutics in chronic lung diseases. *Redox Biol.* 2020; 33: 101516. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101516.
31. Elko E.A., Mahoney J.M., Vacek P., van der Vliet A., Anathy V., van der Velden J.L., Janssen-Heininger Y.M., Seward D.J. Age-dependent dysregulation of redox genes may contribute to fibrotic pulmonary disease susceptibility. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 141: 438–446. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.011.
32. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 515–516. DOI: 10.1038/s41577-020-0407-1.
33. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6: 1558–1562. DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00288.
34. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovoykh N.F., Trufakin V.A. Okislitel'nyy stress [Oxidative stress]. *Prooksidanty i antioksidanty*. Moscow: Slovo; 2006. 556 (in Russian).
35. Munday R., Winterbourne C.C. Reduced glutathione in combination with superoxide dismutase as an important biological antioxidant defense mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 4349–4352.

Received November 18, 2022; accepted August 02, 2023.

Information about the authors

Kit Oleg Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Goroshinskaya Irina Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for Studying Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Kharagezov Dmitriy Akimovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-299>.

Nemashkalova Lyudmila Anatol'evna, Researcher, Laboratory for Studying Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Lazutin Yuriy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health

of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

Milakin Anton Grigor'evich, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

Leyman Igor' Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: toraxmioi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

Stateshnyy Oleg Nikolaevich, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

Pandova Ol'ga Vital'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Neurologist, Department of Neuro-Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya, 63; Teaching Assistant, Department of Oncology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy LN, 29; e-mail: opandova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>.

For citation

Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Nemashkalova L.A., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N., Pandova O.V. Pokazateli svobodnoradikal'nogo okisleniya v krovi bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo, perenesshikh COVID-19 razlichnoy stepeni tyazhesti [Parameters of free radical oxidation in the blood of patients with non-small cell lung cancer and COVID-19 in anamnesis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 4: 73–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-73-87 (in Russian).

УДК 616-06

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-88-98

КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В.А. Серов, Д.В. Ширяевская, В.В. Гноевых,
В.А. Разин, О.А. Ширяевский

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск госпитализации и неблагоприятного прогноза у пациентов с коронавирусной инфекцией. Однако в большинстве работ, в которых изучалось прогностическое значение коморбидности, анализировались лишь клинические проявления, что могло приводить как к гипо-, так и гипердиагностике сопутствующих заболеваний и осложнений. Цель исследования – уточнение структуры и распространенности соматических заболеваний у пациентов, умерших в стационаре от COVID-19, а также связи коморбидности с развитием сосудистых осложнений.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании изучались данные историй болезни 322 пациентов (195 женщин и 127 мужчин, средний возраст – $71,5 \pm 12,2$ года) с подтвержденной коронавирусной инфекцией, приведшей к летальному исходу, и проведенным патологоанатомическим исследованием. Оценка коморбидной отягощенности проводилась с помощью расчета индекса коморбидности Charlson.

Результаты. Выявлена высокая частота сердечно-сосудистой патологии (96 %). У 31 пациента в период госпитализации развился острый инфаркт миокарда, из них у 9 чел. он был повторным, у 14 чел. ранее отмечались эпизоды стенокардии. У 10 пациентов, несмотря на отсутствие предшествовавшей ишемической болезни сердца, был выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. У 23 пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения; все они страдали артериальной гипертензией, у 9 чел. наблюдалась фибрилляция предсердий. Тромбоз легочной артерии диагностирована у 139 пациентов, у 17 из них был выявлен флеботромбоз нижних конечностей.

Выводы. Тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом чаще наблюдается у людей старшей возрастной группы с высоким уровнем коморбидности, а характер осложнений зависит от профиля коморбидности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, коморбидность, прогностическое значение.

Введение. Несмотря на уменьшение заболеваемости коронавирусной инфекцией за последние два года говорить о полной ликвидации эпидемии пока не приходится. Особого внимания требуют пациенты с коморбидной патологией, так как наличие сопутствующих заболеваний повышает риск госпитализации и неблагоприятного прогноза. В ряде исследований показано, что тяжелое течение COVID-19 чаще наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом [1]. Коронавирусная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), характеризуется не только высокой контагиозностью,

но и способностью вызывать осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов различной локализации, полиорганной недостаточности и т.д. Однако большинство работ, в которых изучалась частота и прогностическое значение коморбидности, касалось лишь клинических проявлений [2, 3], что могло приводить как к гипо-, так и гипердиагностике сопутствующих заболеваний и осложнений. Исследования, основанные на результатах патологоанатомических данных, немногочисленны и в большинстве случаев включают малый объем выборки [4, 5]. Таким образом, уточнение структуры, распространенности и клинического значения сома-

тических заболеваний у пациентов, умерших в стационаре от коронавирусной инфекции, является чрезвычайно актуальным.

Цель исследования. Уточнение структуры и распространенности соматических заболеваний у пациентов, умерших в стационаре от коронавирусной инфекции, а также связи коморбидности с развитием сосудистых осложнений.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены данные историй болезни 322 пациентов (195 женщин и 127 мужчин) с подтвержденной коронавирусной инфекцией, приведшей к летальному исходу, направленные на экспертизу качества

медицинской помощи. Выборка осуществлялась сплошным методом.

Критерии включения в исследование:

- верификация вируса *SARS-CoV-2*;
- проведение патологоанатомического либо судебно-медицинского исследования;
- коронавирусная инфекция – основное или конкурирующее заболевание в патологоанатомическом диагнозе.

Средний возраст пациентов составил $71,5 \pm 12,2$ года. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1. Подавляющее большинство (62,1 %) умерших от коронавирусной инфекции было в возрасте старше 69 лет.

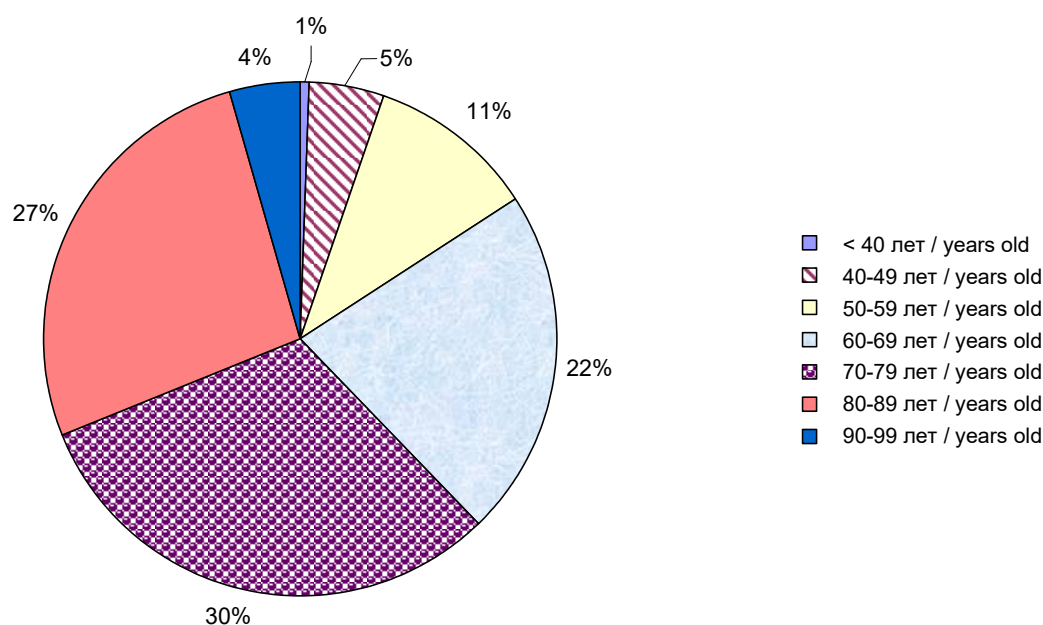


Рис. 1. Возрастная структура пациентов, умерших от COVID-19

Fig. 1. COVID-19 deaths by age

У всех пациентов выявлена двухсторонняя пневмония, у 237 (73,6 %) чел. – интерстициальная, вирусной этиологии. Признаки вирусно-бактериальной пневмонии наблюдались у 85 (26,4 %) чел. Поражение легочной ткани при поступлении в стационар согласно данным компьютерной томографии органов грудной клетки составило в среднем $50,6 \pm 19,2$ %. Обращает на себя внимание тот факт, что у 11 % пациентов выявлен минимальный объем (КТ-1) поражения легочной ткани.

Оценка коморбидной отягощенности проводилась с помощью расчета индекса коморбидности Charlson (ИК) [6].

Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно действующим временным методическим рекомендациям [7].

Результаты исследования обрабатывались с применением компьютерного пакета программ Statistica v.6.0. Определялось среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивалась в зависимости от типа распределения по t-критерию

Стьюдента, для сравнения качественных данных использовался точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Количественные данные представлялись в виде $M \pm SD$, Me (Q25; Q75) – медианы (Me) и интерквартильного размаха, качественные – в виде абсолютных и относительных частот: n (%).

Различия между сравниваемыми переменными считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Частота встречаемости соматической патологии у пациентов с COVID-19 с летальным исходом представлена в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Коморбидность у пациентов с COVID-19 с летальным исходом

Comorbidity in fatal COVID-19 patients

Коморбидная патология / Comorbid pathology	Частота / Incidence	
	n	%
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	289	89,8
Стенокардия / Angina pectoris	75	23,3
Перенесенный инфаркт миокарда / Previous myocardial infarction	53	16,5
Стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов без клиники ИБС / Stenosing atherosclerosis of coronary vessels without clinical signs of coronary artery disease	48	14,9
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	72	22,4
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	170	52,8
Дисциркуляторная энцефалопатия / Encephalopathy	137	42,5
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения / Postponed acute cerebrovascular accident	34	10,6
Сосудистая деменция / Vascular dementia	23	7,1
Флеботромбоз сосудов нижних конечностей / Phlebothrombosis of lower extremity vessels	19	5,9
Болезни периферических артерий / Peripheral artery disease	19	5,9
Сахарный диабет / Diabetes	107	33,2
в т.ч. осложненный / incl. complicated	33	10,2
Злокачественные новообразования / Malignant neoplasms	20	6,2
в т.ч. с метастазами / incl. with metastases	3	0,9

Коморбидная патология / Comorbid pathology	Частота / Incidence	
	n	%
Лейкемия, лимфомы / Leukemia, lymphomas	4	1,2
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	53	16,5
в т.ч. требующая заместительной почечной терапии / incl. receiving renal replacement therapy	13	4,0
Хронические заболевания легких / Chronic lung disease	16	5,0
Болезни соединительной ткани / Connective tissue diseases	4	1,2
Язвенная болезнь / Ulcer disease	14	4,3
Хронические заболевания печени / Chronic liver diseases	16	5,0
в т.ч. тяжелая печеночная недостаточность / incl. severe liver failure	5	1,6
ВИЧ-инфекция / AIDS	2	0,6
Анемия / Anemia	30	9,3
Ожирение / Obesity	97	30,1
Тромбозы сосудов конечностей / Vascular thrombosis of extremities	22	6,8
Тромбозы сосудов внутренних органов (исключая ТЭЛА) / Thrombosis of internal organ vessels (excluding PATE)	6	1,9

С учетом возраста пациентов высокая частота выявленной сердечно-сосудистой патологии (96 %), среди которой лидирует АГ (89,8 %) и хроническая сердечная недостаточность (52,8 %), вполне предсказуема. Кроме того, в период госпитализации у 31 (9,6 %) пациента развился острый инфаркт миокарда (ОИМ), из них у 9 чел. он был повторным, а у 14 ранее отмечались эпизоды стенокардии. Таким образом, ОИМ чаще развивался у лиц, ранее уже страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС) ($\chi^2=17,09$; $p<0,001$). У 10 пациентов с ОИМ, несмотря на отсутствие предшествующей клинической картины ИБС, при патологоанатомическом исследовании был выявлен стенозирующий атеросклероз коро-

нарных артерий. У 3 чел. отсутствовала как предшествующая клиническая картина, так и патологоанатомические признаки ИБС. Не было выявлено связи развития ОИМ с возрастом, объемом поражения легочной ткани и длительностью госпитализации.

У 23 (7,1 %) пациентов в период госпитализации развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в подавляющем большинстве случаев (у 21 чел.) диагностирован ишемический инсульт. Все эти пациенты страдали АГ, у 9 чел. наблюдалась фибрилляция предсердий (ФП), трое ранее уже перенесли ОНМК, у двух диагностирован флеботромбоз. Не выявлено связи развития ОНМК с полом и возрастом пациентов, нали-

чием флеботромбоза или ранее перенесенного ОНМК. Отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития ОНМК у пациентов с COVID-19, имеющих ФП ($p=0,046$).

Наиболее частым смертельно опасным осложнением коронавирусной инфекции является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). При патологоанатомическом исследовании ТЭЛА выявлена у 139 (43,2 %) пациентов. У 32 из них отмечалась ФП; частота ее развития не различалась в зависимости от наличия ТЭЛА ($\chi^2=0,06$; $p=0,8$). Связи развития ТЭЛА с полом, возрастом, объемом поражения легочной ткани и длительностью госпитализации также установлено не было.

Тромбозы других локализаций обнаружены у 28 пациентов и в подавляющем большинстве случаев (89,3 %) были ассоциированы с ТЭЛА. Наиболее часто у пациентов с ТЭЛА определялся флеботромбоз нижних конечностей (у 17 пациентов выявлен при патологоанатомическом исследовании), причем статистически значимо чаще, чем среди пациентов без ТЭЛА (5 случаев; $p=0,0008$).

ИК составил $6,4 \pm 2,5$ балла, ($6,0$; ($5,0-8,0$)). Следует отметить, что ИК у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнившейся ТЭЛА, не отличался от такового у пациентов без данного осложнения ($6,3 \pm 2,7$ против $6,5 \pm 2,4$ соответственно, $p=0,5$). В то же время ИК у пациентов с COVID-19 с наличием следующих коморбидных заболеваний был выше, чем при их отсутствии: острый инфаркт миокарда ($8,4 \pm 2,6$ против $6,2 \pm 2,4$ соответственно, $p<0,0001$), инсульт ($8,2 \pm 2,9$ против $6,3 \pm 2,5$ соответственно, $p=0,002$).

Обсуждение. A.R. Feinstein дал первое клиническое определение коморбидности: «...любая отдельная дополнительная клиническая сущность, которая существовала или может произойти во время клинического течения изучаемого заболевания». Причем автор заметил, что сопутствующее заболевание потенциально может не только повлиять на прогноз пациента, но и изменить терапевтические планы и исходы [8].

Результаты нашего исследования показывают, что пациенты, умершие от коронавирусной инфекции, имели значительную коморбид-

ную отягощенность, что не вызывает удивления, так как подавляющее большинство пациентов было в пожилом и старческом возрасте. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись болезни системы кровообращения: АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дисциркуляторная энцефалопатия, ИБС, что совпадает с результатами других исследований [2, 9]. Согласно данным метаанализа, проведенного M. Parohan et al. и включавшего 14 исследований (29 909 пациентов), наличие АГ повышает риск летального исхода в 2,7 раза, а ИБС – в 3,7 раза [10]. Сходные результаты были получены и в метаанализе F.M. Noor et al., включавшем 58 исследований (122 191 пациент) [11]. Ещё более высокий риск неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 при наличии коморбидности был получен по данным регистра АКТИВ [2]: повышение риска летального исхода при наличии АГ в 3 раза, при наличии ИБС почти в 4 раза, тяжелая ХСН III–IV функционального класса повышала риск летального исхода в 6 раз. В результате нашего исследования также выявлено увеличение риска развития такого потенциально опасного осложнения коронавирусной инфекции, как ОИМ, при наличии предшествующей ИБС.

Известно, что ФП значительно увеличивает риск возникновения инсульта и является наиболее частой причиной кардиоцеребральной эмболии (15 % всех инсультов и не менее 45 % кардиоэмболических инсультов) [12]. В нашем исследовании также установлена связь предшествующей ФП с развитием инсульта у пациентов с коронавирусной инфекцией. В свою очередь ОНМК существенно утяжеляет течение основного заболевания и ведет к увеличению длительности лечения.

Нами не выявлено увеличения длительности госпитализации, а также увеличения риска развития тромбозов различной локализации (кроме ОНМК) при наличии нарушений ритма сердца. Это, вероятно, обусловлено ведущей ролью в тромбообразовании при коронавирусной инфекции воспалительных изменений сосудистой стенки [9].

Индекс коморбидности Charlson, разработанный в 1987 г., является золотым стандар-

том оценки коморбидности при различных заболеваниях [13], в т.ч. при COVID-19. В большинстве исследований ИК коррелировал со смертностью пациентов, причем значительное увеличение смертности наблюдалось при значениях ИК, превышавших 3–3,5 балла [14, 15]. Индекс коморбидности в нашем исследовании составил 6,4 балла, что значительно превышает порог, установленный зарубежными авторами, и лишь немного меньше, чем у умерших больных, включенных в исследование А.В. Сваровской и соавт., – 7,6 балла [16]. Наиболее высокие значения ИК были выявлены у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной ОИМ и инсультом.

Обращает на себя внимание тот факт, что далеко не все умершие пациенты при поступлении имели тяжелое или крайне тяжелое течение заболевания, а также значительный объем поражения легочной ткани. Неблагоприятный исход инфекции у таких пациентов, вероятно, можно объяснить высокой комор-

бидностью, что необходимо учитывать при определении прогноза.

Заключение. Тяжелое течение коронавирусной инфекции, закончившейся летальным исходом, наиболее часто наблюдается у людей старшей возрастной группы с высоким уровнем коморбидности. Наличие предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета повышает риск развития потенциально опасных осложнений COVID-19. Характер осложнений зависит от профиля коморбидности: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда, фибрилляция предсердий повышает риск развития инсульта, а тромбозы сосудов нижних конечностей – риск ТЭЛА.

Таким образом, оценка тяжести и характера коморбидности помогает прогнозировать вероятность развития определенных осложнений и направлять усилия для их предупреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Серов В.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А.

Статистическая обработка данных: Серов В.А., Ширяевская Д.В.

Анализ и интерпретация данных: Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Гноевых В.В., Разин В.А.

Написание и редактирование текста: Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Гноевых В.В., Разин В.А.

Литература

1. Gupta R., Hussain A., Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74: 864–870. DOI: 10.1038/s41430-020-0652-1.
2. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоданова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурыгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дува-

- нов И.А., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишина О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребецкая В.А., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сохова Ф.М., Субботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Туличев А.А., Туицин Д.И., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шахильдян Л.Д., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Яушева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (4): 4470. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.
3. Casas-Rojo J.M., Anton-Santos J.M., Millan-Nunez-Cortes J., Lumbreras-Bermejo C., Ramos-Rincón J.M., Roy-Vallejo E., Artero-Mora A., Arnalich-Fernández F., García-Bruñén J.M., Vargas-Núñez J.A., Freire-Castro S.J., Manzano-Espinosa L., Perales-Fraile I., Crestelo-Viéitez A., Puchades-Gimeno F., Rodilla-Sala E., Solís-Marquín M.N., Bonet-Tur D., Fidalgo-Moreno M.P., Fonseca-Aizpuru E.M., Carrasco-Sánchez F.J., Rabadán-Pejenaute E., Rubio-Rivas M., Torres-Peña J.D., Gómez-Huelgas R., nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. Rev. Clin. Esp. (Barc). 2020; 220 (8): 480–494. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.07.003.
 4. Кебина А.Л., Сычева А.С., Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Погонин А.В., Куандыкова М.В., Астахова О.И., Астахова Т.В., Васильева М.А., Заиченко Д.М., Кадушкина Ю.А., Квашина В.М., Кириченко Ю.Н., Машарова А.А., Рамазанова Ю.И., Расько Д.В., Скрябин Е.О., Тамкаева М.К. Клинико-анатомический портрет больных с тяжелым течением инфекции COVID-19. Лечащий врач. 2020; 10: 15–19.
 5. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Смоленский А.З., Будник О.А., Шаламовский В.В., Стринович А.Л., Давидовская Е.И., Новская Г.К., Довнар И.В., Лантухова И.Г., Лобанова Н.Н., Богуш Л.С., Лантухов А.В., Тарасов О.В., Печинский Д.Г., Дубровский А.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с проявлением пневмонии: клинико-морфологические сопоставления. Здравоохранение (Минск). 2021; 8 (893): 5–13.
 6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic. Dis. 1987; 40 (5): 373–383.
 7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 05.05.2023).
 8. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J. Chronic. Dis. 1970; 23 (7): 455–468.
 9. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалёва Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. Судебная медицина. 2020; 6 (4): 10–23. DOI: <https://doi.org/10.19048/fm340>.

10. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
11. Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J. Community Health*. 2020; 45: 1270–1282. DOI: 10.1007/s10900-020-00920-x.
12. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375.
13. Charlson M.E., Carrozzino D., Gudi J., Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother. Psychosom*. 2022; 91 (1): 8–35. DOI: 10.1159/000521288. PMID: 34991091.
14. Cho S.I., Yoon S., Lee H.J. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *Sci. Rep*. 2021; 11 (1): 6375. DOI: 10.1038/s41598-021-85813-2.
15. Imam Z., Odish F., Gill I., O'Connor D., Armstrong J., Vanood A., Ibrionke O., Hanna A., Ranski A., Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J. Intern. Med*. 2020; 288 (4): 469–476. DOI: 10.1111/joim.13119.
16. Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27 (3): 4711. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4711.

Поступила в редакцию 11.07.2023; принята 07.08.2023.

Авторский коллектив

Серов Валерий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Valery_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

Ширяевская Диана Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: diana_serova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Ширяевский Олег Александрович – ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: OstopBobrow@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5395-7950>.

Образец цитирования

Серов В.А., Ширяевская Д.В., Гноевых В.В., Разин В.А., Ширяевский О.А. Коморбидность пациентов с коронавирусной инфекцией (по данным патологоанатомических исследований). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 4: 88–98. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-88-98.

COMORBIDITY OF PATIENTS WITH COVID-19 (PATHOLOGICAL STUDIES)

V.A. Serov, D.V. Shiryayevskaya, V.V. Gnoevykh, V.A. Razin, O.A. Shiryayevskiy

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Concomitant diseases increase the risk of hospitalization and poor prognosis in COVID-19 patients. However, in most studies devoted to prognostic value of comorbidity, only clinical manifestations were analyzed, which could lead to both under- and overdiagnosis of concomitant diseases and complications.

The purpose of the study is to clarify the structure and prevalence of somatic diseases in patients who died in hospital from COVID-19, as well as the correlation of comorbidity with the development of vascular complications.

Materials and Methods. A retrospective study examined the medical records of 322 patients (195 women and 127 men, mean age 71.5 ± 12.2) with confirmed fatal COVID-19 and a post-mortem examination. Charlson comorbidity index was used to assess comorbidity.

Results. A high incidence of cardiovascular pathology was revealed (96%). During hospitalization, 31 patients developed acute myocardial infarction, including 9 patients with reinfarction and 14 people with previous episodes of angina pectoris. In 10 patients without previous coronary heart disease, obliterating atherosclerosis of the coronary artery was detected. Twenty-three patients developed acute cerebrovascular accident; all of them suffered from arterial hypertension. Atrial fibrillation was observed in 9 patients. Pulmonary embolism was diagnosed in 139 patients, including 17 patients with phlebothrombosis in the lower extremities.

Conclusion. Severe fatal COVID-19 is more often observed in elderly people with a high comorbidity level, and the complications depend on the comorbidity profile.

Key words: coronavirus disease, comorbidity, prognostic value.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Serov V.A.

Literature search, participation in the research study, data processing:

Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Shiryayevskiy O.A.

Statistical data processing: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V.

Data analysis and interpretation:

Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Shiryayevskiy O.A., Gnoevykh V.V., Razin V.A.

Text writing and editing: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Shiryayevskiy O.A., Gnoevykh V.V., Razin V.A.

References

1. Gupta R., Hussain A., Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74: 864–870. DOI: 10.1038/s41430-020-0652-1.
2. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Ayrapetyan G.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaysberg A.R., Galyavich A.S., Gomonovala V.V., Grigor'eva N.Yu., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Mal'chikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protchenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Shchukarev D.A., Abdrakhmanova A.K., Avetisyan S.A., Avoyan O.G., Azaryan K.K., Aymakhanova G.T., Ayypova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Yu., Barysheva O.Yu., Batchaeva A.S., Bitieva A.M., Bikhteev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkovala O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel' V.V., Gorshenina E.I., Gostishchev R.V., Grigor'eva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobaev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybaeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Il'ina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S.,

- Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.Kh., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondryakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordyukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kryukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuz'mina T.Yu., Kuz'michev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kuranova I.M., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeeva N.A., Mazalov K.V., Mayseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Mel'nikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelyan Sh.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.V., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pakhomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokof'eva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Solov'eva D.V., Solov'eva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagaeva D.R., Titoykina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostyannetskaya N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil' T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgil'dyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Shcherbakov S.Yu., Yausheva E.A. *Mezhdunarodnyy registr «Analiz dinamiki komorbidnykh zabolevaniy u patsientov, perenesshikh infitsirovanie SARS-CoV-2» (AKTIV SARS-CoV-2): analiz prediktorov neblagopriyatnykh iskhodov ostroy stadii novoy koronavirusnoy infektsii* [International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): Analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (4): 4470. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470 (in Russian).
3. Casas-Rojo J.M., Anton-Santos J.M., Millan-Nunez-Cortes J., Lumbreras-Bermejo C., Ramos-Rincón J.M., Roy-Vallejo E., Artero-Mora A., Arnalich-Fernández F., García-Bruñén J.M., Vargas-Núñez J.A., Freire-Castro S.J., Manzano-Espinosa L., Perales-Fraile I., Crestelo-Viéitez A., Puchades-Gimeno F., Rodilla-Sala E., Solís-Marquín M.N., Bonet-Tur D., Fidalgo-Moreno M.P., Fonseca-Aizpuru E.M., Carrasco-Sánchez F.J., Rabadán-Pejenaute E., Rubio-Rivas M., Torres-Peña J.D., Gómez-Huelgas R., nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev. Clin. Esp. (Barc)*. 2020; 220 (8): 480–494. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.07.003.
 4. Kebina A.L., Sycheva A.S., Vertkin A.L., Zayrat'yants O.V., Pogonin A.V., Kuandykova M.V., Astakhova O.I., Astakhova T.V., Vasil'eva M.A., Zaichenko D.M., Kadushkina Yu.A., Kvashnina V.M., Kirichenko Yu.N., Masharova A.A., Ramazanov Yu.I., Ras'ko D.V., Skryabin E.O., Tamkaeva M.K. *Kliniko-anatomicheskiy portret bol'nykh s tyazhelym techeniem infektsii COVID-19* [Clinical and anatomical portrait of patients with severe COVID-19]. *Lechashchiy vrach*. 2020; 10: 15–19 (in Russian).
 5. Surkova L.K., Dyus'mikeeva M.I., Smolenskiy A.Z., Budnik O.A., Shalamovskiy V.V., Strinovich A.L., Davidovskaya E.I., Novskaya G.K., Dovnar I.V., Lantukhova I.G., Lobanova N.N., Bogush L.S., Lantukhov A.V., Tarasov O.V., Pechinskiy D.G., Dubrovskiy A.S. *Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19 s proyavleniem pnevmonii: kliniko-morfologicheskie sopostavleniya* [New coronavirus disease COVID-19 with the manifestation of pneumonia: Clinical and morphological comparisons]. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2021; 8 (893): 5–13 (in Russian).
 6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis*. 1987; 40 (5): 373–383.
 7. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)»* [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus disease (COVID-19).” Version 15 (February 22, 2022)]. Versiya 15 (22.02.2022)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/VMR_COVID-19_V15.pdf (accessed: May 05, 2023) (in Russian).
 8. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chronic. Dis*. 1970; 23 (7): 455–468.

9. Zayrat'yants O.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: opyt 2000 autopsiy [COVID-19 pathology: Experience of 2000 autopsies]. *Sudebnaya meditsina*. 2020; 6 (4): 10–23. DOI: <https://doi.org/10.19048/fm340> (in Russian).
10. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
11. Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J. Community Health*. 2020; 45: 1270–1282. DOI: 10.1007/s10900-020-00920-x.
12. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375.
13. Charlson M.E., Carrozzino D., Guidi J., Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother. Psychosom*. 2022; 91 (1): 8–35. DOI: 10.1159/000521288. PMID: 34991091.
14. Cho S.I., Yoon S., Lee H.J. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *Sci. Rep*. 2021; 11 (1): 6375. DOI: 10.1038/s41598-021-85813-2.
15. Imam Z., Odish F., Gill I., O'Connor D., Armstrong J., Vanood A., Ibironke O., Hanna A., Ranski A., Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J. Intern. Med*. 2020; 288 (4): 469–476. DOI: 10.1111/joim.13119.
16. Svarovskaya A.V., Shabel'skiy A.O., Levshin A.V. Indeks komorbidnosti Charlsona v prognozirovani letal'nykh iskhodov u patsientov s COVID-19 [Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2022; 27 (3): 4711. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4711 (in Russian).

Received July 11, 2023; accepted August 07, 2023.

Information about the authors

Serov Valeriy Anatol'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Valery_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

Shiryaevskaya Diana Valer'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: diana_serova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

Gnoevykh Valeriy Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Razin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, st. L. Tolstoy, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Shiryaevskiy Oleg Aleksandrovich, Teaching Assistant, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: OstapBobrow@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5395-7950>.

For citation

Serov V.A., Shiryaevskaya D.V., Gnoevykh V.V., Razin V.A., Shiryaevskiy O.A. Komorbidnost' patsientov s koronavirusnoy infektsiey (po dannym patologoanatomicheskikh issledovaniy) [Comorbidity of patients with COVID-19 (pathological studies)]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 4: 88–98. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-88-98 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-99-108

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАВМ И ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОМ АППАРАТЕ

И.М. Ефремов, В.И. Мидленко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия

Улучшение техники оперативного вмешательства и внедрение технологий малоинвазивного остеосинтеза благоприятно сказались на результатах лечения пациентов после травм и оперативных вмешательствах на опорно-двигательном аппарате. Однако проблема лечения инфекционных осложнений, особенно у пациентов старшей возрастной группы с высокой коморбидностью, не потеряла своей актуальности.

Цель исследования – изучить эффективность антибиотикотерапии у пациентов старшей возрастной группы после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате в условиях коморбидности.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное когортное исследование со сроком наблюдения 12 мес. Обследованы 53 пациента пожилого и старческого возраста (24 мужчины и 29 женщин, средний возраст – 69,1±7,3 года), находившихся на стационарном лечении. Оценивалась комбинированная конечная точка – результат лечения. У всех пациентов определялась коморбидность и длительность антибиотикотерапии. Для оценки риска осложнений лекарственной терапии использовалась шкала The GerontoNet ADR Risk Score.

Результаты. Индекс коморбидности у пациентов старшей возрастной группы составил 4 (3; 5) балла. Треть пациентов (19 чел.; 35,9 %) имели высокую коморбидность. Среднее количество антибактериальных препаратов составило 2 (1; 2) препарата с общей длительностью приема 8 (5; 21) дней. Длительность терапии менее 7 дней имела место у 24 (45,3 %) пациентов. У 13 (24,5 %) пациентов результат по шкале GerontoNet превышал 5 баллов. За период наблюдения положительный результат лечения был достигнут у 45 (84,9 %) пациентов. Значимой разницы в достижении положительных результатов в зависимости от длительности антибиотикотерапии выявлено не было ($p>0,05$).

Выводы. Длительная системная антибиотикотерапия у пациентов старшей возрастной группы после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате не приводит к лучшим результатам по сравнению с более короткими курсами, которые позволяют избежать нежелательных побочных эффектов и межлекарственного взаимодействия, учитывая высокую коморбидность данной группы пациентов.

Ключевые слова: травмы и оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, коморбидность.

Введение. Повсеместное использование антибиотикотерапии (АБТ) привело к росту резистентности к антибактериальным препаратам.

Улучшение техники оперативного вмешательства, внедрение технологий малоинвазивного остеосинтеза, усовершенствование имплантатов для остеосинтеза и инструментария для их установки, технологий их производства благоприятно сказались на результатах

хирургического лечения пациентов травматолого-ортопедического профиля [1].

Однако, несмотря на все многообразие достижений современной хирургии, проблема лечения пациентов с такими инфекционными осложнениями, как перипростетическая инфекция (ППИ) и хронический остеомиелит, не потеряла своей актуальности [1–3]. Инфекционные осложнения усугубляют течение патологического процесса и способствуют ухудше-

нию клинических результатов лечения пациентов данной категории [4].

Согласно зарубежным источникам частота развития ПИИ после металлоостеосинтеза (МОС) составляет 2–4 % [1], а перипротезной инфекции (ППИ) после артропластики крупных суставов – 1–2 % [2, 3].

По данным П.А. Середы и соавт., в России общая частота развития ППИ достигает 2,9 % (после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТБС)) – 1,7 %; после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) – 1,2 % [4].

В то же время, согласно исследованиям Т.А. Силантьевой и соавт., ППИ после ТЭТБС более чем в 40 % случаев сопровождается развитием хирургических осложнений той или иной степени тяжести [5].

Существуют различные варианты лечения пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией – как с сохранением имплантата, так и с его удалением и/или заменой [6, 7].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям основным методом лечения пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией является радикальная хирургическая санация очага инфекции с удалением всех нежизнеспособных тканей и инородных тел [8].

Однако до настоящего времени вопрос о длительности АБТ при имплант-ассоциированной инфекции полностью не разрешен и сохраняет свою актуальность, особенно у пациентов старшей возрастной группы, для которых характерны коморбидность и полипрагмазия.

Цель исследования. Изучить эффективность антибиотикотерапии у пациентов старшей возрастной группы после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате в условиях коморбидности.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки. Обследовались 53 пациента пожилого и старческого возраста: 24 (45,3 %) мужчины и 29 (54,7 %) женщин (средний возраст – $69,1 \pm 7,3$ года), находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Уль-

яновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова».

Критерии включения в исследование: возраст 60 лет и старше, наличие инфекционных осложнений после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате, подписанное информированное согласие пациента. Критерии исключения: декомпенсация соматической патологии, психические и выраженные когнитивные расстройства.

Срок наблюдения составил 12 мес. Оценивалась комбинированная конечная точка – результат лечения. Положительным считался результат, если в течение года после лечения у пациента не наблюдались клинические признаки обострения инфекционно-воспалительного процесса, а при рентгенографии (или, при необходимости, компьютерной томографии) не выявлялись признаки рецидива инфекционного процесса в области проведенного оперативного вмешательства.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Гемиартропластика во всех случаях выполнялась пациентам старческого возраста по поводу перелома шейки бедренной кости. ТЭТБС в 7 (13,2 %) случаях было проведено по поводу перелома шейки бедренной кости и в 5 (9,4 %) случаях – по поводу коксартроза. ТЭКС выполнялось при гонартрозе.

Открытый перелом оценивался согласно классификации Gustilo – Anderson (1984): I степень имели 4 (7,5 %) пациента; II степень – 1 (1,8 %) пациент; IIIВ степень – 4 (7,5 %) пациента. ПИИ в 5 (9,4 %) случаях развилась после накостного остеосинтеза, в 2 (3,8 %) случаях – после блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза, в 2 (3,8 %) случаях – после оперативного лечения на мягких тканях конечностей. Хронический остеомиелит конечностей в 8 (15,1 %) случаях развился после оперативного лечения ранее полученных травм, у 3 (5,7 %) пациентов являлся посттравматическим, у 3 (5,7 %) – обострением хронического гематогенного остеомиелита.

Таблица 1
Table 1**Клиническая характеристика пациентов старшей возрастной группы
после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате****Clinical characteristics of elderly patients after injuries and surgeries
on the musculoskeletal system**

Инфекционные осложнения Infectious complications	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Перипротезная инфекция после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава Periprosthetic infection after total hip replacement	12 (22,6)
Перипротезная инфекция после гемиаартропластики тазобедренного сустава Periprosthetic infection after hip hemiarthroplasty	3 (5,7)
Перипротезная инфекция после тотального эндопротезирования коленного сустава Periprosthetic infection after total knee replacement	6 (11,3)
Открытый инфицированный перелом Open infected fracture	9 (17)
Перипротезная инфекция после металлоостеосинтеза Periprosthetic infection after metal osteosynthesis	9 (17)
Хронический остеомиелит Chronic osteomyelitis	14 (26,4)

Коморбидность оценивалась с помощью модифицированного индекса коморбидности (ИК) Charlson [9, 10]. При $ИК \geq 5$ коморбидность расценивалась как высокая.

Кроме того, рассчитывался индекс полиморбидности (общее количество препаратов).

Оценивалась структура и длительность антибиотикотерапии (стационарный и амбулаторный период), общее количество препаратов, принимаемых пациентами. Для определения риска развития осложнений лекарственной терапии использовалась шкала The GerontoNet ADR Risk, в соответствии с которой риск считается высоким при количестве баллов более 5 [11].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением компьютерного пакета StatSoft Statistica v.10.0.1011.6 (StatSoft, Inc, США). Характер распределения данных оценивался с помощью W-критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's W test). При нормальном распределении данные в работе представ-

лены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, – как Me (IQR), где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль. Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения двух групп по качественному признаку применялся критерий Пирсона χ^2 (с поправкой на непрерывность по Yates), точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной ячейке 4-польной таблицы менее 5). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-лабораторными исследованиями было установлено, что у пациентов старших возрастных групп ИК составил 4 (3; 5) балла. Треть пациентов (19 чел.; 35,9 %) имели высокую коморбидность. Индекс полиморбидности составил 5 (3; 8). У половины

(25 чел.; 47,2 %) госпитализированных пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, 15 (28,3 %) чел. имели ишемическую болезнь сердца. У 27 (50,9 %) пациентов выявлена хроническая сердечная недостаточность, причиной которой являлась артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца. Фибрилляция предсердий диагностирована у 6 (11,3 %) пациентов, сахарный диабет 2-го типа – у 5 (9,4 %), хроническая обструктивная болезнь легких – у 4 (7,5 %) чел. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе выявлено у 2 (3,8 %) пациентов, инфаркт миокарда – у 3 (5,7 %), хроническая болезнь почек наблюдалась у каждого пятого пациента (10 чел.; 18,9 %).

Общее количество назначенных пациентам для лечения антибактериальных препаратов составило 2 (1; 2) с общей длительностью курса 8 (5; 21) сут. АБТ в стационаре продол-

жалась 8 (5; 13) дней. У 24 (45,3 %) пациентов длительность АБТ была меньше 7 дней.

Средний балл по шкале The GerontoNet ADR Risk Score (GerontoNet), использовавшейся для оценки риска развития осложнений лекарственной терапии, составил 3 (1; 4); у 13 (24,5 %) пациентов результат превышал 5 баллов, что является неблагоприятным прогностическим фактором. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста с высокой коморбидностью наблюдались более высокие показатели (4 (2; 4) балла), чем у пациентов с низкой коморбидностью (2 (1; 3) балла) ($p=0,001$).

За период наблюдения положительный результат лечения был достигнут у 45 (84,9 %) пациентов. При этом не выявлено статистически значимых различий в достижении положительных результатов у пациентов в зависимости от длительности АБТ (рис. 1).

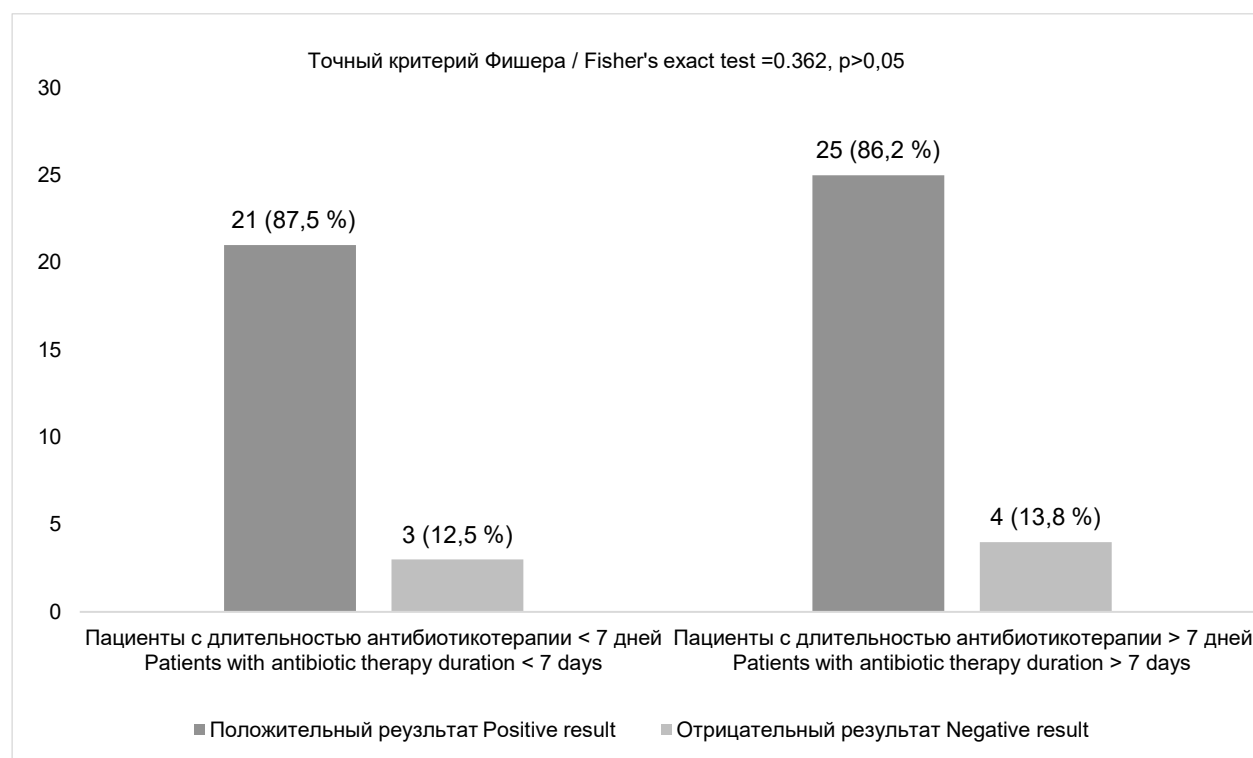


Рис. 1. Результаты лечения пациентов старших возрастных групп в зависимости от длительности антибиотикотерапии

Fig. 1. Results of elderly patient treatment based on the duration of antibiotic therapy

Обсуждение. Одним из спорных моментов лечения пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией является АБТ. Согласно современным данным при отсутствии противопоказаний АБТ при лечении имплант-ассоциированной инфекции для усиления антимикробного эффекта и подавления активности микробных биопленок и внутриклеточно расположенных возбудителей должна быть длительной, комбинированной и большедозной [12].

По результатам исследований, отраженным в материалах Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции, минимальный срок АБТ при лечении пациентов с ППИ должен составлять 6 нед. [7]. По мнению экспертов общества PRO-IMPLANT Foundation, наименьший срок АБТ при лечении пациентов с ППИ после тотальной артропластики крупных суставов составляет 12 нед. Данный срок не зависит от длительности интервала между этапами реимплантации. Кроме того, при проведении DAIR (Debridement, antibiotics and implant retention – санация, АБТ и удержание имплантата) после ТЭКС рекомендованный период АБТ достигает 24 нед. Аналогичные сроки АБТ указаны и для лечения пациентов с ППИ после МОС. Так, например, при лечении ППИ после МОС на фоне сращения перелома после санации и удаления имплантата (металлофиксатора) рекомендуется проведение АБТ в течение 6 нед. [13]. Похожие рекомендации, касающиеся АБТ при лечении пациентов с ППИ/ПИИ, дают эксперты Швейцарского общества ортопедии и Швейцарского общества инфекционных заболеваний [1].

Отечественные эксперты используют аналогичные сроки в протоколе лечения пациентов с ППИ после артропластики крупных суставов [14, 15].

В большинстве клинических случаев, представленных Д. Парвизи и соавт., применялась длительная комбинированная АБТ – от 6 нед. до нескольких месяцев [16].

Согласно данным L. Bernard et al., увеличение продолжительности курса АБТ при лечении пациентов с ППИ после ТЭТБС с 6 до 12 нед. приводит к снижению частоты рецидива ППИ с 18,1 % до 9,4 % [17].

В нашем исследовании у половины пациентов длительность системной АБТ была значительно меньше рекомендуемой экспертами, что, однако, не привело к негативным результатам.

При длительной АБТ возможно возникновение побочных действий и осложнений от лекарственных препаратов (антибиотиков). Описан клинический случай, когда при этапном оперативном лечении пациента с инфицированным ложным суставом большеберцовой кости с использованием методики Masquelet на фоне длительной АБТ появилась кожная сыпь и развилось острое повреждение почек, а после коррекции АБТ – нейтропения, которая потребовала немедленной отмены АБТ [16].

В нашем исследовании третья часть пациентов характеризовалась высокой коморбидностью, что сопровождалось высоким риском развития нежелательных побочных явлений.

Следует отметить, что в ряде случаев удлинению сроков АБТ способствует усложнение технологий лечения пациентов с хроническим остеомиелитом и имплант-ассоциированной инфекцией. А.В. Афанасьев и соавт. приводят пример многоэтапного оперативного лечения пациента с хроническим остеомиелитом костей голени на протяжении 2,5 года, при этом срок АБТ составил около 24 нед. Однако в работе нет данных о развитии побочных реакций и/или осложнений от такой пролонгированной АБТ [18]. Нами же получен положительный результат лечения у большинства (84,9 %) пациентов, при этом установлено отсутствие влияния продолжительности АБТ на достижение результата.

Согласно национальным клиническим рекомендациям «Программа СКАТ-2018» (Стратегия контроля антимикробной терапии) существует три пути введения антибиотиков (пероральный, внутримышечный и внутривенный), т.е. местная АБТ не должна применяться при лечении пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией [19]. Однако, по мнению зарубежных и отечественных экспертов, применение местной АБТ возможно, а в ряде случаев является золотым стандартом при лечении пациентов с ППИ/ПИИ, в т.ч.

с хроническим остеомиелитом, при использовании методики Masquelet [1, 6, 7, 12–14].

Таким образом, длительность антибиотикотерапии у пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией остается спорным и нерешенным вопросом. В отличие от зарубежных экспертов российские специалисты при благоприятном течении раневого процесса (в т.ч. при остеомиелите и ПИИ) рекомендуют проводить АБТ короткими курсами до достижения положительного клинического результата [20].

Кроме того, длительное проведение АБТ может иметь и негативные экономические последствия. Большие экономические затраты обусловлены не только длительным применением самих антибиотиков, но и экономическими потерями, связанными с лечением, диагностикой и профилактикой побочных действий (реакций) и осложнений от их приема. Необходимо отметить и юридические аспекты длительной АБТ, так как в настоящее время

ряд антибиотиков, рекомендуемых зарубежными экспертами для длительного перорального приема при лечении ППИ/ПИИ, не зарегистрированы в Российской Федерации.

Таким образом, вопрос выбора длительности АБТ и пути приема антибиотиков при лечении пациентов с инфекцией костей и суставов сохраняет свою актуальность.

Заключение. В результате исследования показано, что применение длительной системной АБТ у пациентов старших возрастных групп после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате не приводит к увеличению эффективности по сравнению с более короткими курсами терапии. Полученные результаты имеют большое практическое значение, поскольку применение коротких курсов АБТ позволяет избежать нежелательных побочных эффектов и межлекарственного взаимодействия, что особенно значимо для пациентов с высокой коморбидностью, свойственной старшим возрастным группам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Статистическая обработка данных: Ефремов И.М.

Анализ и интерпретация данных: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Написание и редактирование текста: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Литература

1. Григоричева Л.Г. Инфекции опорно-двигательного аппарата. Основные принципы, профилактика, диагностика и лечение. Бранаул; 2017. 250.
2. Джакофски Д.Дж., Хедли Э.К. Ревизионное эндопротезирование коленного сустава: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 320. ISBN 978-5-9704-3186-3.
3. Джакофски Д.Дж., Хедли Э.К. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 328. ISBN 978-5-9704-2966-2.
4. Середина А.П., Кочин А.А., Черный А.А. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. Травматология и ортопедия России. 2021; 27 (3): 84–93. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.
5. Силантьева Т.А., Ермаков А.М., Тряпичников А.С. Гистологическая оценка перипротезной инфекции с использованием шкалы HOES и анализа экспрессии CD15 на этапе ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2021; 27 (2): 84–98. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-84-98.
6. Schnettler R., Steinau H.U. Septic Bone and Joint Surgery. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2010. 328.
7. Тухолов Р.М., Божкова С.А., Шубняков И.И., ред. Материалы Второй Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции: пер. с англ. Санкт-Петербург: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2019. 314.

8. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018. 72.
9. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
10. Ефремова Е.В., Шутков А.М., Ефремов И.М., Мидленко В.И. Использование модифицированного индекса коморбидности Charlson для прогноза риска смерти у пациентов с хронической болезнью почек пожилого и старческого возраста. *Нефрология и диализ.* 2022; 24 (2): 349–356. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-349-356.
11. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Archives of internal medicine.* 2010; 170 (13): 1142–1148.
12. Клинические рекомендации. Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами. 2020. URL: https://storage.yandexcloud.net/ator/media/%D0%9A%D0%A0_%D0%98%D0%90%D0%98_%2006_07_2020%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf (дата обращения: 08.06.2023).
13. Карманный справочник диагностики и лечения перипротезной инфекции суставов (ПИС) (версия 8: ноябрь 2018). URL: www.pro-implant-foundation.org (дата обращения: 08.06.2023).
14. Артюх В.А., Божкова С.А. Лечение параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава: клинические рекомендации. URL: <https://mzur.ru/upload/Параэндопротезная%20инфекция%20ТБС.pdf> (дата обращения: 08.06.2023).
15. Тряпичников А.С., Ермаков А.М., Силантьева Т.А. Эффективность хирургической обработки с сохранением импланта при лечении ранней послеоперационной и острой гематогенной перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2021; 27 (2): 23–33. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-23-33.
16. Кюн Клаус-Дитер, ред. Перипротезная инфекция. Перспективы диагностики, особенности лечения, стратегии профилактики и их экономические издержки. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 328. ISBN 978-5-9704-2966-2.
17. Bernard L., Arvieux C., Brunschweiler B. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1991–2001. DOI: 10.1056/NEJMoa2020198.
18. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А. Результат этапного лечения хронического рецидивирующего остеомиелита голени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017; 176 (1): 93–96.
19. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: российские клинические рекомендации. Москва: Перо; 2018. 156.
20. Гельфанда Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. Москва; 2015. 111.

Поступила в редакцию 09.06.2023; принята 10.07.2023.

Авторский коллектив

Ефремов Иван Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: efremov-im@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4625-8424>.

Мидленко Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, директор Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

Образец цитирования

Ефремов И.М., Мидленко В.И. Спорные вопросы продолжительности антибиотикотерапии у пациентов после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 99–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-99-108.

CONTROVERSIAL ISSUES OF ANTIBIOTIC THERAPY DURATION IN PATIENTS AFTER INJURIES AND SURGERIES ON MUSCULOSKELETAL SYSTEM

I.M. Efremov, V.I. Midlenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Improvements in surgical techniques and the introduction of minimally invasive osteosynthesis technologies have had a beneficial effect on the patient treatment after injuries and surgeries on the musculoskeletal system. However, the problem of treating infectious complications, especially in elderly patients with high comorbidity, has not lost its relevance.

The purpose of the paper is to study the effectiveness of antibiotic therapy in elderly patients after injuries and surgeries on the musculoskeletal system in comorbidity.

Materials and methods. An open prospective cohort study was conducted with a 12-month follow-up period. We examined 53 elderly and senile patients (24 men and 29 women, average age 69.1±7.3) who were hospitalized. The combined endpoint of treatment outcome was assessed. Comorbidity and duration of antibiotic therapy were determined in all patients. The GerontoNet ADR Risk Score was used to assess the risk of drug therapy complications.

Results. The comorbidity index in elderly patients was 4 (3; 5) points. One third of patients (19 people; 35.9 %) had high comorbidity rates. The average number of antibacterial drugs was 2 (1; 2). Total course of administration was 8 (5; 21) days. Therapy duration less than 7 days was observed in 24 (45.3 %) patients. In 13 (24.5 %) patients, the result exceeded 5 points on the GerontoNet scale. During the observation period, a positive result was achieved in 45 (84.9 %) patients. There was no significant difference in achieving positive results based on the duration of antibiotic therapy ($p>0.05$).

Conclusion. The use of long-term systemic antibiotic therapy in elderly patients after injuries and surgeries on the musculoskeletal system does not lead to better results compared to shorter treatment modalities, which help us avoid unwanted side effects and drug interactions, given the high comorbidity of this group of patients.

Key words: injuries and surgeries on the musculoskeletal system, antibiotic therapy, antibiotic resistance, comorbidity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Efremov I.M., Midlenko V.I.

Literature search, participation in the research study, data processing: Efremov I.M., Midlenko V.I.

Statistical data processing: Efremov I.M.

Data analysis and interpretation: Efremov I.M., Midlenko V.I.

Text writing and editing: Efremov I.M., Midlenko V.I.

References

1. Grigorieva L.G. *Infektsii oporno-dvigatel'nogo apparata* [Infections of the musculoskeletal system]. Osnovnye printsipy, profilaktika, diagnostika i lechenie. Branau; 2017. 250 (in Russian).
2. Jacofsky D.J., Hedley A.K. *Revizionnoe endoprotezirovanie kolennogo sustava: rukovodstvo dlya vrachey* [Fundamentals of Revision Knee Arthroplasty: Diagnosis, Evaluation, and Treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 320. ISBN 978-5-9704-3186-3 (in Russian).

3. Jacofsky D.J., Hedley A.K. *Revizionnoe endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava: rukovodstvo dlya vrachey* [Fundamentals of revision hip arthroplasty: Diagnosis, evaluation, and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 328. ISBN 978-5-9704-2966-2 (in Russian).
4. Sereda A.P., Kochish A.A., Chernyy A.A. Epidemiologiya endoprotezirovaniya tazobedrennogo i kolen-nogo sustavov i periproteznoy infektsii v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiology of hip and knee arthro-plasty and periprosthetic joint infection in the Russian Federation]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2021; 27 (3): 84–93. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93 (in Russian).
5. Silant'eva T.A., Ermakov A.M., Tryapichnikov A.S. Gistologicheskaya otsenka periproteznoy infektsii s ispol'zovaniem shkaly HOES i analiza ekspressii CD15 na etape revizionnogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [Histological evaluation of periprosthetic infection using HOES and CD15 ex-pression Analysis in hip revision arthroplasty]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2021; 27 (2): 84–98. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-84-98 (in Russian).
6. Schnettler R., Steinau H.U. *Septic Bone and Joint Surgery*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2010. 328.
7. Tikhilov R.M., Bozhkova S.A., Shubnyakov I.I., red. *Materialy Vtoroy Mezhdunarodnoy soglasitel'noy konferentsii po skeletno-myshechnoy infektsii* [Proceedings of the Second International Joint Conferen- ce on Musculoskeletal Infection]: per. s angl. St. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2019. 314 (in Russian).
8. Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B. *Profilaktika infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva* [Prevention of surgical site infections]. Klinicheskie rekomendatsii. Nizhniy Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2018. 72 (in Russian).
9. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
10. Efremova E.V., Shutov A.M., Efremov I.M., Midlenko V.I. Ispol'zovanie modifitsirovannogo indeksa komorbidnosti Charlson dlya prognoza riska smerti u patsientov s khronicheskoy bolezn'yu pochek pozhi- logo i starcheskogo vozrasta [Using the modified Charlson comorbidity index to predict the risk of death in elderly and senile patients with chronic kidney disease]. *Nefrologiya i dializ*. 2022; 24 (2): 349–356. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-349-356 (in Russian).
11. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Archives of internal medicine*. 2010; 170 (13): 1142–1148.
12. *Klinicheskie rekomendatsii. Infektsiya, assotsiirovannaya s ortopedicheskimi implantatami*. 2020 [Clini- cal guidelines. Infection associated with orthopedic implants]. Available at: [https://storage.yandex- cloud.net/ator/media/%D0%9A%D0%A0_%D0%98%D0%90%D0%98_%2006_07_2020%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf](https://storage.yandex-cloud.net/ator/media/%D0%9A%D0%A0_%D0%98%D0%90%D0%98_%2006_07_2020%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf) (accessed: June 08, 2023) (in Russian).
13. *Karmannyi spravochnik diagnostiki i lecheniya periproteznoy infektsii sustavov (PIS) (versiya 8: noyabr' 2018)* [Pocket Guide to the Diagnosis and Treatment of Periprosthetic Joint Infection (PJI) (Version 8: November 2018)]. Available at: www.pro-implant-foundation.org (accessed: June 08, 2023).
14. Artyukh V.A., Bozhkova S.A. *Lechenie paraendoproteznoy infektsii tazobedrennogo sustava: kliniches- kie rekomendatsii* [Treatment of paraendoprosthetic infection of the hip joint: Clinical guidelines]. Avail- able at: <https://mzur.ru/upload/Paraendoproteznaya%20infektsiya%20TBS.pdf> (accessed: June 08, 2023) (in Russian).
15. Tryapichnikov A.S., Ermakov A.M., Silant'eva T.A. Effektivnost' khirurgicheskoy obrabotki s sokhra- neniem implanta pri lechenii ranney posleoperatsionnoy i ostroy gematogennoy periproteznoy infektsii tazobedrennogo sustava [Efficiency of surgical debridement and implant retaining in treatment of early postoperative and acute hematogenous periprosthetic infections of hip]. *Travmatologiya i ortopediya Ros- sii*. 2021; 27 (2): 23–33. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-23-33 (in Russian).
16. Kyun Klaus-Diter, red. *Periproteznaya infektsiya. Perspektivy diagnostiki, osobennosti lecheniya, strate- gii profilaktiki i ikh ekonomicheskie izderzhki* [Prospects for diagnosis, treatment modalities, prevention strategies and their economic costs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 328. ISBN 978-5-9704-2966-2 (in Russian).
17. Bernard L., Arvieux C., Brunschweiler B. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1991–2001. DOI: 10.1056/NEJMoa2020198.

18. Afanas'ev A.V., Bozhkova S.A., Artyukh V.A. Rezul'tat etapnogo lecheniya khronicheskogo retsidi-viruyushchego osteomielita goleni [Result of staged treatment of chronic recurrent lower leg osteomyelitis]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; 176 (1): 93–96 (in Russian).
19. Yakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V. *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi: rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [SCAT (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) for inpatient medical care: Russian clinical guidelines]. Moscow: Pero; 2018. 156 (in Russian).
20. Gel'fanda B.R. *Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkaney. Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii* [Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national guidelines]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow; 2015. 111 (in Russian).

Received June 09, 2023; accepted July 10, 2023.

Information about the authors

Efremov Ivan Mikhaylovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: efremov-im@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4625-8424>.

Midlenko Vladimir Il'ich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Director of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

For citation

Efremov I.M., Midlenko V.I. Spornye voprosy prodolzhitel'nosti antibiotikoterapii u patsientov posle travm i operativnykh vmeshatel'stv na oporno-dvigatel'nom apparate [Controversial issues of antibiotic therapy duration in patients after injuries and surgeries on the musculoskeletal system]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 4: 99–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-99-108 (in Russian).

УДК 616.381-72.1

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-109-119

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

Е.К. Салахов¹, А.П. Власов², О.Ю. Рубцов², А.А. Захаров²,
Р.Р. Казаков², М.Ю. Дормидонтов²

¹ ГАУЗ «Менделеевская ЦРБ», г. Менделеевск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Перитонит – наиболее грозное осложнение urgentных заболеваний живота, которое ассоциировано с высокими показателями летальности, достигающими 13 %.

Основным компонентом комплексного лечения перитонита является хирургическое вмешательство, в ряде случаев осуществляемое в несколько этапов, что позволяет провести полноценную санацию брюшной полости.

Выбор способа оперативного лечения (лапаротомия / лапароскопия) производится персонализированно с учетом ряда параметров: объективного статуса пациента, клинического течения заболевания, материально-технического оснащения лечебно-профилактического учреждения и профессиональных навыков хирурга.

Отмечено, что лапароскопические операции в лечении перитонита, в отличие от лапаротомических, являются более щадящими в отношении площади оперативного доступа, при их применении существенно уменьшается частота развития осложнений в послеоперационном периоде, в т.ч. раневых, а также послеоперационных грыж, укорачиваются сроки пребывания пациентов в стационаре, достигается лучший косметический эффект.

Однако целесообразность применения лапароскопических технологий у пациентов со сложными клиническими проявлениями острого перитонита остается весьма спорным вопросом.

Ключевые слова: перитонит, лапароскопия, брюшная полость, операция.

Введение. Лапароскопия получила широкое распространение в обычной хирургической практике в качестве диагностического и лечебного инструмента. Абдоминальные неотложные заболевания часто представляют собой диагностическую проблему для общего хирурга [1]. Правильный и своевременно выставленный диагноз, особенно в случаях развития перитонита, имеет решающее значение как для определения плана ведения пациента, так и для отдаленных последствий [2].

Результаты ряда клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что лапароскопические методы лечения вызывают меньшую воспалительную реакцию и сопровождаются меньшим повреждением тканей, способствуют лучшему восстановлению пациентов в послеоперационном периоде, обеспечивают лучший косметический эффект, сокращают сроки пребывания

пациентов в стационаре и улучшают качество их жизни [2]. Тем не менее возникает ряд клинических ситуаций, при которых использование лапароскопических вмешательств противопоказано или требуется интраоперационный переход с лапароскопии на лапаротомию.

Цель исследования. Проведение анализа литературных данных, посвященных лапароскопическим хирургическим вмешательствам в urgentной абдоминальной хирургии на примере острого перитонита.

Перитонит является одной из тяжелых urgentных абдоминальных патологий, развивающейся вследствие воспаления париетального и висцерального листков брюшины при нарушении герметичности пищеварительного тракта, гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и травматических повреждений живота.

Проблема перитонита привлекает внимание большого количества ученых и исследователей, так как это наиболее часто регистрируемое осложнение ряда заболеваний. В большинстве клинических случаев изучаемый патологический процесс имеет вторичную природу, являясь следствием острого деструктивного аппендицита (53,3 %), заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы (22,2 %), операционного вмешательства (послеоперационный перитонит, 13,2 %), перфорации язв желудка и некроза кишечника (11,3 %) [1].

В наиболее редких случаях при гематогенном или лимфогенном инфицировании серозных оболочек брюшной полости регистрируется первичный перитонит; в случаях посттравматического воздействия – вторичный [2].

Медико-социальная значимость данного заболевания обусловлена прежде всего тем фактом, что, несмотря на имеющийся арсенал подходов в комплексном лечении патологии, летальность от него сохраняется на достаточно высоком уровне, а при распространенной форме достигает 13 % [3].

В комплексном лечении перитонита основное место занимает хирургическое вмешательство, включающее несколько последовательных этапов: устранение источника перитонита; интраоперационную санацию и рациональное дренирование брюшной полости; зондирование кишечника, находящегося в состоянии пареза, применение всех средств ликвидации синдрома динамической кишечной недостаточности; выбор варианта завершения первичной операции и дальнейшей тактики ведения больного [4].

Выполнение срединной лапаротомии позволяет осуществить полноценную ревизию и санацию всех отделов брюшной полости [3]. При этом следует учитывать тот факт, что невозможность реализации классических принципов хирургического лечения во время первой операции подразумевает использование программированных релапаротомий или релапароскопий (как по требованию, так и плановых), а также классического перитонеального диализа [4].

До настоящего времени выбор метода оперативного вмешательства не является од-

нозначным и вызывает разногласия у исследователей вследствие наличия как достоинств, так и недостатков. Выполнение открытых вмешательств является очень травматичным. Большая площадь раневой поверхности усугубляет стрессовые нарушения, увеличивает количество потери белка и электролитов, подавляет механизмы иммунной защиты в послеоперационном периоде. Подобные нарушения, как правило, сопровождаются развитием ряда тяжёлых осложнений. Так, лапаротомия приводит к увеличению концентрации нейтрофилов, нейтрофильной эластазы, интерлейкинов-1 и 6, С-реактивного белка [5].

Некоторыми авторами отмечено, что выполнение открытой аппендэктомии в случае перитонита увеличивает частоту бактериемии, эндотоксемии и системного воспаления по сравнению с лапароскопической аппендэктомией, что приводит к снижению транзиторной иммунологической защиты в послеоперационном периоде [5].

Научно-технический прогресс в медицине сопровождается широким применением лапароскопических технологий в диагностическом и лечебном процессах. Их использование позволило существенно уменьшить количество напрасной лапаротомии [6–8].

На решение вопроса о переходе от лапароскопического доступа к лапаротомному могут повлиять интраоперационные факторы: спаечная болезнь брюшной полости; ретроцекальное расположение или наличие осложненного патологического очага при остром аппендиците. Показано, что переход к лапаротомии сопровождается более высокой частотой развития послеоперационных осложнений [9]. Однако такие ситуации, согласно данным литературы, с течением времени наблюдаются все реже. При анализе общенациональной стационарной выборки (1999–2008), включавшей 151 774 пациентов, коэффициент конверсии составил 7,9 % [9, 10]. В исследовании М. Monrabal Lezama et al. 98 % пациентов были успешно прооперированы с помощью лапароскопии (коэффициент конверсии – 2 %), что, по мнению ученых, также отражает совершенствование техник и знаний оперирующих врачей в области лапароскопической хирургии [10].

Преимущества лапароскопической техники (в т.ч. на этапном ведении пациентов с перитонитом) состоят в ее безопасности, минимальной травматичности, более низкой частоте интраабдоминальных и раневых осложнений. Кроме того, в начале XXI в. в многочисленных экспериментальных работах были получены неопровержимые доказательства положительного влияния углекислого газа, применяемого во время лапароскопических вмешательств, на локальные иммунные барьеры при перитоните в виде снижения уровня провоспалительных интерлейкинов, уменьшения риска генерализации инфекции и развития сепсиса [11]. Данный факт был подтвержден в ряде рандомизированных клинических исследований [12, 13]. В некоторых работах отмечено, что наложение пневмоперитонеума у пациентов с перитонитом повышает эффективность лечения и приводит к лучшим клиническим результатам, в т.ч. сокращению длительности операции, снижению интраоперационной кровопотери и показателей послеоперационной боли, а также уменьшению продолжительности пребывания пациентов в стационаре [14, 15].

Основными негативными сторонами лапароскопического вмешательства при перитоните, по мнению различных авторов, могут быть невозможность полноценной адекватной санации брюшной полости при её массивной бактериальной контаминации и множественных плотно фиксированных фибринозных наложениях на висцеральной брюшине, плохой обзор брюшной полости при наличии паралитической кишечной непроходимости, отсутствие возможности осуществить назоинтестинальную декомпрессию [15, 16]. Кроме того, рядом исследователей отмечено, что время проведения лапароскопического вмешательства является более длительным по сравнению с открытым [15–17].

В настоящее время разрабатываются технологии многократного применения такого рода малотравматичных вмешательств у одного пациента. Сформулированы основные показания и противопоказания к выполнению динамических лапароскопических вмешательств в послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми формами перитонита, нуждающихся в пролонгированной санации брюшной полости [4, 17–19] (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Сравнительная характеристика основных показаний и противопоказаний к проведению динамического лапароскопического вмешательства в послеоперационном периоде у пациентов с перитонитом

Comparative characteristics of the main indications and contraindications for dynamic laparoscopy in postoperative patients with peritonitis

Показатель Indication	Абсолютные противопоказания Absolute contraindications	Относительные противопоказания Relative contraindications
Давность распространенного перитонита более 12 ч Widespread peritonitis, >12 hours	Наличие обширных висцеральных и висцеропариетальных воспалительных сращений Extensive visceral and visceroparietal inflammatory adhesions	Наличие кишечных свищей и нагноение лапаротомной раны Intestinal fistulas and laparotomy wound abscess
Массивные наложения фибрина Massive fibrin deposition	Выраженная воспалительная реакция со стороны брюшины Severe inflammatory reaction of the peritoneum	-

Показатель Indication	Абсолютные противопоказания Absolute contraindications	Относительные противопоказания Relative contraindications
Фибринозно-гнойный или гнойный характер экссудата Fibrinous-purulent or purulent exudate	Трудноудаляемые наложения фибрина Hard-to-remove fibrin deposition	-
Наличие содержимого ободочной кишки в экссудате Colon contents in exudate	Интенсивная бактериальная контаминация перитонеального экссудата (более 106 микробных тел в 1 мл) Intense bacterial contamination of peritoneal exudate (>106 microbial bodies/ml)	-
Отсутствие возможности провести полноценную санацию брюшной полости в связи с крайне тяжелым состоянием пациента Inability to carry out full abdominal sanitation due to patient's grave condition	Отсутствие положительной динамики при проведении плановых сеансов лапароскопической санации Lack of positive dynamics during scheduled laparoscopy	-
Необходимость визуального динамического контроля ввиду высокого роста интраабдоминальных осложнений Need for visual dynamic monitoring due to increase in intra-abdominal complications	-	-

В целом корректный выбор тактики ведения пациентов (лапаротомический / лапароскопический) является сложным для большинства хирургов. Алгоритм лечения пациентов должен быть персонифицированным и учитывать ряд параметров, в т.ч. опыт уровня владения лапароскопической техникой, материально-техническое оснащение лечебного учреждения [14, 15].

Еще одной важной проблемой ведения пациентов с перитонитом является агрессивный хирургический подход, наблюдаемый в ряде клинических ситуаций (выполнение последовательных релапаротомий, как запланированных, так и по требованию). Данный подход обусловлен тем фактом, что некоторые пациенты склонны к развитию персистирующей интраабдоминальной инфекции независимо от первоначального устранения источника инфекции [20].

Зарубежными авторами была выделена группа пациентов (старше 70 лет, со вторичным перитонитом, распространяющимся на всю брюшную полость, с большей степенью физиологических нарушений: уровень сывороточного альбумина <30 г/л, предоперационная оценка по шкале APACHE II >20 и существующая органная недостаточность, оцениваемая по шкале Гориса), подверженных высокому риску развития персистирующей интраабдоминальной инфекции. Было показано, что у больных с абдоминальным сепсисом, обусловленным тяжелым перитонитом, повышается экспрессия молекул HLA-DR+ на иммунокомпетентных клетках, что в некоторой степени свидетельствует об усилении синтеза γ -интерферона. При этом отмечается резкое снижение содержания в крови ИЛ-2 – основного регулятора специфического иммунного ответа, что может иметь большое прогности-

ческое значение при восстановлении пациента в послеоперационном периоде [22].

Следует отметить, что ни в одном из множества исследований, направленных на определение предпочтительного метода ведения пациентов, не было установлено достоверных различий в показателях летальности. В связи с этим детальное изучение предоперационных и интраоперационных клинических факторов у пациентов с перитонитом позволит прогнозировать необходимость выполнения повторных лапаротомий [23, 24].

Одним из главных параметров эффективности выполнения релапаротомий является тяжесть клинического состояния пациента, определяющаяся развитием полиорганной недостаточности. Ведущую роль в развитии полиорганной недостаточности при перитоните играет энтеральный дистресс-синдром, основной причиной которого является парез кишечника с нарушением его моторной и эвакуаторной функций вследствие интоксикации, развития оксидативного стресса и активизации фосфолипаз [25–27].

В настоящее время биологическая негерметичность (бактериальная транслокация) признана ведущим звеном насыщения организма бактериями и эндотоксином – основными индукторами развития синдрома системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности (поражение органов детоксикации, дыхательной и сердечно-сосудистой систем). Характер и выраженность эндогенной интоксикации, развитие и прогрессирование синдрома полиорганной дисфункции непосредственно связаны с интенсивностью оксидативного стресса и активностью фосфолипаз [28].

Коррекция энтерального дистресс-синдрома является достаточно сложной и требует комплексного подхода (оксигенобаротерапия, энтеросорбция, антиоксидантная и антигипоксанта́ная терапия, системная детоксикация соответственно степеням тяжести) с учетом определенных временных интервалов [29].

Отечественными исследователями были изучены основные пути оптимизации раннего послеоперационного периода при открытых

вмешательствах в сравнении с лапароскопическими на основе изучения механизмов негативных проявлений хирургической агрессии. При исследовании 147 пациентов, перенесших острый аппендицит, осложненный перитонитом, было установлено, что включение препарата «Ремаксол» в состав комплексной терапии у пациентов с открытой лапаротомией за счет сравнительно быстрого восстановления функционального статуса кишечника и печени, уменьшения катаболических явлений позволяет снизить выраженность синдрома эндогенной интоксикации, что является основой существенного улучшения течения раннего послеоперационного периода, приближая его к таковому при использовании лапароскопической технологии [30].

Заключение. Перитонит – наиболее тяжелое, часто регистрируемое осложнение ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, в комплексном лечении которого первостепенная роль отводится хирургическому этапу. В последние годы хирурги в лечении перитонита все шире применяют малотравматичные технологии. Развитие и внедрение в клиническую практику лапароскопических методик позволяет уменьшить раневую инфекцию, минимизировать развитие осложнений, сократить сроки пребывания в стационаре и ускорить восстановление пациента в послеоперационном периоде.

Однако выбор хирургического способа лечения должен быть персонифицированным и учитывать ряд факторов: объективный статус пациента, выраженность патологического процесса, тяжесть клинического течения, материально-техническое оснащение лечебного учреждения, профессиональные навыки оперирующего хирурга.

С другой стороны, факт существенного улучшения результатов после использования лапароскопических операций позволяет выявить основные факторы, благотворно влияющие на течение раннего послеоперационного периода, что может явиться основанием для оптимизации результатов после проведения традиционных открытых хирургических вмешательств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Власов А.П., Салахов Е.К.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Салахов Е.К., Рубцов О.Ю., Захаров А.А., Казаков Р.Р., Дормидонтов М.Ю.

Написание и редактирование текста: Власов А.П., Салахов Е.К., Рубцов О.Ю.

Литература

1. *Стяжкина С.Н., Кельдибеков М.Ю., Яценко А.А.* Значение перитонита в современной ургентной хирургии. *Аллея науки.* 2019; 1 (4): 182–185.
2. *Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., Матюхин В.В., Карсанова З.О.* Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции. *Московский хирургический журнал.* 2015; 1 (41): 36–40.
3. *Салахов Е.К., Салахов К.К.* Возможности лапароскопических технологий в диагностике и лечении пациентов с распространённым перитонитом. *Казанский медицинский журнал.* 2016; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-laparoskopicheskikh-tehnologiy-v-diagnostike-i-lechenii-patsientov-s-rasprostranyonnym-peritonitom> (дата обращения: 15.12.2022).
4. *Малков И.С.* Методология и технология санационной лапароскопии. *Эндоскопическая хирургия.* 2001; 5: 34–38.
5. *Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А., Петухов В.А.* К вопросу о перитонеальной дисфункции при лапароскопической хирургии (сообщение 2). *Эндоскопическая хирургия.* 2019; 25 (2): 60–66.
6. *Сигуа Б.В., Земляной В.П., Петров С.В., Игнатенко В.А., Котков П.А.* Хирургические аспекты лечения пациентов с распространённым перитонитом. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2021; 10 (1): 58–65.
7. *Ивахов Г.Б., Сажин А.В., Ермаков И.В., Титкова С.М., Ануров М.В., Нечай Т.В.* Лапароскопическая хирургия распространённого аппендикулярного перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 5: 20–26.
8. *Галимов О.В., Ханов В.О., Минигалин Д.М., Галимов Д.О., Сафаргалина А.Г., Галиуллин Д.Ф.* Лапароскопические операции при остром аппендиците, осложнённом перитонитом. *Креативная хирургия и онкология.* 2023; 13 (1): 33–38.
9. *Schietroma M., Piccione F., Carlei F.* Peritonitis from Perforated Appendicitis: Stress Response after Laparoscopic or Open Treatment. *The American Surgeon.* 2012; 78 (5): 582–590. DOI: 10.1177/000313481207800541.
10. *Monrabal Lezama M., Casas M.A., Angeramo C.A.* Conversion from Laparoscopic to Open Appendectomy: Trends, Risk Factors and Outcomes. A 15-Year Single-Center Analysis of 2193 Adult Patients. *World J. Surg.* 2022; 46: 2642–2647. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06670-2>.
11. *Walędziak M., Lasek A., Wysocki M.* Risk factors for serious morbidity, prolonged length of stay and hospital readmission after laparoscopic appendectomy-results from Pol-LA (Polish Laparoscopic Appendectomy) multicenter large cohort study. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 14793.
12. *Worni M., Ostbye T., Gandhi M.* Laparoscopic appendectomy outcomes on the weekend and during the week are no different: a national study of 151,774 patients. *World J. Surg.* 2021; 36: 1527–1533. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1550-z>.
13. *Затевахин И.И., Сажин А.В., Кириенко А.И., Нечай Т.В., Тягунов А.Е., Титкова С.М., Ануров М.В., Федоров А.В., Ивахов Г.Б., Мельников-Макарчук К.Ю., Мареев П.В.* Диагностические и лечебные подходы при остром аппендиците в практике хирургов Российской Федерации. Результаты общероссийского опроса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 8: 5–16.
14. *Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Гасанов М.М., Ермаков И.В.* Распространённый аппендикулярный перитонит: лапароскопия или лапаротомия? *Анналы хирургии.* 2019; 24 (4): 237–244.
15. *Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Титкова С.М., Ермаков И.В., Нечай Т.В., Мосин С.В.* Выбор лапароскопического доступа и результаты лечения распространённого аппендикулярного перитонита. *Эндоскопическая хирургия.* 2020; 26 (2): 5–12.

16. Harvitkar R.U., Gattupalli G.B., Najmu S., Joshi A. Emergency Laparoscopic Management of Perforative Peritonitis: A Retrospective Study. *Cureus*. 2021; 13 (12): e20121. DOI: 10.7759/cureus.20121. PMID: 34873564; PMCID: PMC8640191.
17. Малков И.С. Избранные разделы неотложной абдоминальной хирургии: моногр. Казань; 2014. 405.
18. Салахов Е.К., Власов А.П., Шейранов Н.С., Глухова И.В., Худайберенова Г.Д. Функциональное состояние сердечной и дыхательной систем при различных способах санации брюшной полости. *Хирургическая практика*. 2019; 1: 18–22. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.1.18-22>.
19. Вачев А.Н., Корытцев В.К., Щербатенко В.Ю., Скупченко С.С., Краснослободцев А.М. Показания к программным санационным релапаротомиям при распространенном перитоните. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2019; 178 (5): 89–94.
20. Cui N., Liu J., Tan H. Comparison of laparoscopic surgery versus traditional laparotomy for the treatment of emergency patients. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48 (3). DOI: 10.1177/0300060519889191.
21. Dunne N., Booth M.I., Dehn T.C. Establishing pneumoperitoneum: Verres or Hasson? The debate continues. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2011; 93 (1): 22–24.
22. Gauzit R., Péan Y., Barth X. Epidemiology, management and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *J. Surg. Infect.* 2009; 2: 119–127.
23. Takami T., Yamaguchi T., Yoshitake H. A clinical comparison of laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of complicated appendicitis: historical cohort study. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2020; 46: 847–851. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01086-5>.
24. Корымасов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В. Алгоритм диагностики и лечения синдрома энтеральной недостаточности при перитоните. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021; 180 (2): 28–36. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-28-36.
25. Сараев А.Р. Оценка тяжести состояния в прогнозировании исхода распространенного перитонита. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2022; 1: 67–72.
26. Büchler M.W., Strobel O., Werner J. Surgical therapy of peritonitis. *Chirurg*. 2011; 82 (3): 242–248. DOI: 10.1007/s00104-010-2015-2.
27. Власов А.П., Трофимов В.А., Григорьева Т.И., Шибитов В.А., Власов П.А. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016; 11: 48–53. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161148-53>.
28. Власов А.П., Салахов Е.К., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А., Вилков А.В., Ситдилов И.И., Левкин К.И. Пути коррекции энтерального дистресс-синдрома при распространенном перитоните. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022; 2: 50–56. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202202150>.
29. Топчиев М.А., Паришин Д.С., Мисриханов М.К., Бруснев Л.А., Чотчаев М.К. Клинико-экспериментальное обоснование применения бактериофагов и оксигенированного препарата при распространенном перитоните, осложненном энтеральной недостаточностью. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17 (3): 260–264.
30. Власов А.П., Салахов Е.К., Маркин О.В., Власова Т.И., Хачатуров М.Ю., Романов Д.А., Ситдилов И.И. Возможные пути приближения результативности открытых абдоминальных вмешательств к лапароскопическим. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022; 6: 80–87. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202206180>.

Поступила в редакцию 10.02.2023; принята 04.08.2023.

Авторский коллектив

Салахов Ерикен Калымгиреевич – кандидат медицинских наук, ГАУЗ «Менделеевская ЦРБ». 423650, Россия, г. Менделеевск, ул. Северная, 7; e-mail: eriken@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2119-8020>.

Власов Алексей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

Рубцов Олег Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: rubsov-61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8399-2938>.

Захаров Антон Анатольевич – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-0558>.

Казаков Руслан Рафаэльевич – соискатель кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0875-5008>.

Дормидонтов Михаил Юрьевич – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5437-2622>.

Образец цитирования

Салахов Е.К., Власов А.П., Рубцов О.Ю., Захаров А.А., Казаков Р.Р., Дормидонтов М.Ю. Лапароскопические вмешательства при остром перитоните. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 109–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-109-119.

LAPAROSCOPY FOR ACUTE PERITONITIS

E.K. Salakhov¹, A.P. Vlasov², O.Yu. Rubtsov², A.A. Zakharov²,
R.R. Kazakov², M.Yu. Dormidontov²

¹ Mendelevsk Central District Hospital, Mendelevsk, Russia;

² National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia

Peritonitis is the most serious complication of urgent abdominal diseases, associated with high mortality rates (up to 13 %).

The main component for complex peritonitis treatment is surgery. In some cases, it is carried out in several stages, that contributes to complete abdominal cavity sanitation.

The choice of surgical treatment (laparotomy / laparoscopy) is made individually, taking into account a number of parameters: the objective patient status, the clinical course of the disease, the material and technical equipment of the medical institution and the professional surgical skills.

It has been noted that laparoscopy for peritonitis, in contrast to laparotomy, is more sparing in terms of surgical access. Laparoscopy and laparotomy significantly reduce complications in the postoperative period, including wound complications and postoperative hernias. As a result, inpatient treatment decreases, and a better cosmetic effect is achieved.

However, the advisability of laparoscopy for patients with complex clinical manifestations of acute peritonitis remains a highly controversial issue.

Key words: peritonitis, laparoscopy, abdominal cavity, surgery.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Vlasov A.P., Salakhov E.K.

Literature search, participation in the research study, data processing: Salakhov E.K., Rubtsov O.Yu., Zakharov A.A., Kazakov R.R., Dormidontov M.Yu.

Text writing and editing: Vlasov A.P., Salakhov E.K., Rubtsov O.Yu.

References

1. Styazhkina S.N., Kel'dibekov M.Yu., Yatsenko A.A. Znachenie peritonita v sovremennoy urgentnoy khirurgii [Significance of peritonitis for modern urgent surgery]. *Alleya nauki*. 2019; 1 (4): 182–185 (in Russian).
2. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V., Matyukhin V.V., Karsanova Z.O. Differentsirovannyi vybor takticheskikh resheniy pri generalizovannoy vnutribryushnoy infektsii [Differentiated choice of treatment modalities for generalized intra-abdominal infection]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2015; 1 (41): 36–40 (in Russian).
3. Salakhov E.K., Salakhov K.K. Vozmozhnosti laparoskopicheskikh tekhnologiy v diagnostike i lechenii patsientov s rasprostranennym peritonitom [Possibilities of laparoscopy for diagnosis and treatment of patients with widespread peritonitis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-laparoskopicheskikh-tehnologiy-v-diagnostike-i-lechenii-patsientov-s-rasprostranennym-peritonitom> (accessed: December 15, 2022) (in Russian).
4. Malkov I.S. Metodologiya i tekhnologiya sanatsionnoy laparoskopii [Methodology and technology of sanitation laparoscopy]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2001; 5: 34–38 (in Russian).
5. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Stradymov E.A., Petukhov V.A. K voprosu o peritoneal'noy disfunktsii pri laparoskopicheskoy khirurgii (soobshchenie 2) [Peritoneal dysfunction during laparoscopy (Part 2)]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2019; 25 (2): 60–66 (in Russian).
6. Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Petrov S.V., Ignatenko V.A., Kotkov P.A. Khirurgicheskie aspekty lecheniya patsientov s rasprostranennym peritonitom [Surgical aspects of treating patients with widespread peritonitis]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2021; 10 (1): 58–65 (in Russian).
7. Ivakhov G.B., Sazhin A.V., Ermakov I.V., Titkova S.M., Anurov M.V., Nechay T.V. Laparoskopicheskaya khirurgiya rasprostranennogo appendikulyarnogo peritonita [Laparoscopic surgery for widespread appendiceal peritonitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 5: 20–26 (in Russian).
8. Galimov O.V., Khanov V.O., Minigalin D.M., Galimov D.O., Safargalina A.G., Galiullin D.F. Laparoskopicheskie operatsii pri ostrom appenditsite, oslozhnennom peritonitom [Laparoscopy for acute appendicitis complicated by peritonitis]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2023; 13 (1): 33–38 (in Russian).
9. Schietroma M., Piccione F., Carlei F. Peritonitis from Perforated Appendicitis: Stress Response after Laparoscopic or Open Treatment. *The American Surgeon*. 2012; 78 (5): 582–590. DOI: 10.1177/000313481207800541.
10. Monrabal Lezama M., Casas M.A., Angeramo C.A. Conversion from Laparoscopic to Open Appendectomy: Trends, Risk Factors and Outcomes. A 15-Year Single-Center Analysis of 2193 Adult Patients. *World J. Surg.* 2022; 46: 2642–2647. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06670-2>.
11. Walędziak M., Lasek A., Wysocki M. Risk factors for serious morbidity, prolonged length of stay and hospital readmission after laparoscopic appendectomy-results from Pol-LA (Polish Laparoscopic Appendectomy) multicenter large cohort study. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 14793.
12. Worni M., Ostbye T., Gandhi M. Laparoscopic appendectomy outcomes on the weekend and during the week are no different: a national study of 151,774 patients. *World J. Surg.* 2021; 36: 1527–1533. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1550-z>.
13. Zatevakhin I.I., Sazhin A.V., Kirienko A.I., Nechay T.V., Tyagunov A.E., Titkova S.M., Anurov M.V., Fedorov A.V., Ivakhov G.B., Mel'nikov-Makarchuk K.Yu., Mareev P.V. Diagnosticheskie i lechebnye podkhody pri ostrom appenditsite v praktike khirurgov Rossiyskoy Federatsii [Diagnostic and treatment approaches for acute appendicitis in the Russian Federation]. *Rezultaty obshcherossiyskogo oprosa. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 8: 5–16 (in Russian).
14. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Gasanov M.M., Ermakov I.V. Rasprostranennyy appendikulyarnyy peritonit: laparoskopiya ili laparotomiya? [Extensive appendicular peritonitis: Laparoscopy or laparotomy?]. *Analiz khirurgii*. 2019; 24 (4): 237–244 (in Russian).
15. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Titkova S.M., Ermakov I.V., Nechay T.V., Mosin S.V. Vybor laparoskopicheskogo dostupa i rezul'taty lecheniya rasprostranennogo appendikulyarnogo peritonita [Choice of laparoscopic approach and treatment results for diffuse appendicular peritonitis]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2020; 26 (2): 5–12 (in Russian).
16. Harvitkar R.U., Gattupalli G.B., Najmu S., Joshi A. Emergency Laparoscopic Management of Perforative Peritonitis: A Retrospective Study. *Cureus*. 2021; 13 (12): e20121. DOI: 10.7759/cureus.20121. PMID: 34873564; PMCID: PMC8640191.

17. Malkov I.S. *Izbrannye razdely neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii: monogr* [Selected texts on emergency abdominal surgery: Monograph]. Kazan'; 2014. 405 (in Russian).
18. Salakhov E.K., Vlasov A.P., Sheyranov N.S., Glukhova I.V., Khudayberanova G.D. Funktsional'noe sostoyanie serdechnoy i dykhatel'noy sistem pri razlichnykh sposobakh sanatsii bryushnoy polosti [Functional state of the cardiac and respiratory systems in different debridement methods of abdominal cavity]. *Khirurgicheskaya praktika*. 2019; 1: 18–22. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.1.18-22> (in Russian).
19. Vachev A.N., Koryttsev V.K., Shcherbatenko V.Yu., Skupchenko S.S., Krasnoslobodtsev A.M. Pokazaniya k programmirovannym sanatsionnym relaparotomiyam pri rasprostranennom peritonite [Indications for programmed remedial relaparotomies in diffuse peritonitis]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2019; 178 (5): 89–94 (in Russian).
20. Cui N., Liu J., Tan H. Comparison of laparoscopic surgery versus traditional laparotomy for the treatment of emergency patients. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48 (3). DOI: 10.1177/0300060519889191.
21. Dunne N., Booth M.I., Dehn T.C. Establishing pneumoperitoneum: Verres or Hasson? The debate continues. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2011; 93 (1): 22–24.
22. Gauzit R., Péan Y., Barth X. Epidemiology, management and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *J. Surg. Infect.* 2009; 2: 119–127.
23. Takami T., Yamaguchi T., Yoshitake H. A clinical comparison of laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of complicated appendicitis: historical cohort study. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2020; 46: 847–851. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01086-5>.
24. Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V. Algoritm diagnostiki i lecheniya sindroma enteral'noy nedostatochnosti pri peritonite [Algorithm of the diagnosis and treatment of enteral insufficiency syndrome in peritonitis]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2021; 180 (2): 28–36. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-28-36 (in Russian).
25. Saraev A.R. Otsenka tyazhesti sostoyaniya v prognozirovanii iskhoda rasprostranennogo peritonita [Evaluation of the severity of the condition in predicting the outcome of generalized peritonitis]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2022; 1: 67–72 (in Russian).
26. Büchler M.W., Strobel O., Werner J. Surgical therapy of peritonitis. *Chirurg*. 2011; 82 (3): 242–248. DOI: 10.1007/s00104-010-2015-2.
27. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Grigor'eva T.I., Shibitov V.A., Vlasov P.A. Enteral'nyy distress-sindrom v khirurgii: ponyatie, patogeneza, diagnostika [Enteral distress syndrome in surgery: Concept, pathogenesis, and diagnosis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016; 11: 48–53. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161148-53> (in Russian).
28. Vlasov A.P., Salakhov E.K., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Vilkov A.V., Sitdikov I.I., Levkin K.I. Puti korrektsii enteral'nogo distress-sindroma pri rasprostranennom peritonite [Variants of enteral distress syndrome correction with peritonitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022; 2: 50–56. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202202150> (in Russian).
29. Topchiev M.A., Parshin D.S., Misrikhanov M.K., Brusnev L.A., Chotchaev M.K. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya bakteriofagov i oksigenirovannogo preparata pri rasprostranennom peritonite, oslozhnennom enteral'noy nedostatochnost'yu [Clinical and experimental substantiation of bacteriophages and an oxygenated drug for widespread peritonitis complicated by enteral insufficiency]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022; 17 (3): 260–264 (in Russian).
30. Vlasov A.P., Salakhov E.K., Markin O.V., Vlasova T.I., Khachaturov M.Yu., Romanov D.A., Sitdikov I.I. Vozmozhnye puti priblizheniya rezul'tativnosti otkrytykh abdominal'nykh vmeshatel'stv k laparoskopicheskim [Possible ways to approach the effectiveness of open abdominal interventions closer to laparoscopic ones]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022; 6: 80–87. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202206180> (in Russian).

Received February 10, 2023; accepted August 04, 2023.

Information about the authors

Salakhov Eriken Kalymgireevich, Candidate of Sciences (Medicine), Mendelev Central District Hospital. 423650, Russia, Mendelevsk, Severnaya St., 7; e-mail: eriken@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2119-8020>.

Vlasov Aleksey Petrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Faculty Surgery, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

Rubtsov Oleg Yur'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Surgery, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: rubsov-61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8399-2938>.

Zakharov Anton Anatol'evich, Postgraduate Student, Chair of Faculty Surgery, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-0558>.

Kazakov Ruslan Rafael'evich, Postgraduate Degree Seeker, Chair of Faculty Surgery, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0875-5008>.

Dormidontov Mikhail Yur'evich, Postgraduate Student, Chair of Faculty Surgery, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5437-2622>.

For citation

Salakhov E.K., Vlasov A.P., Rubtsov O.Yu., Zakharov A.A., Kazakov R.R., Dormidontov M.Yu. Laparoskopicheskie vmeshatel'stva pri ostrom peritonite [Laparoscopy for acute peritonitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 4: 109–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-109-119 (in Russian).

УДК 616.36-002.2

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-120-125

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Я.Е. Саранская, Л.М. Киселева

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия

Репликация вируса гепатита С возможна не только в органе-мишени – клетках печени, но и в эндотелии сосудов, мононуклеарных клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, костном мозге, миокарде, коже и эндокринных железах, что объясняет клиническое разнообразие течения болезни и наличие внепеченочных проявлений у пациентов с хронической HCV-инфекцией. Частота встречаемости внепеченочных проявлений составляет от 50 % до 74 %. Одним из часто встречающихся органов-мишеней для внепеченочных проявлений хронического гепатита С являются почки, с клинической картины поражения которых возможно дебютирование хронической HCV-инфекции. Поражение почек может возникнуть как в результате влияния вируса гепатита С на почечный эпителий, так и в процессе развития криоглобулинемии.

Цель нашей публикации – повышение настороженности врачей, к которым первично может обратиться пациент, в отношении проблемы хронического гепатита С, его атипичного течения, дебюта внепеченочных проявлений. Правильная и своевременная постановка диагноза и назначение этиотропной терапии приведет к улучшению клинического статуса пациента. Лечение хронической HCV-инфекции является мультисистемной проблемой, с которой может столкнуться врач любой специальности. Этиотропная терапия хронического гепатита С приводит не только к элиминации вируса, но и к купированию внепеченочных проявлений. Комбинированная терапия препаратами прямого противовирусного действия (глекапревир + пибрентасвир) доказала свою эффективность у пациентов с внепеченочными проявлениями. Достижение устойчивого вирусологического ответа позволяет не только приостановить дегенеративные изменения в печени, но и уменьшить клинические симптомы внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, снизить процент инвалидизации трудоспособного населения, повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, внепеченочные проявления, глекапревир + пибрентасвир.

Наличие внепеченочных проявлений у пациентов с хронической HCV-инфекцией объясняется тем, что вирус гепатита С может реплицироваться не только в клетках печени, но и в эндотелии сосудов, мононуклеарных клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, костном мозге, миокарде, коже и эндокринных железах [1, 2]. Частота встречаемости внепеченочных проявлений составляет от 50 % до 74 % [3, 4].

Одним из часто встречающихся органов-мишеней для внепеченочных проявлений хронического гепатита С являются почки, от степени поражения которых зависит прогноз состояния пациента [5, 6]. Дебютирование хронической HCV-инфекции также возможно с клинической картины поражения почек [6]. Нарушение функции данного органа-мишени

в первую очередь связано с развитием криоглобулинемии, возможным повреждением почечного эпителия вирусом гепатита С, из-за чего развиваются такие заболевания, как узелковый периартериит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, мембранозная гломерулопатия [6–8].

Назначение терапии препаратами прямого противовирусного действия приводит не только к элиминации вируса гепатита С, но и к купированию внепеченочных проявлений. Имеются публикации, доказывающие высокую эффективность противовирусной терапии у пациентов с поражением почек [9–11].

Цель работы. Повысить настороженность врачей, к которым первично может обратиться пациент за медицинской помощью,

в отношении проблемы хронического гепатита С, его атипичного течения, дебюта внепеченочных проявлений.

Правильная и своевременная постановка диагноза и назначение этиотропной терапии приведут к улучшению клинического статуса пациента. Лечение хронической HCV-инфекции – это мультисистемная проблема, с которой может столкнуться врач любой специальности.

Клинический случай. Под наблюдением находился пациент М., 53 года, проходивший курс противовирусной терапии хронического гепатита С препаратом прямого противовирусного действия «Мавирет» (глекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг) за счет средств ОМС на базе дневного стационара ООО «МЦ Академия» со 2 апреля по 27 мая 2021 г.

По данным анамнеза, антитела к HCV-инфекции выявлены в декабре 2020 г. во время экстренной госпитализации в нефрологическое отделение по поводу дебюта нефротического синдрома, проявившегося анасаркой, асцитом, гидротораксом. У пациента имело место оперативное вмешательство в 2019 г. – установка штифтов в правую ногу в связи с переломом конечности и наличием кофакторов риска: систематического употребления алкоголя, многолетнего курения. В условиях нефрологического отделения выставлен диагноз «Нефротический синдром неуточненного генеза, активная фаза с нарушением функции почек. Осложнения – ХБП 3А стадии (СКФ СКД-ЕРІ 52 мл/мин). Анасарка. Двусторонний малый гидроторакс. Асцит. Артериальная гипертензия I степени, I стадии, риск 3. Дислипиде-

мемия. Дисэлектролитемия. Вторичная гиперурикемия. ХОБЛ, смешанный тип, обострение. Пневмофиброз S6 левого легкого, ДН I степени. Анемия легкой степени тяжести».

При лабораторных и инструментальных исследованиях выявлен 2-й генотип вируса гепатита С с умеренным уровнем вирусной нагрузки 10^6 МЕ/мл, минимальной степенью биохимической активности и стадией фиброза печени F3 по шкале METAVIR – 11,5 кПа. Диагностирована панцитопения (гемоглобин – 111 г/л, эритроциты – $3,37 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $3,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 172×10^9 /л, СОЭ – 58 мм/ч, альбумин 16,8 г/л). С учетом продвинутой стадии фиброза печени выдвинуто предположение о наличии у пациента внепеченочного проявления хронического гепатита С – HCV-ассоциированного гломерулонефрита. До старта противовирусной терапии пациент отмечал быстрое нарастание отеков и необходимость госпитализации в стационар ежемесячно.

В связи с тяжестью состояния пациента выбрана максимально короткая схема противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С препаратом «Мавирет» (глекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг) курсом 8 нед. На фоне ПВТ у пациента наблюдалась положительная динамика – уменьшение скорости нарастания отеков (отсутствие асцита и гидроторакса с сохранением отеков на нижних конечностях), что доказывает предположение о возможности нефротического синдрома как внепеченочного проявления. Во время противовирусной терапии явных электролитных изменений не выявлено (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Динамика лабораторных показателей пациента М.

Dynamic changes in patient M laboratory parameters

Параметр Parameter	10-й день терапии Therapy, Day 10	24-й день терапии Therapy, Day 24	38-й день терапии Therapy, Day 38	54-й день терапии Therapy, Day 54
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /l	4,2	4,7	5,2	4,9
Эритроциты, $\times 10^{12}$ Erythrocytes, $\times 10^{12}$	3,63	4,3	4,66	4,6

Параметр Parameter	10-й день терапии Therapy, Day 10	24-й день терапии Therapy, Day 24	38-й день терапии Therapy, Day 38	54-й день терапии Therapy, Day 54
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	118	124	143	132
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /l	189	197	203	199
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	88	106	117	49
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μ mol/l	5,7	5,7	5	5,8
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, μ mol/l	0,6	0,7	0,7	1,1
АЛТ, ед./л ALT, units/l	69,2	46,6	29,2	18,9
АСТ, ед./л AST, units/l	76,7	56,1	37,2	27,1
ГГТП, ед./л GGTP, units/l	60	46	22	13
ЩФ, ед./л ALP, u/l	80	110	108	115
Альбумин, г/л Albumin, g/l	47	18,7	20,9	25,8
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μ mol/l	139	119	163	125
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	12	9,7	9,0	8,7
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	13,62	-	-	16,83
Протромбин по Квику, % Quick Prothrombin, %	87,5	115	97,5	80,6
МНО INR	1,05	0,94	0,92	1,1
Протромбиновое отношение Prothrombin ratio	1,05	0,94	0,92	1,09
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	5,01	-	4,88	
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	141,9	-	139,5	
Хлориды, ммоль/л Chloride, mmol/l	104,1	-	101,7	

Мазок из носоглотки методом ПЦР на COVID-19 (SARS-CoV-2) от 01 и 28 апреля отрицательный. По окончании курса ПВТ был достигнут непосредственный биохимический и вирусологический ответ, отсутствовало на-

растание отеков, самочувствие пациента сохранялось удовлетворительным. Через 24 нед. получен устойчивый вирусологический ответ, клинически значимых отеков, приводящих к частым госпитализациям, не наблюдалось.

Заключение. Хроническая HCV-инфекция может дебютировать с системных воспалительных проявлений с поражением почек – нефротического синдрома. В случае идиопатического поражения почек необходимо исключать хроническую гепатотропную инфекцию.

Элиминация вируса позволяет не только приостановить дегенеративные изменения в печени, но и снизить выраженность внепече-

ночных проявлений вирусного гепатита С, уменьшить процент инвалидизации трудоспособного населения, повысить качество жизни пациентов. Доказана эффективность и безопасность препарата прямого противовирусного действия «Мавирет» (глекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг) у пациентов с коморбидной патологией и внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саранская Я.Е., Киселева Л.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Саранская Я.Е.

Анализ и интерпретация данных: Саранская Я.Е., Киселева Л.М.

Написание и редактирование текста: Саранская Я.Е., Киселева Л.М.

Литература

1. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с развитием системного криоглобулинемического васкулита, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154 (6): 164–169.
2. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. 2005; XV (2): 73–79.
3. Цветков В.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Медицинский совет. 2019; 21: 248–253. DOI: 10.21518/2079-701X2019-21-248-253.
4. Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А., Уралов О. Современные аспекты диагностики внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С. Вопросы науки и образования. 2020; 22 (105): 36–43.
5. Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю. Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254.
6. Леонов Д.А., Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. Нефрология. 2019; 23 (4): 36–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46.
7. Kupin W.L. Viral-Associated G.N: Hepatitis C and HIV. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 12 (8): 1337–1342.
8. Medvedev R., Ploen D., Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 901.
9. Дунаева Н.В., Колпащикова Е.Ю., Романова С.Ю. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита С, осложненного развитием смешанной криоглобулинемии. Журнал инфектологии. 2018; 10 (4): 53–63.
10. Santoriello D., Pullela N.K., Uday K.A. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. Kidney Int Rep. 2018; 3 (4): 985–990.
11. Suda G., Ogawa K., Morikawa K., Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. J Gastroenterol. 2018; 53 (5): 591–605.

Поступила в редакцию 13.10.2022; принята 05.07.2023.

Авторский коллектив

Саранская Яна Евгеньевна – ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

Киселева Любовь Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

Образец цитирования

Саранская Я.Е., Киселева Л.М. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 120–125. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-120-125.

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C

Ya.E. Saranskaya, L.M. Kiseleva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Replication of hepatitis C virus is possible not only in the target organ - liver cells, but also in the vascular endothelium, mononuclear cells, B lymphocytes, macrophages, bone marrow, myocardium, skin and endocrine glands, which explains the disease clinical diversity and extrahepatic manifestations in HCV patients. Extrahepatic manifestations range from 50 % to 74 %. Kidneys are the most common target organs for extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Renal irritation can lead to chronic HCV infection. Kidney disease can occur due to HCV influence on the renal epithelium and cryoglobulinemia development. The purpose of our paper is to increase the doctors' alertness to HCV, its atypical course, and the onset of extrahepatic manifestations. Correct and timely diagnosis and etiotropic therapy will lead to an improvement in the patient's clinical status. Treatment of chronic HCV infection is a multisystem problem that any physician can face. Etiotropic therapy for chronic hepatitis C leads not only to virus elimination, but also to the relief of extrahepatic manifestations. Combination therapy with direct antiviral drugs (glecaprevir + pibrentasvir) has proven its effectiveness in patients with extrahepatic manifestations. Sustainable virological response allows not only to stop degenerative changes in the liver, but also to reduce the clinical symptoms of extrahepatic manifestations of chronic HCV infection, reduce the disability rate in the working population, and improve the quality of life.

Key words: chronic viral hepatitis C, extrahepatic manifestations, glecaprevir + pibrentasvir.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M.

Literature search, participation in the research study, data processing: Saranskaya Ya.E.

Data analysis and interpretation: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M.

Text writing and editing: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M.

References

1. Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B., Golovanova E.V. Bystroprogressiruyushchiy glomerulonefrit s razvitiem sistemnogo krioglobulinemicheskogo vaskulita, assotsirovanny s khronicheskim virusnym gepatitom S [Rapidly progressing glomerulonephritis with the development of systemic cryoglobulinemic vasculitis, associated with chronic viral hepatitis C]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 154 (6): 164–169 (in Russian).
2. Bushueva N.V., Krel' P.E., Isaeva E.I. Markery virusa gepatita S v tkani pecheni, syvorotke i mononuklearnnykh kletkakh perifericheskoy krovi bol'nykh khronicheskim gepatitom S i vnepechenochnye proyavleniya khronicheskoy HCV-infektsii [Hepatitis C virus markers in liver tissue, serum and periph-

- eral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection]. *Rossiyskiy zhurnal gepatologii, gastroenterologii, koloproktologii*. 2005; XV (2): 73–79 (in Russian).
3. Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Pozdnyakova S.A. Klinicheskaya epidemiologiya vnepechenochnykh proyavleniy khronicheskoy infektsii, vyzvannoy virusom gepatita S [Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection]. *Meditsinskiy sovet*. 2019; 21: 248–253. DOI: 10.21518/2079-701X2019-21-248-253 (in Russian).
 4. Rakhimova V.Sh., Egamova I.N., Yarmukhamedova N.A., Uralov O. Sovremennye aspekty diagnostiki vnepechenochnykh proyavleniy khronicheskogo virusnogo gepatita S [Modern approaches to diagnosing extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2020; 22 (105): 36–43 (in Russian).
 5. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu. Assotsiirovannyi s HCV-infektsiei krioglobulinemicheskiy vaskulit s porazheniem pochk – sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Cryoglobulinemic vasculitis with kidney damage associated with HCV infection – modern approaches to diagnosis and treatment]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254 (in Russian).
 6. Lioznov D.A., Dunaeva N.V., Chung N.Kh., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Khronicheskii gepatit S: sovremennoe sostoyanie problem [Chronic hepatitis C: current state of the problem]. *Nefrologiya*. 2019; 23 (4): 36–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46 (in Russian).
 7. Kupin W.L. Viral-Associated G.N: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 12 (8): 1337–1342.
 8. Medvedev R., Ploen D., Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 901.
 9. Dunaeva N.V., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu. Terapiya preparatami pryamogo protivovirusnogo deystviya khronicheskogo gepatita S, oslozhnennogo razvitiem smeshannoy krioglobulinemii [Treatment of the chronic hepatitis C, complicated by mixed cryoglobulinemia, with direct antiviral agents]. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10 (4): 53–63 (in Russian).
 10. Santoriello D., Pullela N.K., Uday K.A. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated with Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep*. 2018; 3 (4): 985–990.
 11. Suda G., Ogawa K., Morikawa K., Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. *J Gastroenterol*. 2018; 53 (5): 591–605.

Received October 13, 2022; accepted July 05, 2023.

Information about the authors

Saranskaya Yana Evgen'evna, Teaching Assistant, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

Kiseleva Lyubov' Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

For citation

Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M. Vnepechenochnye proyavleniya khronicheskogo gepatita S [Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 120–125. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-120-125 (in Russian).

УДК 616-003.922:544.773.43

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-126-143

АТРОФИЧЕСКИЕ РУБЦЫ КАК ОБЪЕКТ ТЕРАПИИ НЕОРГАНИЧЕСКИМИ ГЕЛЯМИ

В.Г. Никонорова, В.В. Криштоп, И.В. Фатеев, А.С. Овчинникова

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Атрофические рубцы представляют собой комплексную проблему, охватывающую колоссальное количество пациентов, имеющих *striae gravidarum*, угревую болезнь, атрофические рубцы после хирургического вмешательства, стрии при гиперкортицизме и других метаболических нарушениях. С учетом социального статуса пациентов (беременные женщины, подростки, лица, страдающие хроническими гормональными нарушениями) была поставлена цель – систематизировать литературные данные по наименее инвазивному методу лечения – терапии атрофических рубцов с использованием неорганических гелей для выявления новых химических классов с потенциальной противорубцовой активностью.

При обобщении данных исследований за последние 10 лет обнаружено, что эффект противорубцовой терапии зависит от окраски атрофического рубца – гипер- или гипопигментированный, его типа – клиновидный, ладьевидный, прямоугольный, происхождения – постакне, рубцовая алопеция, инфекционные рубцы, стрии, посттравматический атрофический рубец. Также значимую роль играет стадия патогенеза: асептическое воспаление, инфильтрация клетками гематогенного дифферона, дегрануляция тучных клеток, выброс биоактивных веществ и изменение баланса факторов роста VEGF, TGF- β 1, EGF, FGF, PDGF, миграция активированных макрофагов, повреждение эластических и коллагеновых волокон, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, нарушение гемореологии, хронизация воспалительного процесса, рост числа сенесцентных фибробластов, снижение синтетической активности клеток атрофического рубца, снижение клеточности и васкуляризации области атрофического рубца. При высокой биоинертности неорганических гелей противорубцовый эффект достигается за счет отшелушивающего действия, эпидермально-мезенхимальных взаимодействий, влияния на гидратацию рубца мезопористой структуры геля. Помимо известного силиконового геля, такими свойствами обладают золь-гели на основе наноматериала диоксида алюминия, что позволяет рассматривать их как альтернативу силиконовому гелю.

Ключевые слова: атрофические рубцы, наноматериалы, неорганические гели, терапия.

Введение. *Acne vulgaris* – одно из самых распространенных кожных заболеваний, которым страдают 80 % людей в возрасте от 11 до 30 лет [1], у 95 % которых возникают атрофические рубцы (постакне) [2]. Кроме того, каждый год только в развитых странах 100 млн пациентов получают послеоперационные рубцы [3]. Другим примером атрофических рубцов являются *Striae gravidarum* – стрии, возникающие при беременности. В основе этого нарушения лежит асептическое воспаление, приводящее к повреждению эластических волокон. Этот процесс настолько распространен, что охватывает 55–90 % женщин, приводя к значительным психологическим переживаниям и травмам [4]. Еще древнерим-

ский поэт Овидий Назон в своих творениях указывал на эту проблему, повествуя о том, как женщины прерывают беременность, чтобы избежать появления стрий, которые вызывают не меньшую озабоченность и в наше время [5].

Психосоциальные последствия атрофических рубцов, возникших в финале прогрессирования акне (постакне), были впервые описаны Майером Сульцбергером. Исследование, включавшее оценку качества жизни пациентов с постакне, выявило психологические и эмоциональные расстройства, сопоставимые с последствиями таких хронических, инвалидирующих состояний, как эпилепсия, сахарный диабет и ревматоидный артрит [6]. Кроме

того, появились данные о том, что атрофические рубцы с возрастом прогрессируют из-за естественной липоатрофии, которая еще больше подчеркивает кожный дефект [7].

Количество доступных для самостоятельного лечения атрофических рубцов косметических и лекарственных средств достаточно велико. Однако подавляющее большинство из них имеет органическую природу, что делает их потенциально опасными ввиду развития аллергических реакций. По литературным данным, примерно у 50 % населения отмечается аллергическая сенсibilизация по крайней мере к одному аллергену и, как следствие, к 2050 г. половина населения земного шара будет иметь аллергические заболевания [8].

Целью нашего исследования стало обобщение литературных данных о лечебных эффектах неорганических гелей при терапии атрофических рубцов для выявления новых химических классов с потенциальной противорубцовой активностью.

Материалом для исследования послужили оригинальные статьи и обзорные работы, размещенные в наукометрических базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary за последние 10 лет.

Ниже приведено несколько классификаций атрофических рубцов по разным признакам.

I. Классификация атрофических рубцов по окраске [9]:

- 1) гиперпигментированные рубцы;
- 2) гипопигментированные рубцы.

II. Классификация атрофических рубцов по форме [10]:

1) «рубцы от ледоруба» (клиновидные) – узкие (менее 2 мм), глубокие, с эпителиальными расширениями, достигающими глубоких слоев дермы или подкожной клетчатки, с поверхностным отверстием шире, чем их более глубокая впадина (имеют форму буквы «V»). Обычные варианты лечения малоэффективны, так как препараты не достигают самой глубокой части рубца [11, 12];

2) скатывающиеся рубцы (ладьевидные) развиваются в результате фиксации коллагеновыми волокнами прилежащей к рубцу нормальной на вид кожи. Их диаметр обычно пре-

вышает 4–5 мм. Хаотично расположенные волокна, связывающие дерму с гиподермой, приводят к волнистости кожи (форма буквы «М»). Таким образом, лечение участка под дермой является ключом к успешному исходу;

3) прямоугольные рубцы вдавлены, имеют круглую или овальную форму с хорошо очерченными краями, более широкое, чем в «рубцах от ледоруба» поверхностное отверстие, не сужаются у основания (форма буквы «U»). Их глубина и ширина варьируют в размерах, а диаметр чаще всего составляет от 1,5 до 4,0 мм. По глубине прямоугольные рубцы могут быть мелкими (0,1–0,5 мм) или глубокими (более 0,5 мм). Чем глубже прямоугольные рубцы, тем более резистентными к лечению они становятся [11, 13].

III. Классификация атрофических рубцов по происхождению [9]:

1) воспалительные рубцы:

- а) постакне;
- б) рубцовая алопеция, обусловленная полиморфной группой заболеваний, которые разрушают волосяной фолликул, замещая его рубцовой тканью;

2) инфекционные рубцы;

3) стрии, или «растяжки»:

- а) *Striae gravidarum*, возникающие при беременности;
- б) *Striae Distensae*:

- атрофические рубцы, вызванные занятиями физическими упражнениями, спортом, интенсивным ростом мышц [14];
- атрофические рубцы, вызванные приемом гормональных препаратов [15];
- атрофические рубцы, возникшие после похудения или быстрого роста.

IV. Классификация стрий по динамике развития [16]:

- 1) *striae rubra*;
- 2) *striae alba*.

V. Классификация посттравматических атрофических рубцов по этиологии:

1) постоперационные атрофические рубцы [17];

2) травматические атрофические рубцы [18, 19];
3) послеожоговые атрофические рубцы [20].

Механизмы патогенеза атрофических рубцов и факторы риска, связанные той или иной нозологией, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Особенности патогенеза атрофических рубцов

Pathogenesis of atrophic scars

Тип рубца Type of scar	Патогенез Pathogenesis	Факторы риска Risk Factors
Атрофические рубцы от угревой сыпи Atrophic acne scars	<p>1. Воспаление, гиперсеборея, аномальная кератинизация фолликулов и рост обсемененности Cutibacterium acnes [21]. 1. Inflammation, hyperseborrhea, abnormal follicle keratinization and increased prevalence of Cutibacterium acnes [21].</p> <p>2. Воспалительные реакции, инициирующие инфильтрацию перифолликулярных областей Th17- и Th1-клетками, с повышенной продукцией IL-17 [21]. 2. Inflammatory reactions initiating the infiltration of perifollicular areas by Th17 and Th1 cells, with increased IL-17 production [21].</p> <p>3. Разрушение эластических волокон и коллагена 1-го и 3-го типов [22]. 3. Destruction of elastic fibers and collagen (types 1 and 3) [22].</p> <p>4. Рост уровня TGF-β1 и IL-6 и количества Th17-клеток, приводящий к устойчивому воспалению и повреждению тканей [23]. 4. Increased TGF-β1 and IL-6 levels and increased number of Th17 cells, leading to sustained inflammation and tissue damage [23].</p> <p>5. Повышение уровня TGF-β1, способствующее большему восстановлению коллагена 1-го типа по сравнению с коллагеном 3-го типа [24] 5. Increased TGF-β1 level, promoting greater type 1 collagen restoration compared to type 3 collagen restoration [24]</p>	<p>Генетическая предрасположенность, задержка в лечении акне, поведение пациента с механической травмой [25] Genetic predisposition, delay in acne treatment, behavior of patients with mechanical injuries [25]</p>
Рубцовая алопеция Scarring alopecia	<p>Лимфоцитарная, нейтрофильная или смешанная инфильтрация [26] Lymphocytic, neutrophilic or mixed infiltration [26]</p>	<p>Бактериальная инфекция, генетическая предрасположенность, сахарный диабет 2-го типа [27] Bacterial infection, genetic predisposition, type 2 diabetes mellitus [27]</p>
Striae gravidarum	<p>Переход острого асептического воспаления, приводящего к повреждению эластических волокон, в хроническое [14] Transition of acute aseptic inflammation into a chronic one, leading to elastic fiber damage, [14]</p>	<p>Генетическая предрасположенность, материнский и семейный анамнез, повышенный вес до беременности и до родов, а также повышенный вес при рождении [3]</p>

Тип рубца Type of scar	Патогенез Pathogenesis	Факторы риска Risk Factors
		Genetic predisposition, maternal and family history, increased pre-pregnancy and prenatal weight, and increased birth weight [3]
Травматический атрофический рубец Traumatic atrophic scar	Раневое напряжение, оппозиция тканей, индивидуальные вариации заживления ран и сокращение рубца [28] Wound tension, tissue opposition, individual variations in wound healing and scar reduction [28]	1. Вегетарианство [17]. 1. Vegetarianism [17]. 2. Нарушения местной стероидной терапии: слишком частое, глубокое введение препаратов в подкожно-жировую клетчатку или их высокая концентрация [29]. 2. Violations of local steroid therapy: too frequent, deep drugs injection into subcutaneous fat or high drug concentration [29]. 3. Генетическая предрасположенность [30] 3. Genetic predisposition [30]

Несмотря на то что большее внимание авторов сосредоточено на гипертрофических рубцах, атрофические рубцы более сложны для лечения из-за особенностей патофизиологических процессов [31, 32], которые не все-

гда учитываются в клинических исследованиях. В связи с этим в табл. 2 представлена сравнительная характеристика патогенетических механизмов формирования атрофических и гипертрофических рубцов.

Таблица 2

Table 2

Сравнение патофизиологических механизмов формирования атрофических и гипертрофических рубцов

Comparison of pathophysiological mechanisms of atrophic and hypertrophic scars

Характеристика Parameters	Гипертрофический и келоидный рубец Hypertrophic and keloid scars	Атрофический рубец и striae gravidarum Atrophic scar and striae gravidarum
Локализация Localization	Обычно возникают на месте раневого дефекта кожи в зонах повышенного напряжения, например в области суставов или на участках, где кожный покров сгибается под прямым углом [20] Usually occur at the site of a wound in high tension areas, e.g. in the joint areas or in the areas where the skin is bent at a right angle [20]	Striae gravidarum обычно располагаются на груди, животе и бедрах [3], атрофические рубцы от акне – на лице, спине и груди [33] Striae gravidarum are usually located on the chest, abdomen and thighs [3], atrophic acne scars are located on the face, back and chest [33]

Характеристика Parameters	Гипертрофический и келоидный рубец Hypertrophic and keloid scars	Атрофический рубец и striae gravidarum Atrophic scar and striae gravidarum
Эпидермис Epidermis	Атрофия эпидермиса, потеря сетчатых гребней [34] Epidermal atrophy, reticular ridge loss [34]	Нарушения структуры базальной мембраны инициируют дифференцировку кератиноцитов в пролиферативный фенотип. Рост толщины эпидермиса между базальным и роговым слоями [35, 36] Disturbances in the basement membrane structure initiate the keratinocyte differentiation into a proliferative phenotype. Increase in epidermal thickness between the basal and horny layers [35, 36]
Внеклеточный матрикс дермы Extracellular matrix of the dermis	Аномальное накопление внеклеточного матрикса, состоящего в основном из дезинтегрированных коллагеновых волокон [37, 38] Abnormal extracellular matrix accumulation, consisting mainly of disintegrated collagen fibers [37, 38]	Дефицит коллагена и других волокнистых тканей [37] Collagen and fibrous tissue deficiency [37]
Коллагеновые волокна Collagen fibers	Жесткие коллагеновые волокна неправильной формы и большого диаметра [39] Tough collagen fibers of irregular shape and large diameter [39]	В раннюю стадию – неорганизованные коллагеновые фибриллы, не образующие пучков, с многочисленными ветвящимися, расширенными и переплетенными сосудами. В зрелом состоянии – пучки коллагена, плотно и густо уложенные рядами параллельно эпидермису In the early stage – disorganized collagen fibrils that do not form bundles, with numerous branching, dilated and intertwined vessels. In a mature state – collagen bundles are densely arranged in rows parallel to the epidermis
Эластические волокна Elastic fibers	Количество эластических волокон снижается, они становятся тоньше и более фрагментированы [34] The number of elastic fibers decreases, they become thinner and more fragmented [34]	Значительное разрушение эластических волокон. Обилие коротких, неорганизованных, тонких тропоэластиновых фибрилл. Полноценной сборки эластических волокон не происходит [40] Significant destruction of elastic fibers. Abundance of short, disorganized, thin tropoelastin fibrils. Complete assembly of elastic fibers is not observed [40]
Фибробласты Fibroblasts	Значительное снижение клеточности [41] Significant reduction in cellularity [41]	В стадию красной стрии – увеличение клеточности. В стадию белой стрии – незначительное снижение клеточности [41] At the striae rubrae stage there is an increase in cellularity. At the white striae stage – a slight decrease in cellularity [41]

Характеристика Parameters	Гипертрофический и келоидный рубец Hypertrophic and keloid scars	Атрофический рубец и striae gravidarum Atrophic scar and striae gravidarum
Тучные клетки и клетки воспаления Mast cells and inflammatory cells	<p>Рост числа тучных клеток в келоидах. Есть предположение, что химаза тучных клеток способствует пролиферации фибробластов по сигнальному пути TGF-β1/Smad. Также отмечен рост числа дегранулированных и зрелых тучных клеток [42–45]. Кровоснабжение рубцовой ткани обильное [35]</p> <p>Increased number of mast cells in keloids. There is an assumption that mast cell chymase promotes fibroblast proliferation via the TGF-β1/Smad signaling pathway. Increased number of degranulated and mature mast cells [42–45]. Abundant blood supply to the scar tissue [35]</p>	<p>На стадии красной стрии растет дегрануляция тучных клеток, впоследствии отмечается миграция активированных макрофагов, которые фагоцитируют фрагментированные эластические волокна, формируется периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в виде манжеток, в основном аморфном матриксе растет доля гликозаминогликанов. Отмечается отек дермы [46].</p> <p>В стадию белой стрии наблюдается снижение плотности гемокапилляров, гематогенных клеток и тучных клеток [41, 42]</p> <p>At the striae rubrae stage, mast cell degranulation increases, subsequently activated macrophage migration is noted, which phagocytize fragmented elastic fiber. Perivascular lymphocytic cuffs are formed. Proportion of glycosaminoglycans in the amorphous matrix increases. Dermis edema is observed [46].</p> <p>At the white striae stage, a decrease in the density of hemocapillaries, hematogenous cells and mast cells is observed [41, 42]</p>
Факторы роста Growth factors	VEGF – повышен [47] Increased VEGF [47]	VEGF – снижен [48] Reduced VEGF [48]
	TGF- β 1 – повышен [49] Increased TGF- β 1 [49]	TGF- β 1 – снижен [48] Reduced TGF- β 1 [48]
	<p>Активность EGF повышена. Продemonстрирован положительный эффект от терапии на ранних стадиях рубцевания. Достаточных данных об эффективности на поздних стадиях формирования гипертрофических рубцов нет [50]</p> <p>Increased EGF activity. A positive therapeutic effect in the early stages of scarring has been demonstrated. There is no sufficient data on therapy effectiveness in the late stages of hypertrophic scar formation [50]</p>	<p>EGF – доказан положительный эффект от терапии [51] EGF – positive therapeutic effect has been proven [51]</p>
	<p>FGF – доказан положительный эффект от терапии [52, 53] EGF – positive therapeutic effect has been proven [52, 53]</p>	<p>FGF – доказан положительный эффект от терапии [54] EGF – positive therapeutic effect has been proven [54]</p>
	<p>PDGF – продукция значительно увеличена как в эпидермисе, так и в дерме гипертрофических рубцов PDGF production is significantly increased in both the epidermis and hypertrophic scar dermis</p>	<p>PDGF – существует большое количество примеров эффективности PRP-терапии. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат тромбоцитарные факторы роста (PDGFα, PDGFβ и PDGFγ) [55]</p>

Характеристика Parameters	Гипертрофический и келоидный рубец Hypertrophic and keloid scars	Атрофический рубец и striae gravidarum Atrophic scar and striae gravidarum
		PDGF – there are many examples of PRP therapy effectiveness. Platelet alpha granules contain platelet-derived growth factors (PDGF α , PDGF β and PDGF γ) [55]
Рецепторы Receptors	Фибробласты повышают уровень регуляции рецепторов факторов роста, тем самым становясь более чувствительными к TGF- β и PDG [39] Fibroblasts upregulate growth factor receptors, thereby becoming more sensitive to TGF- β and PDG [39]	Экспрессия рецепторов эстрогена в растяжках почти в два раза выше, чем в нормальной коже. Экспрессия рецепторов андрогена и глюкокортикоидов также повышена [56] The expression of estrogen receptors in stretch marks is almost twice as high as in normal skin. Expression of androgen and glucocorticoid receptors also increases [56]

Заживление ран без образования рубцов в постнатальном периоде не является нормой, поскольку основная задача регенерации кожного дефекта после травмы – как можно скорее предотвратить инфицирование, воспаление и гибель соседних тканей [57]. Однако клинически важной является задача полноценного заживления ран с восстановлением исходного состояния тканей. Для этого необходимо предотвратить возможную инфекцию, минимизировать местные факторы ускоренной регенерации [58] и побочные системные эффекты [59].

Имеется большое количество работ, посвященных изучению влияния неорганических силиконовых гелей на рубцы как в монотерапии, так и в комбинации с микронидлингом [60].

Силиконовые гели активно используются для лечения атрофических рубцов, однако механизм их действия до конца не изучен. Как предполагается, он не связан с прямым действием полисилоксанов.

Было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих антирубцовый эффект:

1. Повышение уровня гидратации. Это приводит к лучшей перестройке коллагеновых волокон [61]. Предполагается, что окклюзионное лечение минимизирует трансэпидермальную потерю воды [62].

2. Увеличение количества меланина и снижение гемоглобина. Это приводит к восстановлению тона кожи [42].

3. Локальное повышение температуры,

приводящее к росту активности ферментов сохранившихся клеток атрофического рубца, что благоприятствует восстановлению гомеостаза межклеточного вещества [63].

4. Защитная функция по отношению к поврежденным тканям рубца [63]. Истончение эпидермиса, дефицит коллагена, повреждение волокон оказывают негативное влияние на вязкостно-эластические свойства тканей области рубца, что может способствовать микротравмам. Применение полисилоксанов может повышать эластичность тканей и минимизировать механические повреждения.

5. Повышение внутритканевого напряжения O₂ [64]. Важным свойством силиконовых гелей является проницаемость для водяных паров, а не полная окклюзия поверхности рубца, что оказывает благоприятное воздействие на оксигенацию тканей и энергетическое обеспечение пластических процессов.

6. Снижение уровня цитокинов, особенно трансформирующего фактора роста- β [65]. Как показано в табл. 2, рост секреции TGF- β 1 клетками рубца, в т.ч. кератиноцитами, и повышение чувствительности его рецепторов на фибробластах являются особенностями гипертрофических рубцов. В атрофических рубцах содержание TGF- β 1 снижено, но на начальной стадии именно транзитное увеличение TGF- β 1 является предиктором формирования рубца, что может объяснять профилактическую эффективность силиконовых гелей и их эффективность на стадии striae rubra.

7. Воздействие на клетки иммунной системы [66]. Одним из важных механизмов развития атрофического рубца является периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Лимфоциты способны мигрировать в эпидермис, где, учитывая снижение барьерной функции последнего, они могут взаимодействовать с молекулами полисилоксана.

8. Снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 и других металлопротеиназ, которые повышены у пациентов с постакне и атрофическими рубцами [66]. Эти ферменты повреждают коллагеновые и эластические волокна рубца, способствуя специфическим морфологическим перестройкам.

9. Механическое уменьшение послеоперационного натяжения кожи, что, очевидно, можно рассматривать как вариант гипотезы 4.

10. Изменения электрической поляризации и сократительных свойств кожи рубца. Кроме этого, локальная механическая деформация тканей за счёт реализации пьезоэлектрического эффекта будет способствовать изменению квазипостоянного биоэлектрического поля клеток тканей, вызывая сдвиг редокс-потенциала и, как следствие, приводя к стимуляции процессов роста, деления и дифференцировки клеток через активацию факторов транскрипции генов раннего стрессорного ответа [67].

Однако наибольшую эффективность силиконовые гели приобретают при комбинированном лечении [61]. Сочетание лазерной терапии и лечения гелями на основе силиконов считается золотым стандартом неинвазивных методов профилактики и лечения атрофических рубцов [34, 68].

Как дальнейшее развитие идеи о действии неорганических гелей нами было предложено использовать для лечения атрофических рубцов гель на основе алюминия [69]. К этому нас подтолкнули два факта.

Во-первых, механизмы влияния силиконового геля на заживление атрофических рубцов, а именно отсутствие прямого воздействия силикона и большая роль в формировании проницаемой для воды мезопористой структуры, которая увеличивает оксигенацию и гидратацию подлежащей дермы, в отли-

чие от органических соединений, например вазелина.

Во-вторых, ряд исследований, которые демонстрируют, что механическое воздействие на эпидермис вызывает эффект восстановления в поврежденной дерме. Микродермабразия с кристаллами оксида алюминия – это физиопроцедура, при которой кристаллы оксида алюминия механически воздействуют на поврежденный эпидермис [70]. При этом он удаляется, а неровности кожи выравниваются. Вместе с тем эта методика обеспечивает умеренное отложение коллагена в дерме стрии [71]. В исследованиях других авторов в дерме стрии было выявлено повышение экспрессии мРНК проколлагена $\alpha 1$ -типа [72]. Представленные выше феномены затруднительно объяснить исключительно отшелушивающим эффектом, они требуют включения механизмов эпидермально-мезенхимальных взаимодействий. Однократная микродермабразия приводит к статистически значимому повышению содержания ключевых белков, связанных с ремоделированием дермы, включая матриксные металлопротеиназы-1, 3 и 9, интерлейкин-1b, фактор некроза опухоли- α и c-Jun-компонент активатора протеина-1 [73]. Другие исследователи также обращают внимание на этот парадокс: гистологическая экспертиза выявляет незначительное истирание кожи при проведении процедуры, однако в дерме наблюдаются выраженные регенераторные изменения [74]. На наш взгляд, ключевым механизмом в данном случае, как и в случае терапии силиконовыми гелями, являются эпидермально-мезенхимальные эффекты, индуцированные механической стимуляцией эпидермиса на его микротопографическом уровне.

Обобщая вышеперечисленные механизмы, мы предполагаем, что неорганический гель с потенциальным антирубцовым эффектом должен обладать следующими свойствами:

- 1) биоинертность;
- 2) барьерный увлажняющий эффект;
- 3) развитая нано- и микротопография, способная инициировать эпидермально-мезенхимальные эффекты;
- 4) низкая нанотоксичность [75].

Недавно вышеприведенные требования были подтверждены в исследовании J. Jin et al., продемонстрировавшем потенцирующий антирубцовый эффект кварцетина при иммобилизации в мезопористой структуре полисилоксанов силиконового геля [76].

Заключение. Атрофические рубцы представляют собой комплексную проблему и влияют на качество жизни различных социальных групп. Постакне, атрофические рубцы и стрии являются не только дерматологическими нарушениями, но и причиной психологических и эмоциональных расстройств. Существующие методы лечения не совершенны и имеют множество ограничений. Наиболее эффективные

методы, такие как физиотерапия или мезотерапия, болезненны и дороги. Косметические средства не очень эффективны из-за органической природы активных ингредиентов, которые могут вызывать аллергические реакции.

Наилучшими характеристиками для местного лечения атрофических рубцов обладают неорганические гели. В отличие от органических аналогов они обладают меньшей аллергенностью, что важно для таких целевых групп, как беременные и пациенты с метаболическими нарушениями. Важными свойствами неорганических гелей являются мезопористость, биоинертность и увлажняющий эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Никонорова В.Г., Криштоп В.В.

Участие в исследовании, обработка материала: Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Фатеев И.В., Овчинникова А.С.

Статистическая обработка данных: Никонорова В.Г., Криштоп В.В.

Анализ и интерпретация данных: Никонорова В.Г., Криштоп В.В.

Написание и редактирование текста: Никонорова В.Г., Криштоп В.В.

Литература

1. Von Dalwig-Nolda D.F., Ablon G. Safety and Effectiveness of an Automated Microneedling Device in Improving Acne Scarring. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020; 13 (8): 17–22.
2. Chung H.J., Al Janahi S., Cho S.B., Chang Y.C. Chemical reconstruction of skin scars (CROSS) method for atrophic scars: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20 (1): 18–27. DOI: 10.1111/jocd.13556.
3. Farahnik B., Park K., Kroumpouzos G., Murase J. Striae gravidarum: Risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol.* 2016; 3 (2): 77–85. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
4. Onselen J.V. Scars: impact and management, with a focus on topical silicone-based treatments. *British Journal of Nursing.* 2018; 27 (12): 36–40. DOI: 10.12968/bjon.2018.27.sup12.s36.
5. Дворянкова Е.В. Стрии у беременных. *Медицинский совет.* 2021; 13: 151–155. DOI: doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-151-155.
6. Sulzberger M.B., Zaidens S.H. Psychogenic factors in dermatologic disorders. *Psychogenic factors in dermatologic disorders. Medical Clinics of North America.* 1948; 32: 669–685. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)35686-3.
7. Mallon E., Newton J.N., Klassen A., Stewart-Brown S.L., Ryan T.J., Finlay A.Y. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999; 140 (4): 672–676. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x.
8. Cecchi L., D'Amato G., Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (3): 846–857. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.016.
9. Patel L., McGrouther D., Chakrabarty K. Evaluating evidence for atrophic scarring treatment modalities. *JRSM Open.* 2014; 5 (9): 2054270414540139. DOI: 10.1177/2054270414540139. Cucu C., Butacu A.I., Niculae B.D., Tiplica G.S. Benefits of fractional radiofrequency treatment in patients with atrophic acne scars. Literature review. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20 (2): 381–385. DOI: 10.1111/jocd.13900.
11. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 (1): 109–117. DOI: 10.1067/mjd.2001.113451.

12. Levy L.L., Zeichner J.A. Management of acne scarring, part II: a comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13 (5): 331–340. DOI: 10.2165/11631410-000000000-00000.
13. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., De Vita V., Lodi G., Mauriello M.C., Pastore F., Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010; 2010: 893080. DOI: 10.1155/2010/893080.
14. Schuck D.C., de Carvalho C.M., Sousa M.P.J., Fávero P.P., Martin A.A., Lorencini M., Brohem C.A. Unraveling the molecular and cellular mechanisms of stretch marks. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19 (1): 190–198. DOI: 10.1111/jocd.12974.
15. Niculet E., Bobeica C., Tatu A.L. Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy: The Old and the New. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020; 13: 1041–1050.
16. Tang Z., Wen S., Liu T., Yu A., Li Y. Comparative study of treatment for striae alba stage striae gravidarum: 1565-nm non-ablative fractional laser versus fractional microneedle radiofrequency. *Lasers Med Sci.* 2021; 36 (9): 1823–1830. DOI: 10.1007/s10103-020-03203-y.
17. Fusano M., Fusano I., Galimberti M.G., Bencini M., Bencini P.L. Comparison of Postsurgical Scars Between Vegan and Omnivore Patients. *Dermatol Surg.* 2020; 46 (12): 1572–1576. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002553.
18. Agamia N.F., Sorrow O., Alrashidy M., Tawfik A.A., Badawi A. Clinical and histopathological comparison of microneedling combined with platelets rich plasma versus fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er: YAG) laser 2940 nm in treatment of atrophic post traumatic scar: a randomized controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2021; 32 (8): 965–972. DOI: 10.1080/09546634.2020.1729334.
19. Hussain S.N., Goodman G.J., Rahman E. Treatment of a traumatic atrophic depressed scar with hyaluronic acid fillers: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017; 10: 285–287. DOI: 10.2147/CCID.S132626.
20. Keen A., Sheikh G., Hassan I., Jabeen Y., Rather S., Mubashir S., Latif I., Zeerak S., Ahmad M., Hassan A., Ashraf P., Younis F., Saqib N. Treatment of post-burn and post-traumatic atrophic scars with fractional CO₂ laser: experience at a tertiary care centre. *Lasers Med Sci.* 2018; 33 (5): 1039–1046.
21. Suh D.H., Kwon H.H. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol.* 2015; 172 (1): 13–19.
22. Kistowska M., Meier B., Proust T., Feldmeyer L., Cozzio A., Kuendig T., Contassot E., French L.E. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (1): 110–118. DOI: 10.1038/jid.2014.290.
23. Moon J., Yoon J.Y., Yang J.H., Kwon H.H., Min S., Suh D.H. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- β 1 signalling. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (6): 1226–1237. DOI: 10.1111/bjd.17851.
24. Creely J.J., DiMari S.J., Howe A.M., Haralson M.A. Effects of transforming growth factor-beta on collagen synthesis by normal rat kidney epithelial cells. *Am J Pathol.* 1992; 140 (1): 45–55.
25. Waibel J.S., Rudnick A. Comprehensive treatment of scars and other abnormalities of wound healing. *Advances in Cosmetic Surgery.* 2018; 1 (1): 151–162. DOI: 10.1016/j.yacs.2018.02.017.
26. Fanti P.A., Baraldi C., Misciali C., Piraccini B.M. Cicatricial alopecia. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153 (2): 230–242. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05889-3.
27. Kyei A., Bergfeld W.F., Piliang M., Summers P. Medical and environmental risk factors for the development of central centrifugal cicatricial alopecia: a population study. *Arch Dermatol.* 2011; 147 (8): 909–914. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.66.
28. Weiss E.T., Chapas A., Brightman L., Hunzeker C., Hale E.K., Karen J.K., Bernstein L., Geronemus R.G. Successful treatment of atrophic postoperative and traumatic scarring with carbon dioxide ablative fractional resurfacing: quantitative volumetric scar improvement. *Arch Dermatol.* 2010; 146 (2): 133–140. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.358.
29. Eilers R.E., Ross E.V., Cohen J.L., Ortiz A.E. A Combination Approach to Surgical Scars. *Dermatol Surg.* 2016; 42 (2): 150–156. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000750.
30. García C., Pino A., Jimenez N., Truchuelo M., Jaén P., Anitua E. In vitro characterization and clinical use of platelet-rich plasma-derived Endoret-Gel as an autologous treatment for atrophic scars. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19 (7): 1607–1613. DOI: 10.1111/jocd.13212.

31. Klotz T., Munn Z., Aromataris E., Greenwood J. The effect of moisturizers or creams on scars: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep. 2017; 15 (1): 15–19. DOI: 10.11124/JBISIR-2016-002975.
32. Callaghan D.J. Review on the treatment of scars. Plast Aesthet Res. 2020; 7: 66. DOI: doi.org/10.20517/2347-9264.2020.166.
33. Khan S., Ghafoor R., Kaleem S. Efficacy of Saline Injection Therapy for Atrophic Acne Scars. J Coll Physicians Surg Pak. 2020; 30 (4): 359–363. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.04.359.
34. Wang F., Calderone K., Smith N.R., Do T.T., Helfrich Y.R., Johnson T.R., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Marked disruption and aberrant regulation of elastic fibres in early striae gravidarum. Br J Dermatol. 2015; 173 (6): 1420–1430. DOI: 10.1111/bjd.14027.
35. Yang S., Sun Y., Geng Z., Ma K., Sun X., Fu X. Abnormalities in the basement membrane structure promote basal keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars to adopt a proliferative phenotype. Int J Mol Med. 2016; 37 (5): 1263–1273. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2519.
36. Lim I.J., Phan T.T., Bay B.H., Qi R., Huynh H., Tan W.T., Lee S.T., Longaker M.T. Fibroblasts cocultured with keloid keratinocytes: normal fibroblasts secrete collagen in a keloidlike manner. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 283 (1): C212–C222. DOI: 10.1152/ajpcell.00555.2001.
37. Gu Z., Li Y., Li H. Use of Condensed Nanofat Combined With Fat Grafts to Treat Atrophic Scars. JAMA Facial Plastic Surgery. 2018; 20 (2): 128. DOI: 10.1001/jamafacial.2017.1329.
38. Lee Peng G., Kerolus J.L. Management of Surgical Scars. Facial Plast Surg Clin North Am. 2019; 27 (4): 513–517. DOI: 10.1016/j.fsc.2019.07.013.
39. Yu Y., Wu H., Yin H., Lu Q. Striae gravidarum and different modalities of therapy: a review and update. J Dermatolog Treat. 2022; 33 (3): 1243–1251. DOI: 10.1080/09546634.2020.1825614.
40. Cohen B.E., Geronemus R.G., McDaniel D.H., Brauer J.A. The Role of Elastic Fibers in Scar Formation and Treatment. Dermatol Surg. 2017; 43 (1): 19–24. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000840.
41. Tanaka A., Hatoko M., Tada H., Iioka H., Niitsuma K., Miyagawa S. Expression of p53 family in scars. J Dermatol Sci. 2004; 34 (1): 17–24. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.09.005.
42. Ud-Din S., McGeorge D., Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30 (2): 211–222. DOI: 10.1111/jdv.13223.
43. Dong X., Zhang C., Ma S., Wen H. Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor- β 1/Smad activation in keloid fibroblasts. Int J Clin Exp Pathol. 2014; 7: 3596–3607.
44. Bagabir R., Byers R.J., Chaudhry I.H., Müller W., Paus R., Bayat A. Site-specific immunophenotyping of keloid disease demonstrates immune upregulation and the presence of lymphoid aggregates. Br J Dermatol. 2012; 167: 1053–1066. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11190.x.
45. Har-Shai Y., Mettanes I., Zilberstein Y., Genin O., Spector I., Pines M. Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25: 1027–1036. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03911.x.
46. Sheu H.M., Yu H.S., Chang C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. J Cutan Pathol. 1991; 18 (6): 410–416. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01376.x.
47. Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Cutaneous Scarring. Adv Wound Care (New Rochelle). 2019; 8 (12): 671–678. DOI: 10.1089/wound.2018.0796.
48. Perez-Aso M., Roca A., Bosch J., Martinez-Teipel B. Striae reconstructed, a full thickness skin model that recapitulates the pathology behind stretch marks. International Journal of Cosmetic Science. 2019; 41 (3): 311–319. DOI: 10.1111/ics.12538.
49. Huang Y., Wang Y., Wang X., Lin L., Wang P., Sun J., Jiang L. The Effects of the Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) Signaling Pathway on Cell Proliferation and Cell Migration are Mediated by Ubiquitin Specific Protease 4 (USP4) in Hypertrophic Scar Tissue and Primary Fibroblast Cultures. Med Sci Monit. 2020; 26: e920736.
50. Lian N., Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. Biomed Pharmacother. 2016; 84: 42–50. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.010.
51. Stoddard M.A., Herrmann J., Moy L., Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. J Drugs Dermatol. 2017; 16 (4): 322–326.

52. Никонова В.Г., Криштон В.В., Румянцев Т.А. Факторы роста в восстановлении и формировании кожных рубцов. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022; 12 (1): 102–112. DOI: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-102-112.
53. Kurokawa I. Non-surgical treatment with basic fibroblast growth factor for atrophic scars in acne vulgaris. J Dermatol. 2018; 45 (9): 238–239. DOI: 10.1111/1346-8138.14292.
54. Eto H., Suga H., Aoi N., Kato H., Doi K., Kuno S., Tabata Y., Yoshimura K. Therapeutic potential of fibroblast growth factor-2 for hypertrophic scars: upregulation of MMP-1 and HGF expression. Lab Invest. 2012; 92 (2): 214–223. DOI: 10.1038/labinvest.2011.127.
55. Alser O.H., Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. Scars Burn Heal. 2018; 4: 2059513118808773. DOI: 10.1177/2059513118808773.
56. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. Dermatol Surg. 2017; 1: 3–18. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000819.
57. Yu Y., Wu H., Yin H., Lu Q. Striae gravidarum and different modalities of therapy: a review and update. J Dermatolog Treat. 2020; 2: 1–9. DOI: 10.1080/09546634.2020.1825614.
58. Atala A., Irvine D.J., Moses M., Shaunak S. Wound Healing Versus Regeneration: Role of the Tissue Environment in Regenerative Medicine. MRS Bull. 2010; 35 (8): 10.1557/mrs2010.528. DOI: 10.1557/mrs2010.528.
59. Jiang D., Rinkevich Y. Scars or Regeneration? - Dermal Fibroblasts as Drivers of Diverse Skin Wound Responses. Int J Mol Sci. 2020; 21 (2): 617. DOI: 10.3390/ijms21020617.
60. Christop V.V., Mironov V.A., Prilepskii A.Y., Nikonorova V.G., Vinogradov V.V. Organ-specific toxicity of magnetic iron oxide-based nanoparticles. Nanotoxicology. 2021; 15 (2): 167–204. DOI: 10.1080/17435390.2020.1842934.
61. De Oliveira G.V., Gold M.H. Silicone sheets and new gels to treat hypertrophic scars and keloids: A short review. Dermatol Ther. 2020; 33 (4): e13705. DOI: 10.1111/dth.13705.
62. Poetschke J., Gauglitz G.G. Current options for the treatment of pathological scarring. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14 (5): 467–477. DOI: 10.1111/ddg.13027.
63. Khamthara J., Kumtornrut C., Pongpaiboj K., Asawanonda P. Silicone gel enhances the efficacy of Er:YAG laser treatment for atrophic acne scars: A randomized, split-face, evaluator-blinded, placebo-controlled, comparative trial. J Cosmet Laser Ther. 2018; 20 (2): 96–101. DOI: 10.1080/14764172.2017.1376095.
64. Reeth I.V. Silicones – a key ingredient in cosmetic and toiletry formulations. In: Barel A.O., Marc P., Maibach H.I., eds. Handbook of cosmetic science and technology. 3 ed. London: Informa Healthcare; 2009: 371–380.
65. Choi J., Lee E.H., Park S.W., Chang H. Regulation of transforming growth factor beta1, platelet-derived growth factor, and basic fibroblast growth factor by silicone gel sheeting in early-stage scarring. Arch Plast Surg. 2015; 42 (1): 20–27. DOI: 10.5999/aps.2015.42.1.20.
66. Tandara A.A., Mustoe T.A. MMP- and TIMP-secretion by human cutaneous keratinocytes and fibroblasts—impact of coculture and hydration. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011; 64 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.03.051.
67. Фатеев И.В., Ченур С.В., Шубина А.А., Блинов М.В., Овчинникова А.С. Современные представления о действии электретных покрытий на регенерацию тканей. Medline.ru. 2022; 23: 499–514.
68. Ward R.E., Sklar L.R., Eisen D.B. Surgical and Noninvasive Modalities for Scar Revision. Dermatologic Clinics. 2019; 37 (3): 375–386. DOI: 10.1016/j.det.2019.03.007.
69. Iglis V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M., Kuchur O.A., Nikonorova V.G., Sharsheeva A., Christop V.V., Vinogradov A.V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. ACS Biomater Sci Eng. 2020; 6 (8): 4397–4400. DOI: 10.1021/acsbio-materials.0c00721.
70. Hague A., Bayat A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2017; 77 (3): 559–568.e18. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.048.
71. Ibrahim Z.A., El-Tatavy R.A., El-Samony M.A., Ali D.A. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. J Cosmet Dermatol. 2015; 14 (4): 336–346. DOI: 10.1111/jocd.12160.
72. Mahuzier F. Microdermabrasion of stretch marks in microdermabrasion or Parisian peel in practice. Marseille: Solalditeurs; 1999.

73. Karimipour D.J., Karimipour G., Orringer J.S. Microdermabrasion: An Evidence-Based Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010; 125 (1): 372–377. DOI: 10.1097/prs.0b013e3181c2a583.
74. Spencer J.M. Microdermabrasion. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6 (2): 89–92. DOI: 10.2165/00128071-200506020-00003.
75. Choi J., Lee E.H., Park S.W., Chang H. Regulation of transforming growth factor beta1, platelet-derived growth factor, and basic fibroblast growth factor by silicone gel sheeting in early-stage scarring. *Arch Plast Surg*. 2015; 42 (1): 20–27.
76. Jin J., Tang T., Zhou H., Hong X.D., Fan H., Zhang X.D., Chen Z.L., Ma B., Zhu S.H., Wang G.Y., Xia Z.F. Synergistic Effects of Quercetin-Modified Silicone Gel Sheet in Scar Treatment. *J Burn Care Res*. 2022; 43 (2): 445–452. DOI: 10.1093/jbcr/irab100.

Поступила в редакцию 31.03.2023; принята 08.08.2023.

Авторский коллектив

Никонорова Варвара Геннадьевна – младший научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. 195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4; e-mail: bgnikon@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

Криштон Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. 195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4; e-mail: chrishtop@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

Фатеев Иван Владимирович – доктор медицинских наук, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. 195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4; e-mail: gniiivm_15@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4014-3973>.

Овчинникова Анна Сергеевна – препаратор, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. 195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4; e-mail: dr.ova@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6929-9923>.

Образец цитирования

Никонорова В.Г., Криштон В.В., Фатеев И.В., Овчинникова А.С. Атрофические рубцы как объект терапии неорганическими гелями. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 4: 126–143. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-126-143.

ATROPHIC SCARS AS AN OBJECT OF INORGANIC GEL TREATMENT

V.G. Nikonorova, V.V. Krishtop, I.V. Fateev, A.S. Ovchinnikova

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine,
Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Atrophic scars are a complex problem, covering a huge number of patients with striae gravidarum, acne, atrophic surgical scars, and striae due to hypercortisolism and other metabolic disorders. Taking into account patients' social status (pregnant women, adolescents, people with chronic hormonal disorders), our goal was to systematize the literature data on the least invasive treatment modality – atrophic scar therapy with inorganic gels – to identify new chemical classes with potential anti-scar activity.

When summarizing research data over the past 10 years, it was found that the effect of anti-scar therapy depends on the atrophic scar color – hyper- or hypopigmented, its type – wedge-shaped, scaphoid, or rectangular, its origin – post-acne, cicatricial alopecia, infectious scars, stretch marks, or post-traumatic atrophic. The stage of pathogenesis also plays a significant role: aseptic inflammation, infiltration of hematogenous differential cells, mast cell degranulation, release of bioactive substances and changes in the VEGF, TGF- β 1, EGF, FGF, PDGF growth factors, migration of activated macrophages, damage to elastic

and collagen fibers, perivascular lymphocytic infiltration, impaired hemorheology, chronic inflammatory process, increased number of senescent fibroblasts, decreased synthetic activity of atrophic scar cells, decreased cellularity and vascularization of the atrophic scar area. In case of high bioinertness of inorganic gels, the anti-scar effect is achieved due to the exfoliating effect, epidermal-mesenchymal interactions, and the impact of the mesoporous gel structure on scar hydration. In addition to the well-known silicone gel, sol-gels based on aluminum dioxide have similar properties, which makes it possible to consider sol-gel as an alternative to silicone gel.

Key words: atrophic scars, nanomaterials, inorganic gels, therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Nikonorova V.G., Krishtop V.V.

Participation in the research study, data processing: Nikonorova V.G., Krishtop V.V., Fateev I.V., Ovchinnikova A.S.

Statistical data processing: Nikonorova V.G., Krishtop V.V.

Data analysis and interpretation: Nikonorova V.G., Krishtop V.V.

Text writing and editing: Nikonorova V.G., Krishtop V.V.

References

1. Von Dalwig-Nolda D.F., Ablon G. Safety and Effectiveness of an Automated Microneedling Device in Improving Acne Scarring. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020; 13 (8): 17–22.
2. Chung H.J., Al Janahi S., Cho S.B., Chang Y.C. Chemical reconstruction of skin scars (CROSS) method for atrophic scars: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20 (1): 18–27. DOI: 10.1111/jocd.13556.
3. Farahnik B., Park K., Kroumpouzou G., Murase J. Striae gravidarum: Risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol.* 2016; 3 (2): 77–85. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
4. Onselen J.V. Scars: impact and management, with a focus on topical silicone-based treatments. *British Journal of Nursing.* 2018; 27 (12): 36–40. DOI: 10.12968/bjon.2018.27.sup12.s36.
5. Dvoryankova E.V. Strii u beremennykh [Striae gravidarum in pregnancy]. *Meditsinskiy sovet.* 2021; 13: 151–155. DOI: doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-151-155 (in Russian).
6. Sulzberger M.B., Zaidens S.H. Psychogenic factors in dermatologic disorders. Psychogenic factors in dermatologic disorders. *Medical Clinics of North America.* 1948; 32: 669–685. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)35686-3.
7. Mallon E., Newton J.N., Klassen A., Stewart-Brown S.L., Ryan T.J., Finlay A.Y. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999; 140 (4): 672–676. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x.
8. Cecchi L., D'Amato G., Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (3): 846–857. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.016.
9. Patel L., McGrouther D., Chakrabarty K. Evaluating evidence for atrophic scarring treatment modalities. *JRSM Open.* 2014; 5 (9): 2054270414540139. DOI: 10.1177/2054270414540139. Cucu C., Butacu A.I., Niculae B.D., Tiplica G.S. Benefits of fractional radiofrequency treatment in patients with atrophic acne scars. Literature review. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20 (2): 381–385. DOI: 10.1111/jocd.13900.
11. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 (1): 109–117. DOI: 10.1067/mjd.2001.113451.
12. Levy L.L., Zeichner J.A. Management of acne scarring, part II: a comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13 (5): 331–340. DOI: 10.2165/11631410-000000000-00000.
13. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., De Vita V., Lodi G., Mauriello M.C., Pastore F., Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010; 2010: 893080. DOI: 10.1155/2010/893080.

14. Schuck D.C., de Carvalho C.M., Sousa M.P.J., Fávero P.P., Martin A.A., Lorencini M., Brohem C.A. Unraveling the molecular and cellular mechanisms of stretch marks. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19 (1): 190–198. DOI: 10.1111/jocd.12974.
15. Niculet E., Bobeica C., Tatu A.L. Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy: The Old and the New. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020; 13: 1041–1050.
16. Tang Z., Wen S., Liu T., Yu A., Li Y. Comparative study of treatment for striae alba stage striae gravidarum: 1565-nm non-ablative fractional laser versus fractional microneedle radiofrequency. *Lasers Med Sci.* 2021; 36 (9): 1823–1830. DOI: 10.1007/s10103-020-03203-y.
17. Fusano M., Fusano I., Galimberti M.G., Bencini M., Bencini P.L. Comparison of Postsurgical Scars Between Vegan and Omnivore Patients. *Dermatol Surg.* 2020; 46 (12): 1572–1576. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002553.
18. Agamia N.F., Sorrow O., Alrashidy M., Tawfik A.A., Badawi A. Clinical and histopathological comparison of microneedling combined with platelets rich plasma versus fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er: YAG) laser 2940 nm in treatment of atrophic post traumatic scar: a randomized controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2021; 32 (8): 965–972. DOI: 10.1080/09546634.2020.1729334.
19. Hussain S.N., Goodman G.J., Rahman E. Treatment of a traumatic atrophic depressed scar with hyaluronic acid fillers: a case report. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2017; 10: 285–287. DOI: 10.2147/CCID.S132626.
20. Keen A., Sheikh G., Hassan I., Jabeen Y., Rather S., Mubashir S., Latif I., Zeerak S., Ahmad M., Hassan A., Ashraf P., Younis F., Saqib N. Treatment of post-burn and post-traumatic atrophic scars with fractional CO₂ laser: experience at a tertiary care centre. *Lasers Med Sci.* 2018; 33 (5): 1039–1046.
21. Suh D.H., Kwon H.H. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol.* 2015; 172 (1): 13–19.
22. Kistowska M., Meier B., Proust T., Feldmeyer L., Cozzio A., Kuendig T., Contassot E., French L.E. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (1): 110–118. DOI: 10.1038/jid.2014.290.
23. Moon J., Yoon J.Y., Yang J.H., Kwon H.H., Min S., Suh D.H. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- β 1 signalling. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (6): 1226–1237. DOI: 10.1111/bjd.17851.
24. Creely J.J., DiMari S.J., Howe A.M., Haralson M.A. Effects of transforming growth factor-beta on collagen synthesis by normal rat kidney epithelial cells. *Am J Pathol.* 1992; 140 (1): 45–55.
25. Waibel J.S., Rudnick A. Comprehensive treatment of scars and other abnormalities of wound healing. *Advances in Cosmetic Surgery.* 2018; 1 (1): 151–162. DOI: 10.1016/j.yacs.2018.02.017.
26. Fanti P.A., Baraldi C., Misciali C., Piraccini B.M. Cicatricial alopecia. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153 (2): 230–242. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05889-3.
27. Kyei A., Bergfeld W.F., Piliang M., Summers P. Medical and environmental risk factors for the development of central centrifugal cicatricial alopecia: a population study. *Arch Dermatol.* 2011; 147 (8): 909–914. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.66.
28. Weiss E.T., Chapas A., Brightman L., Hunzeker C., Hale E.K., Karen J.K., Bernstein L., Geronemus R.G. Successful treatment of atrophic postoperative and traumatic scarring with carbon dioxide ablative fractional resurfacing: quantitative volumetric scar improvement. *Arch Dermatol.* 2010; 146 (2): 133–140. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.358.
29. Eilers R.E., Ross E.V., Cohen J.L., Ortiz A.E. A Combination Approach to Surgical Scars. *Dermatol Surg.* 2016; 42 (2): 150–156. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000750.
30. García C., Pino A., Jimenez N., Truchuelo M., Jaén P., Anitua E. In vitro characterization and clinical use of platelet-rich plasma-derived Endoret-Gel as an autologous treatment for atrophic scars. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19 (7): 1607–1613. DOI: 10.1111/jocd.13212.
31. Klotz T., Munn Z., Aromataris E., Greenwood J. The effect of moisturizers or creams on scars: a systematic review protocol. *JBISIRIR-2016-002975.* 2017; 15 (1): 15–19. DOI: 10.11124/JBISIRIR-2016-002975.
32. Callaghan D.J. Review on the treatment of scars. *Plast Aesthet Res.* 2020; 7: 66. DOI: doi.org/10.20517/2347-9264.2020.166.
33. Khan S., Ghafoor R., Kaleem S. Efficacy of Saline Injection Therapy for Atrophic Acne Scars. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020; 30 (4): 359–363. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.04.359.

34. Wang F., Calderone K., Smith N.R., Do T.T., Helfrich Y.R., Johnson T.R., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Marked disruption and aberrant regulation of elastic fibres in early striae gravidarum. *Br J Dermatol.* 2015; 173 (6): 1420–1430. DOI: 10.1111/bjd.14027.
35. Yang S., Sun Y., Geng Z., Ma K., Sun X., Fu X. Abnormalities in the basement membrane structure promote basal keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars to adopt a proliferative phenotype. *Int J Mol Med.* 2016; 37 (5): 1263–1273. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2519.
36. Lim I.J., Phan T.T., Bay B.H., Qi R., Huynh H., Tan W.T., Lee S.T., Longaker M.T. Fibroblasts cocultured with keloid keratinocytes: normal fibroblasts secrete collagen in a keloidlike manner. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 283 (1): C212–C222. DOI: 10.1152/ajpcell.00555.2001.
37. Gu Z., Li Y., Li H. Use of Condensed Nanofat Combined With Fat Grafts to Treat Atrophic Scars. *JAMA Facial Plastic Surgery.* 2018; 20 (2): 128. DOI: 10.1001/jamafacial.2017.1329.
38. Lee Peng G., Kerolus J.L. Management of Surgical Scars. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019; 27 (4): 513–517. DOI: 10.1016/j.fsc.2019.07.013.
39. Yu Y., Wu H., Yin H., Lu Q. Striae gravidarum and different modalities of therapy: a review and update. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33 (3): 1243–1251. DOI: 10.1080/09546634.2020.1825614.
40. Cohen B.E., Geronemus R.G., McDaniel D.H., Brauer J.A. The Role of Elastic Fibers in Scar Formation and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017; 43 (1): 19–24. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000840.
41. Tanaka A., Hatoko M., Tada H., Iioka H., Niitsuma K., Miyagawa S. Expression of p53 family in scars. *J Dermatol Sci.* 2004; 34 (1): 17–24. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.09.005.
42. Ud-Din S., McGeorge D., Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (2): 211–222. DOI: 10.1111/jdv.13223.
43. Dong X., Zhang C., Ma S., Wen H. Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor- β 1/Smad activation in keloid fibroblasts. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7: 3596–3607.
44. Bagabir R., Byers R.J., Chaudhry I.H., Müller W., Paus R., Bayat A. Site-specific immunophenotyping of keloid disease demonstrates immune upregulation and the presence of lymphoid aggregates. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 1053–1066. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11190.x.
45. Har-Shai Y., Mettanes I., Zilberstein Y., Genin O., Spector I., Pines M. Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 1027–1036. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03911.x.
46. Sheu H.M., Yu H.S., Chang C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol.* 1991; 18 (6): 410–416. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01376.x.
47. Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Cutaneous Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2019; 8 (12): 671–678. DOI: 10.1089/wound.2018.0796.
48. Perez-Aso M., Roca A., Bosch J., Martínez-Teipel B. Striae reconstructed, a full thickness skin model that recapitulates the pathology behind stretch marks. *International Journal of Cosmetic Science.* 2019; 41 (3): 311–319. DOI: 10.1111/ics.12538.
49. Huang Y., Wang Y., Wang X., Lin L., Wang P., Sun J., Jiang L. The Effects of the Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) Signaling Pathway on Cell Proliferation and Cell Migration are Mediated by Ubiquitin Specific Protease 4 (USP4) in Hypertrophic Scar Tissue and Primary Fibroblast Cultures. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e920736.
50. Lian N., Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84: 42–50. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.010.
51. Stoddard M.A., Herrmann J., Moy L., Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16 (4): 322–326.
52. Nikonorova V.G., Krishtop V.V., Rummyantseva T.A. Faktory rosta v vosstanovlenii i formirovanii kozhnykh rubtsov [Growth factors in the restoration and formation of skin scars]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny.* 2022; 12 (1): 102–112. DOI: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-102-112 (in Russian).
53. Kurokawa I. Non-surgical treatment with basic fibroblast growth factor for atrophic scars in acne vulgaris. *J Dermatol.* 2018; 45 (9): 238–239. DOI: 10.1111/1346-8138.14292.

54. Eto H., Suga H., Aoi N., Kato H., Doi K., Kuno S., Tabata Y., Yoshimura K. Therapeutic potential of fibroblast growth factor-2 for hypertrophic scars: upregulation of MMP-1 and HGF expression. *Lab Invest.* 2012; 92 (2): 214–223. DOI: 10.1038/labinvest.2011.127.
55. Alser O.H., Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burn Heal.* 2018; 4: 2059513118808773. DOI: 10.1177/2059513118808773.
56. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017; 1: 3–18. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000819.
57. Yu Y., Wu H., Yin H., Lu Q. Striae gravidarum and different modalities of therapy: a review and update. *J Dermatolog Treat.* 2020; 2: 1–9. DOI: 10.1080/09546634.2020.1825614.
58. Atala A., Irvine D.J., Moses M., Shaunak S. Wound Healing Versus Regeneration: Role of the Tissue Environment in Regenerative Medicine. *MRS Bull.* 2010; 35 (8): 10.1557/mrs2010.528. DOI: 10.1557/mrs2010.528.
59. Jiang D., Rinkevich Y. Scars or Regeneration? Dermal Fibroblasts as Drivers of Diverse Skin Wound Responses. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 617. DOI: 10.3390/ijms21020617.
60. Chrishtop V.V., Mironov V.A., Prilepskii A.Y., Nikonorova V.G., Vinogradov V.V. Organ-specific toxicity of magnetic iron oxide-based nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2021; 15 (2): 167–204. DOI: 10.1080/17435390.2020.1842934.
61. De Oliveira G.V., Gold M.H. Silicone sheets and new gels to treat hypertrophic scars and keloids: A short review. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13705. DOI: 10.1111/dth.13705.
62. Poetschke J., Gauglitz G.G. Current options for the treatment of pathological scarring. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (5): 467–477. DOI: 10.1111/ddg.13027.
63. Khamthara J., Kumtornrut C., Pongpairaj K., Asawanonda P. Silicone gel enhances the efficacy of Er:YAG laser treatment for atrophic acne scars: A randomized, split-face, evaluator-blinded, placebo-controlled, comparative trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2018; 20 (2): 96–101. DOI: 10.1080/14764172.2017.1376095.
64. Reeth I.V. Silicones – a key ingredient in cosmetic and toiletry formulations. In: Barel A.O., Marc P., Maibach H.I., eds. *Handbook of cosmetic science and technology*. 3 ed. London: Informa Healthcare; 2009: 371–380.
65. Choi J., Lee E.H., Park S.W., Chang H. Regulation of transforming growth factor beta1, platelet-derived growth factor, and basic fibroblast growth factor by silicone gel sheeting in early-stage scarring. *Arch Plast Surg.* 2015; 42 (1): 20–27. DOI: 10.5999/aps.2015.42.1.20.
66. Tandara A.A., Mustoe T.A. MMP- and TIMP-secretion by human cutaneous keratinocytes and fibroblasts—impact of coculture and hydration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.03.051.
67. Fateev I.V., Chepur S.V., Shubina A.A., Blinov M.V., Ovchinnikova A.S. Sovremennye predstavleniya o deystvii elektretnykh pokrytiy na regeneratsiyu tkaney [Modern ideas on the effect of electret coatings on tissue regeneration]. *Medline.ru.* 2022; 23: 499–514 (in Russian).
68. Ward R.E., Sklar L.R., Eisen D.B. Surgical and Noninvasive Modalities for Scar Revision. *Dermatologic Clinics.* 2019; 37 (3): 375–386. DOI: 10.1016/j.det.2019.03.007.
69. Iglin V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M., Kuchur O.A., Nikonorova V.G., Sharsheeva A., Chrishtop V.V., Vinogradov A.V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020; 6 (8): 4397–4400. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.0c00721.
70. Hague A., Bayat A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77 (3): 559–568.e18. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.048.
71. Ibrahim Z.A., El-Tatawy R.A., El-Samony M.A., Ali D.A. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol.* 2015; 14 (4): 336–346. DOI: 10.1111/jocd.12160.
72. Mahuzier F. *Microdermabrasion of stretch marks in microdermabrasion or Parisian peel in practice*. Marseille: Solaléditeurs; 1999.
73. Karimipour D.J., Karimipour G., Orringer J.S. Microdermabrasion: An Evidence-Based Review. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2010; 125 (1): 372–377. DOI: 10.1097/prs.0b013e3181c2a583.
74. Spencer J.M. Microdermabrasion. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6 (2): 89–92. DOI: 10.2165/00128071-200506020-00003.

75. Choi J., Lee E.H., Park S.W., Chang H. Regulation of transforming growth factor beta1, platelet-derived growth factor, and basic fibroblast growth factor by silicone gel sheeting in early-stage scarring. *Arch Plast Surg.* 2015; 42 (1): 20–27.
76. Jin J., Tang T., Zhou H., Hong X.D., Fan H., Zhang X.D., Chen Z.L., Ma B., Zhu S.H., Wang G.Y., Xia Z.F. Synergistic Effects of Quercetin-Modified Silicone Gel Sheet in Scar Treatment. *J Burn Care Res.* 2022; 43 (2): 445–452. DOI: 10.1093/jbcr/irab100.

Received March 31, 2023; accepted August 08, 2023.

Information about the authors

Nikonorova Varvara Gennad'evna, Candidate of Sciences (Medicine), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation. 195043, Russia, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4; e-mail: chrishtop@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

Krishtop Vladimir Vladimirovich, Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation. 195043, Russia, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4; e-mail: chrishtop@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

Fateev Ivan Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation. 195043, Russia, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4; e-mail: gniiivm_15@mil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4014-3973>.

Ovchinnikova Anna Sergeevna, Demonstrator, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation. 195043, Russia, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4; e-mail: dr.ova@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6929-9923>.

For citation

Nikonorova V.G., Krishtop V.V., Fateev I.V., Ovchinnikova A.S. Atroficheskie rubtsy kak ob"ekt terapii neorganicheskimi gelyami [Atrophic scars as an object of inorganic gel treatment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2023; 4: 126–143. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-126-143 (in Russian).

УДК 616.314.17-089.844:615.462:611.716.1-018.4
DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-144-152

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ДИСПЕРСНОГО БИОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ ВОЛЛАСТОНИТА

И.С. Афонин¹, В.И. Апанасевич¹, С.В. Зиновьев¹, Е.К. Папынов²,
И.О. Евдокимов², О.О. Шичалин², В.В. Усов², Е.П. Костив¹, Н.Г. Плехова¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия;

² ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Цель исследования – изучить структуру костной ткани, окружающей зуб в норме, после его удаления и при размещении графта на основе волластонита, допированного гидроксиапатитом, в альвеоле нижней челюсти подопытного животного (кролик).

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели были взяты самки кроликов породы новозеландский белый ($n=9$), выращенные в условиях животноводческой фермы. Возраст каждого животного составлял 1 год, масса варьировала от 1,7 до 3 кг. В ветеринарной клинике г. Владивостока под комбинированным наркозом проводились операции по экстракции латеральных резцов нижней челюсти у подопытных с последующей аугментацией альвеол графтом на основе волластонита с гидроксиапатитом. После проведения хирургических вмешательств операционные раны ушивались наглухо нерассасывающимся шовным материалом («Викрил», США). Обработка операционных ран проводилась в течение 15 сут (0,9 % раствором NaCl). В первые сутки животных кормили жидкой пищей. Кролики находились под динамическим наблюдением в процессе всего эксперимента.

Результаты. Аугментация альвеол экстрагированных резцов графтом на основе волластонита с гидроксиапатитом оказала положительное влияние на процессы костной регенерации, а именно привела к достоверному восстановлению толщины кортикальных пластинок и сохранению объема костных балок альвеолярного отростка нижней челюсти. Об этом свидетельствуют результаты морфологического исследования гистологических препаратов, полученных от подопытных (альвеолярный отросток нижней челюсти). Токсических влияний на окружающие ткани выявлено не было.

Выводы. Проведенное исследование позволяет подтвердить биоактивные качества синтезированного графта на основе волластонита с гидроксиапатитом и доказать отсутствие его токсического воздействия на окружающие ткани.

Ключевые слова: дисперсный волластонит, биоккомпозит, аугментация альвеол.

Введение. Репаративная регенерация костной ткани представляет собой сложноорганизованный процесс [1]. Вопрос о понимании закономерностей процессов регенерации костной ткани в присутствии остеопластических материалов на данный момент имеет очень большое значение, так как при потере зубов наблюдается агрессивная атрофия альвеолярных отростков [1, 2]. Для решения данной проблемы используются различные остеопластические материалы с выраженными биоактивными свойствами [3, 4]. Так, могут быть использованы порошок аутокости и ксенотрансплантаты, взятые от крупного рога-

того скота и свиньи [5, 6], а также синтетические материалы: биостекло [7], биополимеры [8], карбонат и сульфат кальция, трикальций-фосфат и гидроксиапатит [9].

К одному из таких материалов может относиться биоккомпозит на основе волластонита [10]. Первые сообщения об успешном использовании волластонита относятся к концу XX – началу XXI в. [11, 12]. Его допируют синтетическим гидроксиапатитом, который при взаимодействии с окружающими костными тканями способен активно выделять ионы Ca^{2+} и SiO_3^{2-} , что улучшает биоактивные свойства волластонита, используемого для за-

мещения дефектов костной ткани [13, 14]. При комбинации методов темплатного золь-гель-синтеза и искрового плазменного спекания возможен синтез дисперсного остеопластического материала с хорошими механическими характеристиками и высокой биосовместимостью [15–17].

Как правило, материалы, используемые для увеличения объема костной ткани альвеолярного отростка, помещаются в области дефекта костной ткани в ходе оперативного вмешательства: либо при расщеплении альвеолярного отростка [18], либо при направленной костной регенерации [19]. Однако имеются сообщения о возможности размещения имплантируемого материала непосредственно в альвеолах удаленных зубов с целью предотвращения развития дегенеративных изменений [20].

Цель исследования. Изучить структуру костной ткани, окружающей зуб в норме, после его удаления и при размещении графта на основе волластонита, допированного гидроксиапатитом, в альвеоле нижней челюсти подопытного животного (кролик).

Материалы и методы. Для подтверждения наличия биоактивных свойств у графта на основе волластонита, допированного гидроксиапатитом, были использованы 9 выращенных в условиях животноводческой фермы самок кроликов породы новозеландский белый. Возраст каждого животного составлял 1 год, масса варьировала от 1,7 до 3 кг. Подопытные были разбиты на 3 группы по 3 животных в каждой: группа 1 – контрольная, без оперативного вмешательства; группа 2 – удаление зуба 3.1 без последующей аугментации; группа 3 – удаление зуба 3.1 с последующей аугментацией графтом на основе волластонита с гидроксиапатитом. Под медикаментозным комбинированным наркозом (2 % ксилозин (5 мг/кг), 5 % раствор гидрохлорида кетамина (30 мг/кг) и 2 % раствор лидокаина (0,3 мг/кг)) проводилась синдесмотомия (удаление круговой связки зуба) с последующей экстракцией резцов 3.1. В течение двух минут осуществлялся кюретаж альвеол удаленных зубов. Затем альвеолы животных в экспериментальной группе аугментировались графтом (порош-

ком) на основе волластонита, допированного гидроксиапатитом. Фракция графта составляла от 0,1 до 0,05 мм, объём – 1,5 см³. Далее операционная рана ушивалась наглухо узловыми нерассасывающимися швами («Викрилл», США). Операционная рана в течение недели обрабатывалась 0,9 % раствором хлористого натрия. На 10-е сут швы снимались.

Эвтаназия животных проводилась через 60 дней путем внутримышечного введения 2 % ксилозина и 5 % кетамина с последующим введением 1 % пропафола (5 мг/кг) и 19,1 % хлористого калия (1 мг/кг). Все манипуляции с подопытными животными осуществлялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о гуманном обращении с животными. Проведение исследований одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 16 ноября 2020 г.). В качестве материала для гистологического исследования был выбран фрагмент нижней челюсти. После изъятия фрагменты фиксировались в формалине и декальцинировались в растворе «СофтиДек» («БиоВитрум», Россия). Из декальцинированного биоматериала изготавливались парафиновые блоки и делались срезы толщиной 16–20 мкм, которые окрашивались гематоксилином Эрлиха, эозином и по методу Маллори, после чего просматривались с помощью микроскопа CX41, оснащенного цифровой камерой U-TV0.35XC-2 (Olympus, Япония), при увеличениях $\times 100$ и $\times 200$. Измерения проводились в 10 точках у трех животных в каждой группе (рис. 1). Морфометрическая обработка полученных изображений в 10 полях зрения осуществлялась с помощью программы CellSens (Olympus, Япония).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна – Уитни. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро – Уилка.

Результаты и обсуждение. Исследованию подвергался альвеолярный отросток нижней челюсти: в проекции зубов 3.1 (группа 1), в области удаленных зубов (группа 2) и после аугментации (группа 3).

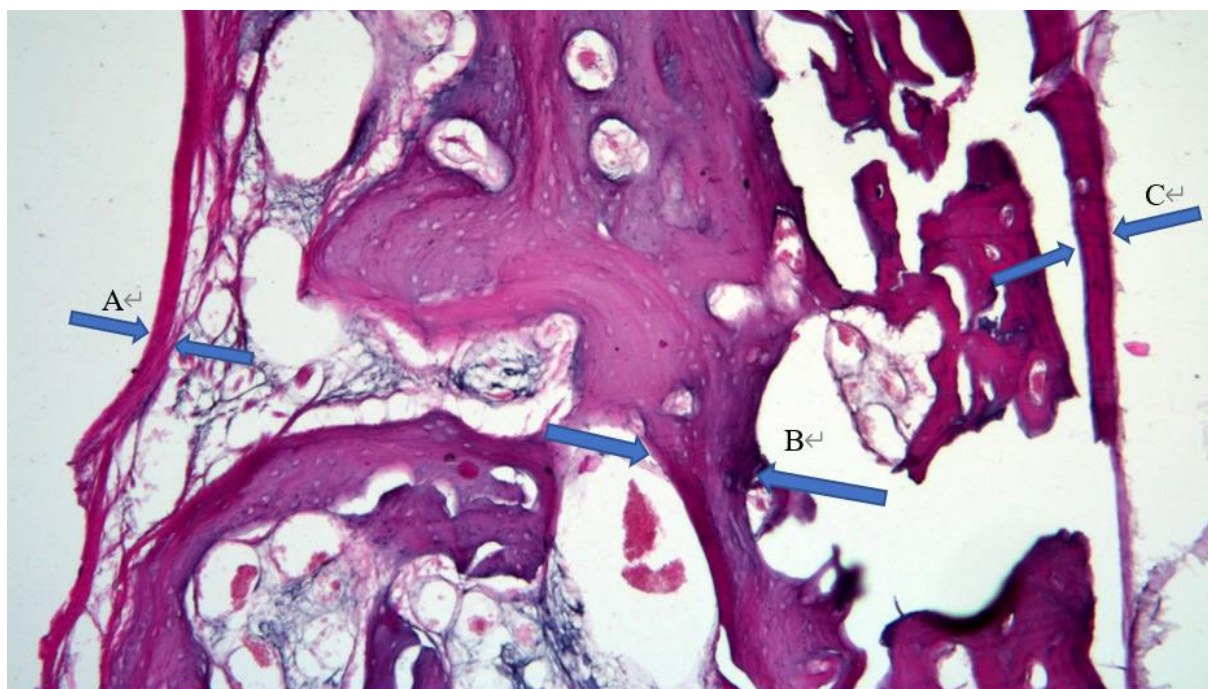


Рис. 1. Схема измерения компонентов компактной кости стенки альвеол зубов-резцов после экстракции зуба: А – внутренняя кортикальная пластинка стенки альвеол зубов, В – балки компактной кости, С – наружная кортикальная пластинка.
Окраска гематоксилином Эрлиха, эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 1. Components of the compact bone in the alveolar wall of incisors after tooth extraction: A – internal cortical plate in the dental alveolar wall, B – compact bone beams, C – external cortical plate.
Ehrlich's hematoxylin and eosin staining (magnification, $\times 100$)

В качестве препаратов для гистологии были использованы фрагменты переднего отдела нижней челюсти, куда был имплантирован биокомпозит.

Экстракция зубов приводит к резорбции внутренней кортикальной пластинки альвеолярного отростка нижней челюсти, что нашло выражение в уменьшении показателей её толщины (рис. 1). Восстановление толщины кортикальной пластинки происходило в группе 3 после аугментации графтом на основе волластонита с гидроксиапатитом. Отмечалось утолщение периоста и пародонта. Видны новообразующиеся кровеносные сосуды различного калибра.

Следует сделать вывод о том, что при введении в альвеолы удаленных зубов биокомпозита прорастание кровеносных сосудов

и соединительной ткани в имплант происходит без истончения и рассасывания костных балок и трабекул компактной кости.

В табл. 1 приведены морфометрические показатели костной ткани животных исследуемых групп.

Внешний диаметр остеона на щечной и язычной поверхностях нижней челюсти, толщина кортикальной пластинки и периоста на поверхности зубной лунки при имплантации увеличились по сравнению с контролем.

Как следует из табл. 1, ширина внутренней и наружной кортикальных пластинок и толщина костных балок компактной кости альвеолярного отростка нижней челюсти кости в группе 3 были достоверно больше, чем в группе 2, но не имели значимых различий по сравнению с группой 1.

Таблица 1
Table 1**Морфометрическая характеристика костной ткани
альвеолярного отростка нижней челюсти****Morphometric characteristics of the bone tissue in the alveolar process of the lower jaw**

Показатель Parameter	Группа 1 (контроль) Group 1 (control) (n=3)	Группа 2 (удаление зуба) Group 2 (tooth extraction) (n=3)	Группа 3 (удаление + аугментация) Group 3 (extraction + augmentation) (n=3)
Ширина внутренней кортикальной пластинки, мкм Thickness of the inner cortical plate, μm	65,6 \pm 3,4	30,9 \pm 3,4**	50,9 \pm 3,5**
Ширина наружной кортикальной пластинки, мкм Thickness of the outer cortical plate, μm	237,6 \pm 1,8	219,4 \pm 4,8*	231,8 \pm 2,6*
Толщина костных балок, мкм Thickness of bone beams, μm	52,1 \pm 3,9	30,6 \pm 3,7*	68,5 \pm 6,5*

Примечание. Различия между показателями достоверны: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Note. The differences are significant: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.001$.

Таким образом, после экстракции зубов происходит резорбция внутренней кортикальной пластинки и уменьшение толщины костных балок компактной кости альвеолярного отростка нижней челюсти, если не проводится аугментация альвеолы зуба графтом на основе волластонита, допированного гидроксиапатитом. Аналогичный результат стимуляции репарации костной ткани был получен при использовании каркасов из волластонита с трикальцийфосфатом [20] и пористой биокерамикой из β -трикальциевого фосфата [21]. Как показали исследования, пористость имплантируемых изделий оказывала значительное влияние на скорость интеграции имплантируемых веществ. В этом плане используемый в данном исследовании графт на основе волластонита с гидроксиапатитом при аугмента-

ции альвеолярного отростка имеет явные преимущества за счет дисперсности своей структуры.

Заключение. В ходе проведения исследования было показано, что графт на основе волластонита с гидроксиапатитом активно препятствует дегенерации внутренней и наружной кортикальных пластинок альвеолярного отростка нижней челюсти. Немаловажным компонентом, обеспечивающим прочность костной ткани нижней челюсти, является сохранение толщины костных балок, что также обеспечивается аугментацией графтом на основе волластонита, допированного гидроксиапатитом. Таким образом, данный материал можно рассматривать в качестве перспективного для сохранения объема костной ткани при утрате зубов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-73-10107).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: Афонин И.С.

Анализ и интерпретация данных: Афонин И.С., Апанасевич В.И., Евдокимов И.О., Шичалин О.О., Плехова Н.Г.

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания:

Зиновьев С.В., Апанасевич В.И., Усов В.В.

Окончательное утверждение для публикации рукописи: Апанасевич В.И., Зиновьев С.В., Папынов Е.К., Костив Е.П.

Литература

1. Boersema G.S., Grotenhuis N., Bayon Y., Lange J.F., Bastiaansen-Jenniskens Y.M. The Effect of Bio-materials Used for Tissue Regeneration Purposes on Polarization of Macrophages. *BioResearch Open Access*. 2016; 5 (1): 6–14. DOI: 10.1089/biores.2015.0041.
2. Kuć J., Sierpińska T., Gołębiowska M. Alveolar ridge atrophy related to facial morphology in edentulous patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2017; 12 (1): 1481–1494. DOI: 10.2147/CIA.S140791.
3. Tarasenko S.V., Ershova A.M. Synthetic osteoplastic materials for alveolar bone augmentation before dental implantation. *Stomatologiya*. 2017; 96 (2): 70–74. DOI: 10.17116/stomat201796270-74.
4. Araújo M.G., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology*. 2005; 32 (2): 212–218. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.
5. Todorovic L., Bogdanovic D., Obradovic O. Involution of the mandibular alveolar process and dental branches of the inferior dental artery. *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*. 1982; 25 (1): 65–71.
6. Ananyan S.G., Gunko M.V., Zakaryan A.V., Gvetadze S.R. Surgical aspects of alveolar bone augmentation. *Stomatologiya*. 2015; 94 (2): 47–52. DOI: 10.17116/stomat201594247-52.
7. Shao H., Sun M., Zhang F. Custom Repair of Mandibular Bone Defects with 3D Printed Bioceramic Scaffolds. *Journal of Dental Research*. 2018; 97 (1): 68–76. DOI: 10.1177/0022034517734846.
8. Iaquinta M.R., Mazzoni E., Manfrini M. Innovative biomaterials for bone regrowth. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (3): 1–17. DOI: 10.3390/ijms20030618.
9. Anghelescu V.M., Neculae I., Dincă O. Inflammatory-driven angiogenesis in bone augmentation with bovine hydroxyapatite, B-tricalcium phosphate, and bioglasses: A comparative study. *Journal of Immunology Research*. 2018; 2018 (9): 1–8. DOI: 10.1155/2018/9349207.
10. Saghiri M.A., Asatourian A., Garcia-Godoy F., Sheibani N. The role of angiogenesis in implant dentistry part II: The effect of bone-grafting and barrier membrane materials on angiogenesis. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*. 2016; 21 (4): e526–e537. DOI: 10.4317/medoral.21200.
11. Zenebe C.G. A Review on the Role of Wollastonite Biomaterial in Bone Tissue Engineering. *BioMed Research International*. 2022; 13 (1): 4996530. DOI: 10.1155/2022/4996530.
12. Ge R., Xun C., Yang J., Jia W., Li Y. In vivo therapeutic effect of wollastonite and hydroxyapatite on bone defect. *Biomedical Materials*. 2019; 14 (6): 065013. DOI: 10.1088/1748-605X/ab4238.
13. Epple M., Chernousova S. Bioactive bone substitution materials. *Advanced Biomaterials and Devices in Medicine*. 2014; 1 (1): 74–86. DOI: 10.24411/2409-2568-2014-00008.
14. Himansu S.N., Thomas V., Nukavarapu S.P. Biomaterials 2021: Future of biomaterials. *Current Opinion in Biomedical Engineering*. 2021; 18 (1): 100304. DOI: 10.1016/j.cobme.2021.100304.
15. Xu J.L., Khor K.A. Chemical analysis of silica doped hydroxyapatite biomaterials consolidated by a spark plasma sintering method. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2007; 101 (2): 187–195. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2006.09.030.
16. Cheah C.W., Al-Namnam N.M., Lau M.N. Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Next? *Materials*. 2021; 14 (20): 6123. DOI: 10.3390/ma14206123.
17. Jahan K., Tabrizian M. Composite biopolymers for bone regeneration enhancement in bony defects. *Biomaterials Science*. 2016; 4 (1): 25–39. DOI: 10.1039/c5bm00163c.
18. Smeets R., Matthies L., Windisch P. Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*. 2022; 8 (1): 23. DOI: 10.1186/s40729-022-00421-7.

19. Tolstunov L., Hamrick J.F.E., Broumand V. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America. 2019; 31 (2): 163–191. DOI: 10.1016/j.coms.2019.01.005.
20. Barbosa W.T., de Almeida K.V., de Lima G.G. Synthesis and in vivo evaluation of a scaffold containing wollastonite/ β -TCP for bone repair in a rabbit tibial defect model. Journal of biomedical materials research. Part B. Applied biomaterials. 2020; 108 (3): 1107–1116. DOI: 10.1002/jbm.b.34462.
21. Xu S., Lin K., Wang Z. Reconstruction of calvarial defect of rabbits using porous calcium silicate bioactive ceramics. Biomaterials. 2008; 29 (17): 2588–2596. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.03.013.

Поступила в редакцию 13.05.2023; принята 17.07.2023.

Авторский коллектив

Афонин Игорь Сергеевич – соискатель, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: igor23-45@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5564-7579>.

Апанасевич Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор Института хирургии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: oncolog222@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>.

Зиновьев Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: Sinowev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6022-6130>.

Папынов Евгений Константинович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». 690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10; e-mail: papunov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-7718>.

Евдокимов Иван Олегович – соискатель, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». 690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10; e-mail: evdokimov.ivan111@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1942-1732>.

Шичалин Олег Олегович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». 690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10; e-mail: oleg_shich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2441-6209>.

Усов Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической и экспериментальной хирургии, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». 690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10; e-mail: usov.vv@dvfu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1182-7551>.

Костив Евгений Петрович – доктор медицинских наук, профессор Института хирургии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: plastina@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6484-7476>.

Плехова Наталья Геннадьевна – доктор биологических наук, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: pl_nat@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>.

Образец цитирования

Афонин И.С., Апанасевич В.И., Зиновьев С.В., Папынов Е.К., Евдокимов И.О., Шичалин О.О., Усов В.В., Костив Е.П., Плехова Н.Г. Морфологическая картина костной ткани при имплантации дисперсного биокомпозиата на основе волластонита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 144–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-144-152.

MORPHOLOGICAL PATTERN OF BONE TISSUE DURING IMPLANTATION OF DISPERSED BIOCOMPOSITE BASED ON WOLLASTONITE

I.S. Afonin¹, V.I. Apanasevich¹, S.V. Zinov'ev¹, E.K. Papynov², I.O. Evdokimov²,
O.O. Shichalin², V.V. Usov², E.P. Kostiv¹, N.G. Plekhova¹

¹ Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Vladivostok, Russia;

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

The purpose of the study is to analyze the structure of the bone tissue surrounding a tooth under normal conditions, after tooth extraction and after placing wollastonite / hydroxyapatite scaffolds into the mandibular alveolus of a test animal (rabbit).

Materials and Methods. Female New Zealand White rabbits (n=9), raised on a farm, were used as test animals. The animals were 12 months old, and weighed 1.7–3 kg. Surgeries were performed in a veterinary clinic in Vladivostok, under combined anesthesia. Mandibular lateral incisors were extracted in test animals. The surgery was followed by alveoli augmentation with wollastonite/hydroxyapatite scaffolds. After surgical procedures, the wounds were tightly sutured with nonabsorbable suture material (Vicryl, USA). Surgical wounds were debrided for 15 days (0.9 % NaCl solution). During first 24-hours after the operation, the animals were on a soft no chew diet. The rabbits were under dynamic observation throughout the experiment.

Results. Alveoli augmentation of the extracted incisors with wollastonite / hydroxyapatite scaffolds had a positive effect on bone regeneration. It led to a significant restoration of the cortical plate thickness and preservation of the bone beams volume of the mandibular alveolar process. This is evidenced by the results of a morphological study of histologic specimen obtained from experimental subjects (mandibular alveolar process). No toxic effects on surrounding tissues were detected.

Conclusion. The study allows us to confirm the bioactive qualities of the synthesized wollastonite/hydroxyapatite scaffolds and prove the lack of toxic side-effects on surrounding tissues.

Key words: dispersed wollastonite, biocomposite, alveolar augmentation.

The research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 18-73-10107).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Afonin I.S.

Data analysis and interpretation: Afonin I.S., Apanasevich V.I., Evdokimov I.O., Shichalin O.O., Plekhova N.G.

Rationale for manuscript, review of critically important knowledge-based content: Zinov'ev S.V., Apanasevich V.I., Usov V.V.

Final approval for publication: Apanasevich V.I., Zinov'ev S.V., Papynov E.K., Kostiv E.P.

References

1. Boersema G.S., Grotenhuis N., Bayon Y., Lange J.F., Bastiaansen-Jenniskens Y.M. The Effect of Bio-materials Used for Tissue Regeneration Purposes on Polarization of Macrophages. *BioResearch Open Access*. 2016; 5 (1): 6–14. DOI: 10.1089/biores.2015.0041.
2. Kuć J., Sierpińska T., Gołębiewska M. Alveolar ridge atrophy related to facial morphology in edentulous patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2017; 12 (1): 1481–1494. DOI: 10.2147/CIA.S140791.
3. Tarasenko S.V., Ershova A.M. Synthetic osteoplastic materials for alveolar bone augmentation before dental implantation. *Stomatologiya*. 2017; 96 (2): 70–74. DOI: 10.17116/stomat201796270-74.
4. Araújo M.G., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology*. 2005; 32 (2): 212–218. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.

5. Todorovic L., Bogdanovic D., Obradovic O. Involution of the mandibular alveolar process and dental branches of the inferior dental artery. *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*. 1982; 25 (1): 65–71.
6. Ananyan S.G., Gunko M.V., Zakaryan A.V., Gvetadze S.R. Surgical aspects of alveolar bone augmentation. *Stomatologiya*. 2015; 94 (2): 47–52. DOI: 10.17116/stomat201594247-52.
7. Shao H., Sun M., Zhang F. Custom Repair of Mandibular Bone Defects with 3D Printed Bioceramic Scaffolds. *Journal of Dental Research*. 2018; 97 (1): 68–76. DOI: 10.1177/0022034517734846.
8. Iaquina M.R., Mazzoni E., Manfrini M. Innovative biomaterials for bone regrowth. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (3): 1–17. DOI: 10.3390/ijms20030618.
9. Anghelescu V.M., Neculae I., Dincă O. Inflammatory-driven angiogenesis in bone augmentation with bovine hydroxyapatite, B-tricalcium phosphate, and bioglasses: A comparative study. *Journal of Immunology Research*. 2018; 2018 (9): 1–8. DOI: 10.1155/2018/9349207.
10. Saghir M.A., Asatourian A., Garcia-Godoy F., Sheibani N. The role of angiogenesis in implant dentistry part II: The effect of bone-grafting and barrier membrane materials on angiogenesis. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*. 2016; 21 (4): e526–e537. DOI: 10.4317/medoral.21200.
11. Zenebe C.G. A Review on the Role of Wollastonite Biomaterial in Bone Tissue Engineering. *BioMed Research International*. 2022; 13 (1): 4996530. DOI: 10.1155/2022/4996530.
12. Ge R., Xun C., Yang J., Jia W., Li Y. In vivo therapeutic effect of wollastonite and hydroxyapatite on bone defect. *Biomedical Materials*. 2019; 14 (6): 065013. DOI: 10.1088/1748-605X/ab4238.
13. Eppe M., Chernousova S. Bioactive bone substitution materials. *Advanced Biomaterials and Devices in Medicine*. 2014; 1 (1): 74–86. DOI: 10.24411/2409-2568-2014-00008.
14. Himansu S.N., Thomas V., Nukavarapu S.P. Biomaterials 2021: Future of biomaterials. *Current Opinion in Biomedical Engineering*. 2021; 18 (1): 100304. DOI: 10.1016/j.cobme.2021.100304.
15. Xu J.L., Khor K.A. Chemical analysis of silica doped hydroxyapatite biomaterials consolidated by a spark plasma sintering method. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2007; 101 (2): 187–195. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2006.09.030.
16. Cheah C.W., Al-Namnam N.M., Lau M.N. Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Next? *Materials*. 2021; 14 (20): 6123. DOI: 10.3390/ma14206123.
17. Jahan K., Tabrizian M. Composite biopolymers for bone regeneration enhancement in bony defects. *Biomaterials Science*. 2016; 4 (1): 25–39. DOI: 10.1039/c5bm00163c.
18. Smeets R., Matthies L., Windisch P. Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*. 2022; 8 (1): 23. DOI: 10.1186/s40729-022-00421-7.
19. Tolstunov L., Hamrick J.F.E., Broumand V. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2019; 31 (2): 163–191. DOI: 10.1016/j.coms.2019.01.005.
20. Barbosa W.T., de Almeida K.V., de Lima G.G. Synthesis and in vivo evaluation of a scaffold containing wollastonite/ β -TCP for bone repair in a rabbit tibial defect model. *Journal of biomedical materials research. Part B. Applied biomaterials*. 2020; 108 (3): 1107–1116. DOI: 10.1002/jbm.b.34462.
21. Xu S., Lin K., Wang Z. Reconstruction of calvarial defect of rabbits using porous calcium silicate bioactive ceramics. *Biomaterials*. 2008; 29 (17): 2588–2596. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.03.013.

Received May 13, 2023; accepted July 17, 2023.

Information about the authors

Afonin Igor' Sergeevich, Postgraduate Degree Seeker, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: igor23-45@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5564-7579>.

Apanasevich Vladimir Iosifovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Institute for Surgery, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: oncolog222@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>.

Zinov'ev Sergey Viktorovich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: Sinovev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6022-6130>.

Papynov Evgeniy Konstantinovich, Candidate of Sciences (Chemistry), Head of the Laboratory of Nuclear Technologies, Far Eastern Federal University. 690922, Russia, Vladivostok, Russky Island, Ayaks Settlement, 10; e-mail: papynov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-7718>.

Evdokimov Ivan Olegovich, Postgraduate Degree Seeker, Far Eastern Federal University. 690922, Russia, Vladivostok, Russky Island, Ayaks Settlement, 10; e-mail: evdokimov.ivan111@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1942-1732>.

Shichalin Oleg Olegovich, Candidate of Sciences (Chemistry), Researcher, Laboratory of Nuclear Technologies, Far Eastern Federal University. 690922, Russia, Vladivostok, Russky Island, Ayaks Settlement, 10; e-mail: oleg_shich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2441-6209>.

Usov Viktor Vasil'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Clinical and Experimental Surgery, Far Eastern Federal University. 690922, Russia, Vladivostok, Russky Island, Ayaks Settlement, 10; e-mail: usov.vv@dvfu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1182-7551>.

Kostiv Evgeniy Petrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: plastina@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6484-7476>.

Plekhova Natal'ya Gennad'evna, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: pl_nat@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>.

For citation

Afonin I.S., Apanasevich V.I., Zinov'ev S.V., Papynov E.K., Evdokimov I.O., Shichalin O.O., Usov V.V., Kostiv E.P., Plekhova N.G. Morfologicheskaya kartina kostnoy tkani pri implantatsii dispersnogo biokompozita na osnove wollastonita [Morphological pattern of bone tissue during implantation of dispersed biocomposite based on wollastonite]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 4: 144–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-144-152 (in Russian).

УДК 576.2

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-153-168

МОРФОГЕНЕЗ КОЖНОГО РЕГЕНЕРАТА И ЛОКАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

В.А. Шидин¹, И.А. Аптекарь¹, А.В. Ахматов¹, Д.С. Леднева¹, А.А. Марков¹,
В.В. Матвиенко¹, С.Л. Матусевич¹, А.Р. Нургалиева², Г.С. Соловьёв¹,
О.Г. Соловьёва¹, Ю.С. Спирина¹, А.Н. Стеблюк³

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

² ГБУЗ ЯНАО «Мужевская ЦРБ», с. Мужи, Россия;

³ КФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России, г. Краснодар, Россия

Восстановление кожи и ее дериватов после повреждения может завершиться по одному из двух вариантов: кожному (реституция) или дермальному (субституция). При этом механизмов заживления существует три: первичным натяжением, вторичным натяжением и заживление под струпом. Активность репарации коррелирует с действием факторов среды, стимуляторов, соблюдением хроновектора вовлечения в регенерат клеток – производных всех дифферонов, участников гисто- и органогенезов в зоне поражения.

Цель работы – выявить значение клеток-промоторов, температурного фактора и геля «Эйковит» на этапах заживления термического ожога, контактного дерматита и раневого дефекта кожи. Обозначить этап трансформации провизорного регенерата в дефинитивное состояние.

Материалы и методы. Формирование репаративного регенерата кожи изучали на модели повреждения кожи спины аутбредных мышей-самцов массой 25±5 г (126 особей), разделенных на группы: «Полнослойная рана», «Термический ожог», «Контактный дерматит», «Контроль». Термическое поражение проводили аппаратом «Терцик» RS232C (Россия) с модулем площадью 1 см², экспозицией 3 мин, температурой 80 °С. Контактный дерматит моделировали втиранием в кожу 0,5 % спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ). Кожную рану вырезали по трафарету с овальным отверстием 3×4 мм. Использовали два режима воздействия температурой на формирующийся регенерат: +8 °С («холод»), +42 °С («тепло»), в «Контроле» – +33 °С. Материал забирали на 3, 7, 10, 14, 20, 30-е сут опыта, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Иммуногистохимически выявляли CD1-альфа, CD3, CD31. Пролиферативную активность контролировали выявлением Ki-67-позитивных клеток.

Результаты. Хроновектор конвергенции иммунокомпетентных клеток при заживлении дефектов кожи обеспечивает реституцию компонентов кожи и ее дериватов. Одним из признаков правильного направления хроновектора является формирование субстрата провизорного уровня и его дальнейшая трансформация в дефинитивное состояние. Десинхронизация конвергенции может привести к заживлению по дермальному варианту и субституции.

Ключевые слова: кожа, эксперимент, мыши-самцы, полнослойная рана, термический ожог, контактный дерматит, регенерация.

Введение. Известные способы ускорения заживления ран, ожогов, травм направлены на стимуляцию биологических потенций клеток, участвующих в репарации. Состояние раневого дефекта на различных стадиях восстановления нарушенной структуры зависит от активности регуляторных факторов локального и дистантного характера действия, способа

обработки и клинического ведения раневого дефекта [1–5].

Расшифровка процессов репарации зачастую проводится с позиции эстафетности этапов воспаления и связанных с ними миграционных перемещений клеток, производных эпителиальных, нейтральных, мезенхимальных дифферонов, мезенхимально-эпителиаль-

ных либо эпителиально-мезенхимальных переходов.

На сегодняшний день регенеративной медициной накоплен значительный опыт применения различных раневых повязок, имеется большой объем информации о технических характеристиках используемых для этих повязок материалов, различных эффектах заживления в зависимости от действующего начала лечебного компонента [6–11].

В настоящее время в экспериментах по изучению активности регенераторных процессов уделяется внимание состоянию симбиотических отношений про- и эукариотов и использованию ген-компонентов, обладающих индуктивным влиянием на клеточные компартменты регенерата [12, 13]. Недостаточно изученным остается феномен эстафетной трансформации провизорного морфологического субстрата в дефинитивное состояние [14]. Перспектива внедрения математического моделирования морфогенеза неосомненна [15–18].

Структура регенерата может зависеть от присутствия в его составе клеток-промоторов, выполняющих роль индукторов и контролеров трансформации клеточных коопераций в эпителиальном и мезенхимальном компонентах [19].

Цель исследования. Выявить значение клеток-промоторов, температурного фактора и геля «Эйковит» на этапах заживления раневого дефекта кожи, термического ожога и контактного дерматита. Обозначить этап трансформации провизорного регенерата в дефинитивное состояние.

Материалы и методы. Репаративную регенерацию кожи изучали на моделях травматического повреждения кожи спины аутбредных мышей-самцов массой 25 ± 5 г. Экспериментальные животные (126 особей) были распределены на 4 группы: «Полнослойная кожная рана», «Термическое повреждение», «Контактный дерматит», «Контроль».

Термический ожог формировали аппаратом «Терцик» RS232S (Россия) с выносным металлическим модулем площадью 1 см^2 . Экспозиция составляла 3 мин при температуре 80°C , что соответствовало ожогу II степени.

Контактный дерматит моделировали втиранием в кожу мышей 0,5 % спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ, «Ленреактив», Россия) по 5 мин 1 раз в сутки в течение 5 дней. При термическом повреждении и контактном дерматите использовали два варианта: с внешним стимулом в виде геля «Эйковит» и без него. Гель «Эйковит» – это продукт из жира сиговых рыб Салехардского рыбоконсервного комбината, содержит комплекс полиненасыщенных жирных кислот (ТУ 9158-001-3445816695).

Кожную рану формировали в соответствии с моделью плоскостной асептической кожной раны по Турищеву. Под эфирным наркозом в стерильных условиях вырезали лоскут кожи по пластиковому трафарету овальной формы с отверстием 3×4 мм. С помощью пинцета вытягивали кожу через трафарет на 2 мм наружу и отрезали ножницами. Подкожная мышца при этом не затрагивается, получается полнослойный лоскут и открытая рана площадью $60\text{--}70 \text{ мм}^2$.

Контракцию краев и динамику заживления выявляли измерением площади раневого дефекта. Скорость контракции определяли по формуле $V = (S_n - S / S_n) \times 100 \%$, где S_n – площадь при предыдущем измерении, S – площадь при последующем измерении.

Использовали два режима теплового воздействия: «холод» (температура $+8^\circ\text{C}$) и «тепло» ($+42^\circ\text{C}$). Температурный режим в «Контроле» соответствовал нормальной температуре тела экспериментального животного ($+33^\circ\text{C}$). Время воздействия температурного фактора – 30 с, режим воздействия – 1 раз в сутки начиная с первого дня заживления кожной раны и до 30-х сут.

Регенераты забирали в пределах здоровых тканей после декапитации животного под глубоким эфирным наркозом на 3, 7, 10, 14, 20, 30-е сут эксперимента, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином [20]. Животных содержали в стандартных условиях вивария с учетом действующего законодательства РФ и положений Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, утверж-

денной Всемирной медицинской ассоциацией в 1964 г. Имеется разрешение ЛЭК Тюменского ГМУ на проведение экспериментов (протокол № 14 от 07.06.2018).

Иммуногистохимическим методом выявляли антигены Ki-67, CD1-альфа, CD3, CD31. Реактивы применяли согласно рекомендациям фирмы-производителя (Thermo Fisher Scientific, МА, США). Результаты оценивали методом полуколичественного анализа визуально в баллах с учетом интенсивности окраски и процента окрашенных клеток. Ki-67-позитивную реакцию использовали для выявления индекса пролиферации: $I = (n^+ / N) \times 100 \%$, где n^+ – число окрашенных ядер, N – общее число ядер в исследуемом массиве в 20–30 полях зрения микроскопа при об. 100, ок. 10 в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, формирующихся сальных железах, волосяных фолликулах и сосочковом слое дермы.

Гистопрепараты изучали с помощью медицинского микровизора mVizo-101 («ЛОМО», Россия), микроскопа MEIJI-4200 (MEIJI Techno, Япония) и цифровой камеры Canon EOS 5D (Япония). Изображения переносили на персональный компьютер, проводили морфометрический анализ, используя пакет UTHSCHA Image Tools для среды Windows. Статистический анализ осуществляли с помощью IBM StatSoft Statistics (США). В нормально распределенных выборках использовали Т-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Анализ фактического материала проведен с позиций органотипической детерминированности тканей [21], принципа провизорности и морфогенетических корреляций в регенерирующем участке пораженного органа. Классическое представление о воспалительных разрастаниях эпителиев [22] было дополнено привлечением понятий о дивергенции, хроновекторе конвергенции клеток, производных дифферонов различного генеза на этапах регенерации, выявлении критических стадий становления эпидермального и мезенхимального компонентов регенерата, значимости клеток-промоторов морфогенеза и адаптивной реакции регене-

рата на действие факторов экосреды слабой интенсивности.

Разрастания эпителия были представлены выстилающим и погружным вариантами, инфилтративного роста не наблюдалось.

Первые трое суток опыта сопровождалось формированием эпителиальных наплывающих пластов из краевых дефектов и в сохранившихся островках кожи между пораженным и интактным участками. В парабазальных слоях сохранившегося эпидермиса выявлялись нарушения воспалительного характера в виде вакуолизации, спонгиоза, акантоза, отмечалась гиперемия сосочкового слоя дермы. К концу третьих суток определялся пограничный лейкоцитарный вал между гиподермой и сетчатым слоем дермы.

При термическом ожоге и контактном дерматите оформлялся надэпидермальный детрит, состоявший из отслоившихся ороговевших слоев эпидермиса, участков корней и стержней волос, сгустков фибрина и компонентов сальных желёз – происходило оформление струпа (рис. 1).

Воспалительная реакция дермального слоя сопровождалась альтеративными и регенеративными проявлениями, трансформацией в продуктивную стадию. Граница отторжения эпидермиса формировалась за счет воспалительного экссудата, локализовалась в зоне зернистого слоя. В состав детрита вовлекались компоненты волосяных воронок внутреннего корневого эпителиального влагилица, секрет сальных желез. В волосяных фолликулах истончались эпителиальные оболочки корня, снижалась секреторная активность себоцитов, уменьшался диаметр луковицы. В перифокальной зоне корней выявлялись локальные очаги отека, изоляции сумки волоса от прилежащей соединительной ткани.

Седьмые сутки опыта характеризовались проявлениями органотипической дифференцировки и образованием эпителиальных тяжей погружного роста. В составе эпидермального пласта при применении геля «Эйковит» выявлялись CD1-альфа-позитивные клетки и эпидермально-пролиферативные единицы (рис. 2).

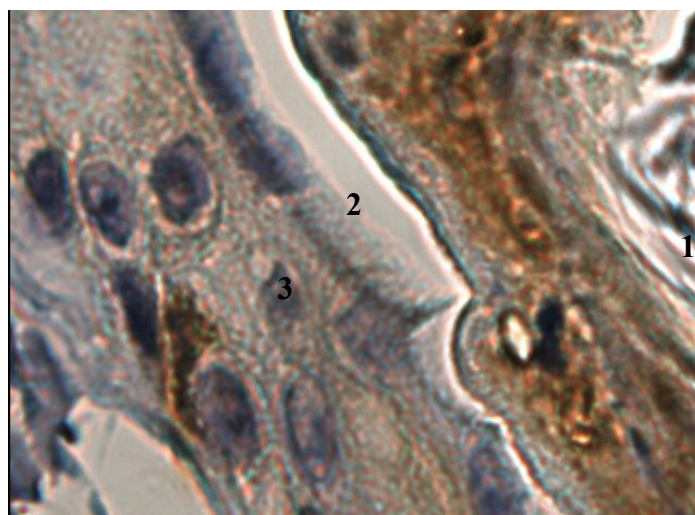


Рис. 1. Контактный дерматит, 3-и сут опыта. Формирование детрита (1), зона отторжения. Воспалительный экссудат (2), витальные слои эпидермиса (3). Фиксация 10 % нейтральным формалином. Визуализация при помощи пероксидазы. Содержание Ki-67-позитивных клеток. 100×10

Fig. 1. Contact dermatitis. Experiment, Day 3. Detritus formation (1), rejection zone. Inflammatory exudate (2), vital layers of the epidermis (3). Fixation: 10 % neutral formalin. Visualization with peroxidase. Ki-67 positive cells. 100×10

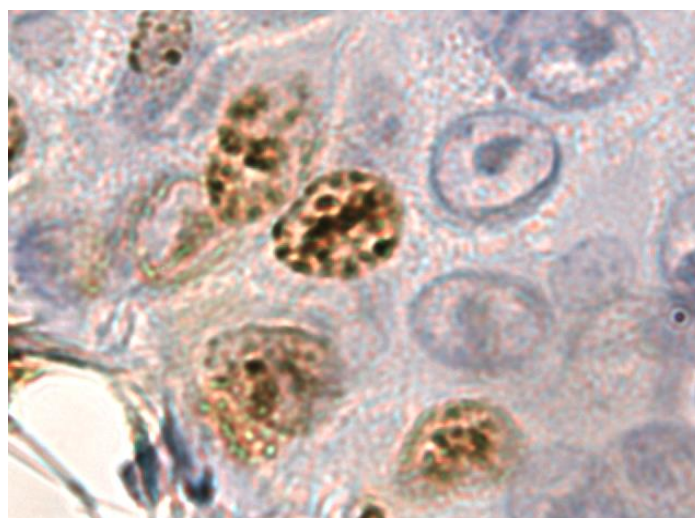


Рис. 2. Контактный дерматит, 7-е сут опыта. CD1-альфа-позитивные клетки в составе регенерата. Формирование эпидермальных пролиферативных единиц. Фиксация 10 % нейтральным формалином. Визуализация при помощи пероксидазы. 100×10

Fig. 2. Contact dermatitis. Experiment, Day 7. CD1-alpha positive cells in regenerate. Formation of epidermal proliferative units. Fixation: 10 % neutral formalin. Visualization with peroxidase. 100×10

Выявление в составе эпидермального пласта CD3-клеток свидетельствовало о вступлении регенерата в стадию органотипической дифференцировки и полидифференционного состояния. Кожный вариант регенерации сопровождался поддержанием в составе эпителиальных компонентов высокого содержания

CD1-альфа и CD3 на всех последующих стадиях регенерации (табл. 1, 2).

Содержание Ki-67-позитивных клеток в эпидермальном пласте регенерата при воздействии температурного фактора представлено на рис. 3.

Таблица 1

Table 1

**Содержание CD1-альфа / CD3-позитивных клеток
в эпидермальном пласте регенерата, % (M±m)**

CD1-alpha / CD3-positive cells in the epidermal layer of regenerate, % (M±m)

Сутки опыта Day of experiment	«Контактный дерматит» Contact dermatitis		«Термический ожог» Thermal burn	
	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18
3-и Day 3	0	0	0	0
7-е Day 7	9,1±0,4 / 0,0	6,2±0,3 / 3,8±0,2	9,5±0,4 / 0	5,3±0,5 / 4,1±0,3
10-е Day 10	12,3±0,5 / 2,1±0,2	10,2±0,4 / 6,2±0,3*	10,3±0,5 / 4,3±0,2	8,4±0,1 / 9,2±0,3*
14-е Day 14	14,2±0,6 / 10,3±0,4	12,1±0,4 / 9,4±0,5	14,3±0,5 / 9,6±0,4	12,1±0,4 / 15,1±0,5*
20-е Day 20	12,3±1,1 / 16,4±0,4	10,2±0,3 / 17,3±0,6	15,4±0,4 / 15,2±0,3	12,4±0,5 / 19,2±0,7
30-е Day 30	11,6±0,4 / 19,1±0,3	11,7±0,3 / 18,6±0,4	12,4±0,4 / 18,3±0,6	12,7±0,6 / 20,2±0,4

Примечания: 1. * – статистически значимые отличия при сравнении с соответствующей группой, в которой не использовался «Эйковит», при $p < 0,046$ (выполнена поправка Бонферрони в связи с попарным множественным сравнением).

2. Содержание CD1-альфа в коже интактного животного составляло $9,4 \pm 0,3$.

Note: 1. * – the differences are statistically significant when compared with the corresponding group without Eikovit ($p < 0.046$) (Bonferroni correction).

2. The number of CD1-alpha cells in the skin of intact animals was 9.4 ± 0.3 .

Таблица 2

Table 2

Содержание CD3-позитивных клеток в сосочковом слое регенерата

CD3-positive cells in the papillary layer of regenerate

Сутки опыта Day of experiment	«Контактный дерматит» Contact dermatitis		«Термический ожог» Thermal burn	
	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18
3-и Day 3	0	0	0	6,1±0,
7-е Day 7	21,2±0,6	40,3±1,2*	26,3±0,7	41,4±1,1*
10-е Day 10	23,3±0,7	40,2±2,1*	29,4±0,8	43,4±0,9*
14-е Day 14	27,4±0,6	42,1±1,1*	33,4±1,2	45,1±1,1*

Сутки опыта Day of experiment	«Контактный дерматит» Contact dermatitis		«Термический ожог» Thermal burn	
	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18
20-е Day 20	28,1±0,4	41,1±0,6*	35,7±1,1	45,2±1,3*
30-е Day 30	31,2±0,6	44,4±0,8*	36,2±0,8	48,3±0,9*

Примечания: 1. * – статистически значимые отличия при сравнении с соответствующей группой, в которой не использовался «Эйковит», при $p < 0,034$ (выполнена поправка Бонферрони в связи с попарным множественным сравнением).

2. Содержание CD3-позитивных клеток в коже интактного животного составляло $36,7 \pm 0,4$.

Note: 1. * – the differences are statistically significant when compared with the corresponding group without Eikovit ($p < 0.034$) (Bonferroni correction).

2. The number of CD3-positive cells in the skin of intact animals was 36.7 ± 0.4 .

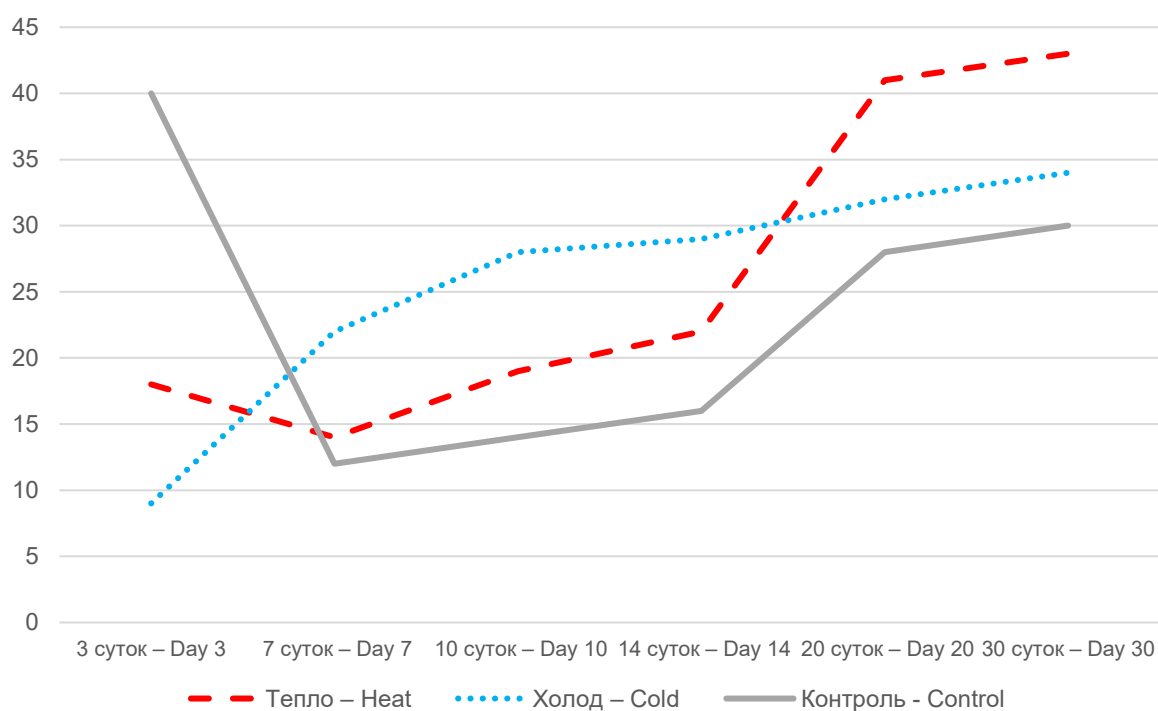


Рис. 3. Содержание Ki-67-позитивных клеток в эпидермальном пласте регенерата при воздействии температурного фактора малой интенсивности

Fig. 3. The number of Ki-67 positive cells in the epidermal layer of regenerate under various temperatures

Согласно сведениям литературы у мышей экспрессия генов приводит к генерации белков в течение 20 мин [23–25]. Посттрансляционные модификации белка могут быть обратимы. Процессы расщепления и деградации

белка необратимы. Это важно учитывать при анализе состояния биологии клетки. Во многих типах клеток эффекторное действие стимуляторов характеризуется пульсирующей формой с периодом смены в несколько минут,

что может отразиться на финальном этапе транскрипционно-ретрансляционного конвейера [26].

Длительная стимуляция слабой интенсивности на уровне субстратов межклеточного обмена может привести к адаптации либо к ответу слабой интенсивности, не исключается также колебательный ответ, т.е. индуцированная колебательная активность. К сожалению, выявление динамических процессов в многоклеточном организме ограничено из-за технологических условий на механическом уровне. Поэтому использование различных модельных систем, позволяющих приблизиться к расшифровке сигнальных активностей клеток, оправдано и широко используется при изучении процессов цито-, гисто- и эмбриогенезов [27, 28].

Внутриклеточные сигнальные каскады включают ферментативные реакции, посттрансляционные модификации, протеолитические деформации и осуществляются стремительно – в течение секунды-минуты [27, 28].

Чаще всего такие процессы приводят к активации факторов транскрипции, которые перемещаются в ядро и вызывают экспрессию генов. Передача сигналов часто пульсирует в течение нескольких минут из-за периодичности динамики фосфорилирования-дефосфорилирования. В клетках кожи мыши период импульса варьирует от 30 мин до 1,5 ч. Пульсирующая активность коррелирует с уровнем пролиферации клеток кожи [27, 28].

Во всех сериях реализовался генетически закрепленный механизм репаративной регенерации, прохождение провизорной и дефинитивной стадии тканево- и органотипической дифференцировки. Показателем прогрессивных восстановительных процессов стало наблюдение за уровнем пролиферативной активности клеток в эпидермальном компоненте регенерата (рис. 4).

Основанием для оценки состояния пролиферации послужила визуализация топики Ki-67 (рис. 5).

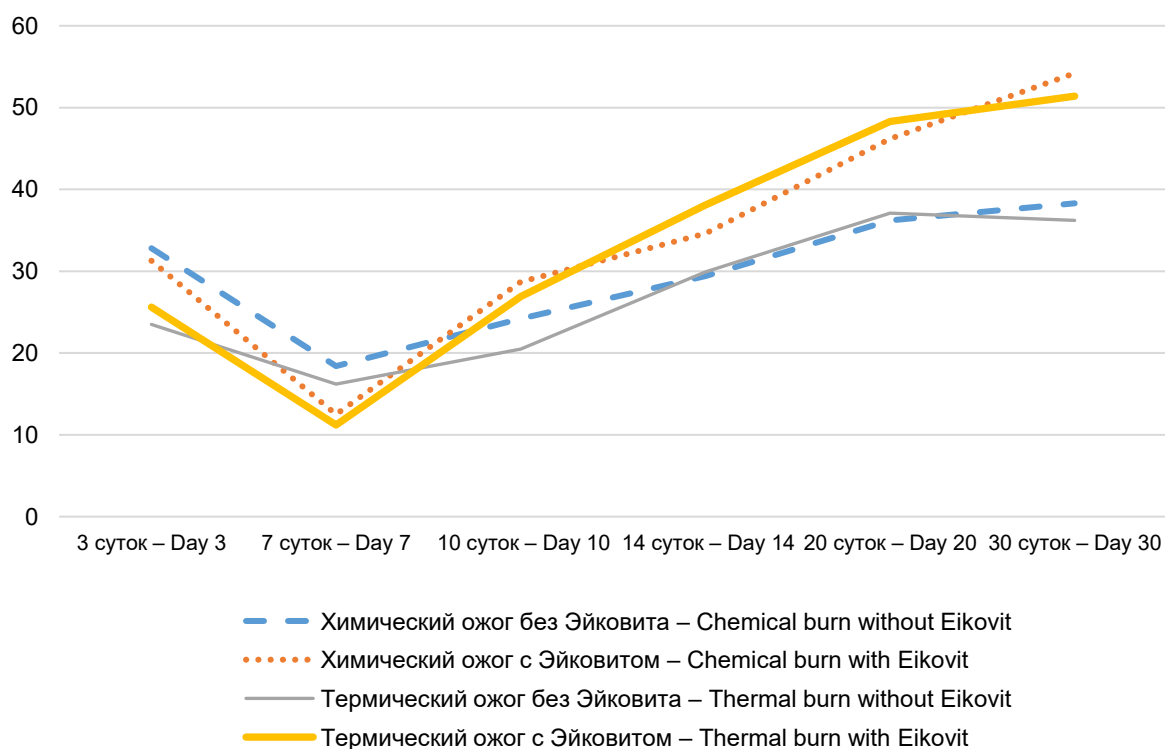


Рис. 4. Демонстрация уровня пролиферативной активности клеток во всех сериях опыта (по уровню белка Ki-67) в эпидермальном пласте кожного регенерата при химическом и термическом факторах поражения

Fig. 4. The level of proliferative cell activity at all stages of the experiments (Ki-67 protein level) in the epidermal layer of the skin regenerate under chemical and thermal burns

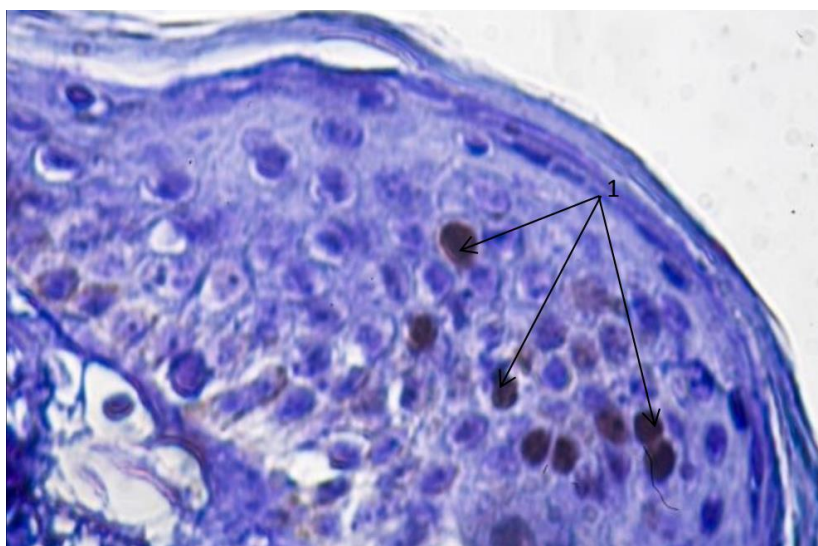


Рис. 5. Термический ожог кожи, 20-е сут опыта, использование геля «Эйковит».

Ki67-позитивные клетки в составе регенерирующего эпидермиса (1).

Фиксация 10 % нейтральным формалином.

Визуализация при помощи пероксидазы. Окраска гематоксилином Майера. 90×7

Fig. 5. Thermal burn. Experiment, Day 20. “Eykovit” gel. Ki67 positive cells in regenerating epidermis (1).

Fixation: 10 % neutral formalin. Visualization with peroxidase. Mayer's hematoxylin staining. 90×7

Стадия 7–10-х сут характеризовалась качественными преобразованиями регенерата, трансформацией из провизорного в дефинитивное состояние.

Выявление в составе эпидермального пласта CD31-позитивных клеток стало морфологическим показателем заживления дефекта по дермальному типу и формирования рубца. Реализация биологических компетенций клеток в сериях с применением геля «Эйковит» осуществлялась раньше, чем способствовала активизация липофильного варианта трансмембранного поступления в клетки полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в препарате. Эти кислоты, включаясь в систему межклеточного обмена, ингибируют фосфолипазы, встраиваются в билипидный слой мембран, участвуют в регенерации биомембран, выполняя роль липидных шпиков, инициируют прерывание свободнорадикального окисления.

Органогенез сальных желёз осуществлялся в виде двух хроноэтапов, первый из которых (10–14 сут) сопровождался формированием свободно открывающихся на поверхность восстановленного эпидермиса желёз. Выделенное кожное сало saniровало регене-

рирующую поверхность, обеспечивало эластичность и предотвращало формирование трещин. Вторым этапом формирования сальных желёз совпал по времени с формированием зачатков волос и начался после 20 сут регенерации.

К 14-м сут эпидермальный пласт находился в состоянии тканево-типической дифференцировки, ороговевшие кератиноциты были представлены отдельными участками и не формировали непрерывного защитного слоя. Зачатки сальных желёз в опытах с применением геля «Эйковит» вступали в стадию железистой дифференцировки: в них образовались секреторные отделы и выводные протоки.

К 20-м сут эпидермальный пласт характеризовался наличием камбиальных и дифференцированных слоёв. При контактном дерматите хроновектор процесса репарации запаздывал по сравнению с термическим ожогом и кожной раной, отсутствовали зачатки дериватов, заживление дефекта происходило по дермальному типу.

К 30-м сут обеспечивалась реституция поражённого участка кожи в зоне раневого дефекта и после термического ожога. Следует отметить, что активность процессов репара-

тивной регенерации кожи и её дериватов контролировалась состоянием локальных регуляторных факторов. Одним из объективных показателей морфогенеза кожного регенерата являлся хроновектор конвергенции и плотность иммунокомпетентных клеток в составе эпителиального и мезенхимального компонентов на стадиях регенерации. Хроновектор

вовлечения в состав эпидермального компонента клеток CD1-альфа и CD3 декларировал стартовое состояние кожного типа регенерации и реституции пораженного участка. Выявление в составе эпидермального пласта регенерата CD31-позитивных клеток может рассматриваться как предиктор субституции (рис. 6).

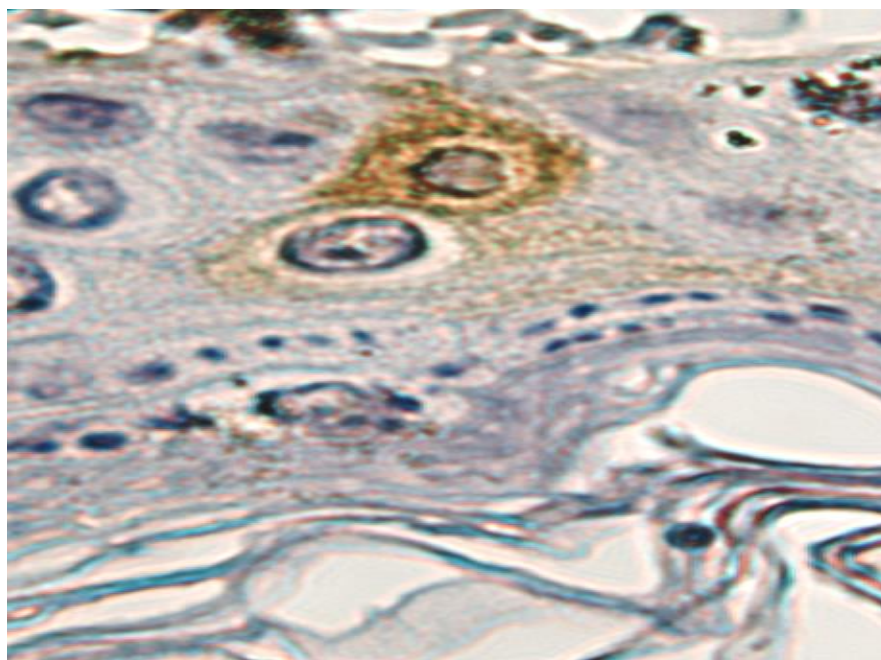


Рис. 6. Содержание CD31-позитивных клеток в эпителиальном компоненте формирующегося кожного регенерата

Fig. 6. CD31-positive cells in the epithelium component of skin regenerate

Выводы:

1. Хроновектор конвергенции иммунокомпетентных клеток при заживлении дефектов кожи является критерием реституции эпидермального и соединительнотканного компонентов регенерата и дериватов кожи – сальных желёз и волос. Соблюдение отмеченного хроновектора обеспечивает становление провизорного регенерата и его дальнейшую трансформацию в дефинитивное состояние.

2. Одним из итогов десинхроноза конвергенции может быть заживление по дермальному варианту и субституция.

3. Полемика по поводу провизорного / дефинитивного состояния кожного регенерата продолжает страницу обсуждения «об интерференции детерминаций» и «презумпции провизорности» [14, 29].

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (номер контракта МК-2804.2022.3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Соловьёв Г.С., Шидин В.А., Матусевич С.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Леднева Д.С., Матвиенко В.В., Нургалиева А.Р., Соловьёва О.Г., Спирина Ю.С., Стеблюк А.Н.

Статистическая обработка данных: Ахматов А.В., Леднева Д.С., Спирина Ю.С.

Анализ и интерпретация данных: Соловьёв Г.С., Шидин В.А., Марков А.А.

Написание и редактирование текста: Соловьёв Г.С., Шидин В.А., Матвиенко В.В.

Литература

1. Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015; 4 (1): 26–38.
2. Безносик В.Н., Безносик Р.В., Стадников А.А., Шевлюк Н.Н. О влиянии окситоцина на репаративные гистогенезы в периодонте и слизистой оболочке воздухоносных путей (экспериментальное исследование). Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8 (3): 18–25.
3. Abdo J., Ortman H. Biologic and synthetic cellular and/or tissue-based products and smart wound dressings. Surgical Clinics of North America. 2020; 100 (4): 741–756.
4. Pandey A., Sharma N.K., Dhiman N.K. Comparative evaluation of buccal pad of fat with and without bovine collagen membrane in the management of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. National journal of maxillofacial surgery. 2020; 11: 57–63.
5. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signaling dynamics in embryonic development. Biochem J. 2021; 478 (23): 4045–4070.
6. Русакова С.Э., Бирнина В.В., Камардин Е.В. Мезенхима, эпителии и «эпителиально-мезенхимальные переходы». В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 5. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2018: 40–46.
7. Koniaeva A.D., Badaraev A.D., Bolbasov E.N., Stankevich K.S., Tverdokhlebov S.I., Koniaeva A.D., Krikova S.A., Varakuta E.Y., Shesterikov E.V., Nemoykina A.L., Bouznik V.M., Zhukov Y.M., Mishin I.P. Piezoelectric polymer membranes with thin antibacterial coating for the regeneration of oral. Applied Surface Science. 2020; 504: 144068.
8. Koniaeva A.D., Varakuta E.Yu., Leiman A.E., Bolbasov E.N., Stankevich K.S. Changes in the cellular composition of the inflammatory infiltrate and connective tissue of the oral mucosa in rats during wound healing using a protective piezoelectric coating. Clinical and Experimental Morphology. 2022; 1 (11): 50–61.
9. Lee K., Kim E.H., Shin D., Roh J.L. Accelerated oral wound healing using a pre-vascularized mucosal cell sheet. Scientific reports. 2017; 7 (1): 10677.
10. Xu X., Cui N., Wang E. Application of an acellular dermal matrix to a rabbit model of oral mucosal defects. Experimental and therapeutic medicine. 2018; 15 (3): 2450–2456.
11. Шевлюк Н.Н., Гатиатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9 (1): 86–93.
12. Билялов А.И., Абызов М.С., Титова А. Комбинированное применение плазмидного препарата pCMV-VEGFA и аутодермопластики для стимуляции заживления кожных дефектов в эксперименте. Гены и клетки. 2018; 13 (1): 90–94.
13. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мавликеев М.О. Индукция репаративного рабдомиогистогенеза ген-активированным гидрогелем на основе гиалуроновой кислоты в эксперименте. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2021: 94–98.
14. Соловьёв Г.С., Янин В.Л., Пантелеев С.М., Баженов Д.В., Вихарева Л.В., Шидин В.А., Молокова О.А., Соловьёва О.Г., Маргарян А.В., Иванов И.В., Иванова Е.В., Истомина О.Ф., Морозова Е.В., Мкртычева К.К., Мухамедьяров Д.А., Гарчук И.В., Вотинцев А.А., Хадиева Е.Д., Алексеева Ю.В., Сазонова Н.А., Анищенко О.А., Карпова Я.А., Соловьёв В.Г., Аптекарь И.А., Бондаренко О.М., Шидин А.В., Спирина Ю.С., Гузенкова Д.В. Дивергентная теория эволюционирования тканей академика Н.Г. Хлопина и дивергенция органогенеза при формировании провизорных структур. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2021: 53–64.
15. Савостьянов Г.А. Пути построения трехмерной гистологии. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2021: 53–61.

16. *Сергеев Т.Н., Новожилов К.А., Николенко В.Н.* Математическая модель сопряжения клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации. Медицинская наука и образование Урала. 2022; 23 (1 (109)): 145–148.
17. *Шестакова В.Г., Банин В.В., Баженов Д.В.* Морфометрия и математическое моделирование регенераторного процесса полнослойной раны кожи при стимулированном ангиогенезе. Медицинская наука и образование Урала. 2022; 23 (1 (109)): 200–203.
18. *Kartasalo K., Latonen L., Vihinen J., Visakorpi T., Nykter M., Ruusuvaori P.* Comparative analysis of tissue reconstruction algorithms for 3D histology. Bioinformatics. 2018; 34 (17): 3013–3021.
19. *Бычков В.Г., Вихарева Л.В., Зуевский В.П.* Методология выявления инициаторных и промоторных факторов в процессе онкогенеза при суперинвазивном описторхозе. Медицинская наука и образование Урала. 2022; 23 (1 (109)): 47–50.
20. *Семченко В.В., Барашкова С.А., Ноздрин В.Н., Артемьев В.Н.* Гистологическая техника: учебное пособие. 3-е изд., доп. и перераб. Омск; Орёл: Омская областная типография; 2006. 290.
21. *Гаршин В.Г.* Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. Москва; 1939. 140.
22. *Дунаев П.В.* Органоспецифическая детерминация и дифференцировка генетически родственных тканей в онтогенезе и регуляция тканевых процессов. Закономерности морфогенеза и регуляции тканевых процессов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях: материалы Всероссийской научной конференции анатомов, гистологов и эмбриологов. Тюмень: Вектор-Бук; 1998: 5–6.
23. *Harima Y., Takashima Y., Ueda Y., Ohtsuka T., Kageyama R.* Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the Hes7 gene. Cell Rep. 2013; 3 (1): 1–7.
24. *Shamir M., Bar-On Y., Phillips R., Milo R.* SnapShot: Timescales in Cell Biology. Cell. 2016; 164 (6): 1302–1302.
25. *Matsuda M., Hayashi H., Garcia-Ojalvo J., Yoshioka-Kobayashi K., Kageyama R., Yamanaka Y., Ikeya M., Toguchida J., Alev C., Ebisuya M.* Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds. Science. 2020; 369 (6510): 1450–1455.
26. *Albeck J.G., Mills G.B., Brugge J.S.* Frequency-modulated pulses of ERK activity transmit quantitative proliferation signals. Mol Cell. 2013; 49 (2): 249–261.
27. *Nelson D.E., Ihekweaba A.E., Elliott M., Johnson J.R., Gibney C.A., Foreman B.E., Nelson G., See V., Horton C.A., Spiller D.G., Edwards S.W., McDowell H.P., Unitt J.F., Sullivan E., Grimley R., Benson N., Broomhead D., Kell D.B., White M.R.* Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression. Science. 2004; 306 (5696): 704–708.
28. *Tsiarlis C., Großhans H.* Gene expression oscillations in *C. elegans* underlie a new developmental clock. Curr Top Dev Biol. 2021; 144: 19–43.
29. *Соловьев Г.С., Янин В.Л., Бажанов А.Н.* Проявление интерференции детерминаций в механизмах эмбрио-, гисто- и органогенезов. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010: 34.

Поступила в редакцию 06.09.2023; принята 09.10.2023.

Авторский коллектив

Шидин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: shidinv@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

Аптекарь Игорь Александрович – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: aptekar72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6977-676X>.

Ахматов Александр Владимирович – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: ska-87@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8508-7915>.

Леднева Дарья Сергеевна – ассистент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: lednyova2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0361-135X>.

Марков Александр Анатольевич – кандидат медицинских наук, директор НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: markova@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>.

Матвиенко Виктор Васильевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

Матусевич Сергей Львович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>.

Нурғалиева Алия Рамазановна – заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ ЯНАО «Му-жевская ЦРБ». 629640, Россия, Ямало-Ненецкий автономный округ, с. Мужы, ул. Архангельского, 7; e-mail: aar-0402@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9380-0499>.

Соловьёв Георгий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: solovyev@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>.

Соловьева Ольга Георгиевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: solog.fedor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3447-6755>.

Спирина Юлия Сергеевна – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0393-5983>.

Стеблюк Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог КФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. 350000, Россия, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6; e-mail: steblyuk@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>.

Образец цитирования

Шидин В.А., Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Леднева Д.С., Марков А.А., Матвиенко В.В., Матусевич С.Л., Нурғалиева А.Р., Соловьёв Г.С., Соловьёва О.Г., Спирина Ю.С., Стеблюк А.Н. Морфогенез кожного регенерата и локальные факторы его регуляции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 153–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-153-168.

MORPHOGENESIS OF SKIN REGENERATE AND LOCAL FACTORS OF ITS REGULATION

V.A. Shidin¹, I.A. Aptekar¹, A.V. Akhmatov¹, D.S. Ledneva¹, A.A. Markov¹,
V.V. Matvienko¹, S.L. Matusevich¹, A.R. Nurgalieva², G.S. Solov'ev¹,
O.G. Solov'eva¹, Yu.S. Spirina¹, A.N. Steblyuk³

¹ Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

² Muzhi Central Regional Hospital, Muzhi, Russia;

³ National Medical Research Center, Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery" named after academician S.N. Fedorov, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Regeneration of the skin and its derivatives after injuries occurs in one of two ways: cutaneous (restitution) or dermal (substitution). However, there are three healing mechanisms: primary intention, secondary intention and healing by a scab. Regeneration activity correlates with environmental factors, stimulants, compliance with the chronovector of involvement in the cell regenerate of all different derivatives, involved in histo- and organogenesis in the affected area.

The aim of the study is to identify the importance of promoter cells, temperature and Eikovit gel at different stages of thermal burn wound healing, contact dermatitis and wound skin defects and to determine the stage of provisional regenerate transformation into the definitive state.

Materials and Methods. The formation of reparative skin regenerate was studied on outbred male mice weighing 25 ± 5 g ($n=126$). Different injuries to the skin of the back were modelled. All mice were divided into 4 groups: Full-thickness wound, Thermal burn, Contact dermatitis, and Control. Thermal damage was carried out with Tertsik RS232C device (Russia), module area – 1 cm², exposure time – 3 minutes, and temperature – 80 °C. Contact dermatitis was modeled by rubbing a 0.5 % alcohol-acetone solution of 2,4-dinitrochlorobenzene (2,4-DNCB) into the skin. The skin wound was cut out using an oval stencil (3×4 mm). We used three temperature modes to influence the developing regenerate: +8 °C (cold), +42 °C (heat), and +33 °C (control). Sampling was conducted on days 3, 7, 10, 14, 20, 30 of the experiment, fixed in 10 % neutral formalin, and embedded in paraffin. Sections were stained with Mayer's hematoxylin and eosin. Immunohistochemistry detected CD1-alpha, CD3, and CD31. Proliferative activity was monitored by Ki-67-positive cells.

Results. The convergence chronovector of immunocompetent cells during skin wound healing ensures the restitution of skin components and its derivatives. One of the signs of the correct chronovector direction is the formation of a provisional level substrate and its further transformation into a definitive state. Convergence desynchronosis can lead to dermal healing and substitution.

Key words: skin, experiment, male mice, full-thickness wound, thermal burn, contact dermatitis, regeneration.

The work is carried out with financial support from the Council on Grants of the President of the Russian Federation within the framework of the Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists (contract number MK-2804.2022.3).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Solov'ev G.S., Shidin V.A., Matusevich S.L.

Literature search, participation in the research study, data processing: Aptekar' I.A., Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Matvienko V.V., Nurgalieva A.R., Solov'eva O.G., Spirina Yu.S., Steblyuk A.N.

Statistical data processing: Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Spirina Yu.S.

Data analysis and interpretation: Solov'ev G.S., Shidin V.A., Markov A.A.

Text writing and editing: Solov'ev G.S., Shidin V.A., Matvienko V.V.

References

1. Alekseeva N.T., Nikityuk D.B., Klochkova S.V. Analiticheskaya morfologiya reparativnoy regeneratsii v kozhe pod deystviem razlichnykh regional'nykh faktorov [Analytical morphology of skin reparative regeneration under various regional factors]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 4 (1): 26–38 (in Russian).
2. Beznosik V.N., Beznosik R.V., Stadnikov A.A., Shevlyuk N.N. O vliyaniy oksitotsina na reparativnye gistogenezy v periodonte i slizistoy obolochke vozdukhonosnykh putey (eksperimental'noe issledovanie) [The effect of oxytocin on reparative histogenesis in the periodontium and mucous membrane of the airways (Experimental study)]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019; 8 (3): 18–25 (in Russian).
3. Abdo J., Ortman H. Biologic and synthetic cellular and/or tissue-based products and smart wound dressings. *Surgical Clinics of North America*. 2020; 100 (4): 741–756.
4. Pandey A., Sharma N.K., Dhiman N.K. Comparative evaluation of buccal pad of fat with and without bovine collagen membrane in the management of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. *National journal of maxillofacial surgery*. 2020; 11: 57–63.
5. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signaling dynamics in embryonic development. *Biochem J*. 2021; 478 (23): 4045–4070.

6. Rusakova S.E., Birina V.V., Kamardin E.V. Mezenkhima, epiteliy i «epitelial'no-mezenkhimal'nye perekhody» [Mesenchyme, epithelia and “epithelial-mesenchymal transitions”]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21st century]. Vyp. 5. St. Petersburg: DEAN; 2018: 40–46 (in Russian).
7. Koniaeva A.D., Badaraev A.D., Bolbasov E.N., Stankevich K.S., Tverdokhlebov S.I., Koniaeva A.D., Krikova S.A., Varakuta E.Y., Shesterikov E.V., Nemoykina A.L., Bouznik V.M., Zhukov Y.M., Mishin I.P. Piezoelectric polymer membranes with thin antibacterial coating for the regeneration of oral. *Applied Surface Science*. 2020; 504: 144068.
8. Koniaeva A.D., Varakuta E.Yu., Leiman A.E., Bolbasov E.N., Stankevich K.S. Changes in the cellular composition of the inflammatory infiltrate and connective tissue of the oral mucosa in rats during wound healing using a protective piezoelectric coating. *Clinical and Experimental Morphology*. 2022; 1 (11): 50–61.
9. Lee K., Kim E.H., Shin D., Roh J.L. Accelerated oral wound healing using a pre-vascularized mucosal cell sheet. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 10677.
10. Xu X., Cui N., Wang E. Application of an acellular dermal matrix to a rabbit model of oral mucosal defects. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018; 15 (3): 2450–2456.
11. Shevlyuk N.N., Gatiatullin I.Z., Stadnikov A.A. Osobennosti reparativnykh gistogenezo pri ispol'zovanii bioplasticheskikh materialov [Features of reparative histogenesis in bioplastic material application]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2020; 9 (1): 86–93 (in Russian).
12. Bilyalov A.I., Abyzov M.S., Titova A. Kombinirovannoe primeneniye plazmidnogo preparata pCMV-VEGFA i autodermoplastiki dlya stimulyatsii zazhivleniya kozhnykh defektov v eksperimente [Combined use of plasmid drug pCMV-VEGFA and autodermoplasty for stimulation of skin defect healing in the experiment]. *Geny i kletki*. 2018; 13 (1): 90–94 (in Russian).
13. Deev R.V., Bozo I.Ya., Mavlikeev M.O. Induktsiya reparativnogo rabdomiogistogeneza gen-aktivirovannyim gidrogelem na osnove gialuronovoy kisloty v eksperimente [Induction of reparative rhabdomyohistogenesis by a gene-activated hydrogel based on hyaluronic acid in an experiment]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21st century]. Vyp. 6. St. Petersburg: DEAN; 2021: 94–98 (in Russian).
14. Solov'ev G.S., Yanin V.L., Panteleev S.M., Bazhenov D.V., Vikhareva L.V., Shidin V.A., Molokova O.A., Solov'eva O.G., Margaryan A.V., Ivanov I.V., Ivanova E.V., Istomina O.F., Morozova E.V., Mkrtycheva K.K., Mukhamed'yarov D.A., Garchuk I.V., Votintsev A.A., Khadieva E.D., Alekseeva Yu.V., Sazonova N.A., Anishchenko O.A., Karpova Ya.A., Solov'ev V.G., Aptekar' I.A., Bondarenko O.M., Shidin A.V., Spirina Yu.S., Guzenkova D.V. Divergentnaya teoriya evolyutsionirovaniya tkaney akademika N.G. Khlopina i divergentsiya organogeneza pri formirovaniy provizornykh struktur [Khlopin and organogenesis divergence during provisional structure formation]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21st century]. Vyp. 6. St. Petersburg: DEAN; 2021: 53–64 (in Russian).
15. Savost'yanov G.A. Puti postroeniya trekhmernoy gistologii [Ways to construct three-dimensional histology]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21st century]. Vyp. 6. St. Petersburg: DEAN; 2021: 53–61 (in Russian).
16. Sergeev T.N., Novozhilov K.A., Nikolenko V.N. Matematicheskaya model' sopryazheniya kletochnykh mekhanizmov neyrovospaleniya i neyrodegeneratsii [Mathematical model of inflammation and neurodegeneration in cellular mechanism linking]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2022; 23 (1 (109)): 145–148 (in Russian).
17. Shestakova V.G., Banin V.V., Bazhenov D.V. Morfometriya i matematicheskoe modelirovaniye regeneratornogo protsessa polnosloynnoy rany kozhi pri stimulirovannom angiogeneze [Morphometry and mathematical modeling of the regenerative process of a full-thickness skin wound during stimulated angiogenesis]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2022; 23 (1 (109)): 200–203 (in Russian).
18. Kartasalo K., Latonen L., Vihinen J., Visakorpi T., Nykter M., Ruusuvaori P. Comparative analysis of tissue reconstruction algorithms for 3D histology. *Bioinformatics*. 2018; 34 (17): 3013–3021.
19. Bychkov V.G., Vikhareva L.V., Zuevskiy V.P. Metodologiya vyyavleniya initsiatornykh i promotornykh faktorov v protsesse onkogeneza pri superinvazionnom opistorkhoze [Methodology for detecting initiator and promoter factors in the process of oncogenesis in superinvasive opisthorchiasis]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2022; 23 (1 (109)): 47–50 (in Russian).

20. Semchenko V.V., Barashkova S.A., Nozdrin V.N., Artem'ev V.N. *Gistologicheskaya tekhnika: uchebnoe posobie* [Histological technique: Textbook.]. 3-e izd., dop. i pererab. Omsk; Orel: Omskaya oblastnaya tipografiya; 2006. 290 (in Russian).
21. Garshin V.G. *Vospalitel'nye razrastaniya epiteliya, ikh biologicheskoe znachenie i otnoshenie k probleme raka* [Inflammatory epithelium growth, iological significance and correlation with cancer]. Moscow; 1939. 140 (in Russian).
22. Dunaev P.V. Organospetsificheskaya determinatsiya i differentsirovka geneticheskikh rodstvennykh tkany v ontogeneze i regulatsiya tkanykh protsessov [Organ-specific determination and differentiation of genetically related tissues in ontogenesis and regulation of tissue processes]. *Zakonomernosti morfogeneza i regulatsii tkanykh protsessov v normal'nykh, eksperimental'nykh i patologicheskikh usloviyakh: materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii anatomov, gistologov i embriologov* [Patterns of morphogenesis and regulation of tissue processes in norm, experiment and pathology: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference of Anatomists, Histologists and Embryologists]. Tyumen': Vektor-Buk; 1998: 5–6 (in Russian).
23. Harima Y., Takashima Y., Ueda Y., Ohtsuka T., Kageyama R. Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the *Hes7* gene. *Cell Rep.* 2013; 3 (1): 1–7.
24. Shamir M., Bar-On Y., Phillips R., Milo R. SnapShot: Timescales in Cell Biology. *Cell.* 2016; 164 (6): 1302–1302.
25. Matsuda M., Hayashi H., Garcia-Ojalvo J., Yoshioka-Kobayashi K., Kageyama R., Yamanaka Y., Ikeya M., Toguchida J., Alev C., Ebisuya M. Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds. *Science.* 2020; 369 (6510): 1450–1455.
26. Albeck J.G., Mills G.B., Brugge J.S. Frequency-modulated pulses of ERK activity transmit quantitative proliferation signals. *Mol Cell.* 2013; 49 (2): 249–261.
27. Nelson D.E., Ihekweaba A.E., Elliott M., Johnson J.R., Gibney C.A., Foreman B.E., Nelson G., See V., Horton C.A., Spiller D.G., Edwards S.W., McDowell H.P., Unitt J.F., Sullivan E., Grimley R., Benson N., Broomhead D., Kell D.B., White M.R. Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression. *Science.* 2004; 306 (5696): 704–708.
28. Tsiairis C., Großhans H. Gene expression oscillations in *C. elegans* underlie a new developmental clock. *Curr Top Dev Biol.* 2021; 144: 19–43.
29. Solov'ev G.S., Yanin V.L., Bazhanov A.N. Proyavlenie interferentsii determinatsiy v mekhanizмах embrio-, gisto- i organogeneza [Manifestation of determination interference in embryo-, histo- and organogenesis]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanyaya inzheneriya.* 2010: 34 (in Russian).

Received September 06, 2023; accepted October 09, 2023.

Information about the authors

Shidin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: shidinv@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

Aptekar' Igor' Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Postgraduate Degree Seeker, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: aptekar72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6977-676X>.

Akhmatov Aleksandr Vladimirovich, Postgraduate Degree Seeker, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: ska-87@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8508-7915>.

Ledneva Dar'ya Sergeevna, Teaching Assistant, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: lednyova2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0361-135X>.

Markov Aleksandr Anatol'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Director of the Research Institute of Medical Biotechnologies and Biomedicine, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: markova@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>.

Matvienko Viktor Vasil'evich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

Matusevich Sergey L'vovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>.

Nurgalieva Aliya Ramazanovna, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Muzhi Central Regional Hospital. 629640, Russia, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Muzhi, Arkhangelskiy St., 7; e-mail: aar-0402@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9380-0499>.

Solov'ev Georgiy Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Acting Head of the Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: solovyev@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>.

Solov'eva Ol'ga Georgievna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: solog.fedor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3447-6755>.

Spirina Yuliya Sergeevna, Postgraduate Degree Seeker, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0393-5983>.

Steblyuk Aleksey Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Ophthalmologist, National Medical Research Center, Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery" named after academician S.N. Fedorov, Ministry of Health of the Russian Federation. 350000, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan St., 6; e-mail: steblyuk@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>.

For citation

Shidin V.A., Aptekar' I.A., Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Markov A.A., Matvienko V.V., Matusevich S.L., Nurgalieva A.R., Solov'ev G.S., Solov'eva O.G., Spirina Yu.S., Steblyuk A.N. Morfogenez kozhnogo regenerata i lokal'nye faktory ego regulyatsii [Morphogenesis of skin regenerate and local factors of its regulation]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 153–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-153-168 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru