

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

Founder and publisher:
Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical
Hospital No. 1,
Public Health Ministry of Kras-
nodar Region

Address: 1 Maya str., 167,
Krasnodar, 350086

Editorial office:
Rossiyskaya str, 140, Krasnodar,
350086
Phone: +7 (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru

Innovative Medicine of Kuban
is registered in the Federal
Service for Supervision of
Communications, Information
Technology and Mass Media
on December 9, 2015

Registration number:
EI No FS77-025
dated March 31, 2022
Published quarterly

Executive editor:
Svetlana A. Shevchuk
imk-journal@mail.ru

Editor, translator:
Irina N. Shved
kkb1research@miackuban.ru

Website:
<https://www.innovmedkub.ru>

The Editorial Board of the Innova-
tive Medicine of Kuban follows
the principles and standards of
Committee on Publication Ethics
(COPE).

The advertisers are responsible
for the accuracy of any advertis-
ing information.

The Journal is included in the Rus-
sian Science Citation Index (RSCI)
and registered in the Scientific
Electronic Library eLIBRARY.RU,
the license agreement No. 444-
08/2016.

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and practical journal

Vol. 7 no. 2.

2022

DOI: 10.35401/2541-9897

Editor-in-Chief:

Vladimir A. Porhanov, Professor, Dr. Sci. (Med.),
Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute – Ochapovsky
Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy chief
physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional
Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Gerasim G. Muzlaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Asker A. Afaunov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Gilbert Massard, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Lux-
embourg, Luxembourg

Gonzalo Varela, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Biomed-
ical Research of Salamanca, Salamanca, Spain

Pier L. Filosso, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Turin,
Turin, Italy

Aleksander A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Stavropol
State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Aleksander N. Blazhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban
State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medi-
cal University, Krasnodar, Russian Federation

Marianna A. Barabanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific
Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital
No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Natalya E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National
Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medi-
cal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Ilya V. Mikhailov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Aleksey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Ilya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russian Federation

Yury P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medi-
cal University, Krasnodar, Russian Federation

Aleksander G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Aleksey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Irina A. Pashkova, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Insti-
tute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar,
Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical Uni-
versity, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research In-
stitute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasno-
dar, Russian Federation

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Insti-
tute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar,
Russian Federation

Vasily P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scien-
tific center "Biostatistics", Anapa, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian
Academy of Sciences, Bakulev National Medical Research Center
for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Renat S. Akchurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical
Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Aleksander A. Potapov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of
Russian Academy of Sciences, Research Institute of Neurosur-
gery named after Academician NN Burdenko, Moscow, Rus-
sian Federation

Igor I. Zatevakhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Rus-
sian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russian Federation

Sergey F. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of
Russian Academy of Sciences, All-Russian Centre for Disaster
Medicine 'Zaschita', Moscow, Russian Federation

Mogeli Sh. Khubutia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of
Russian Academy of Sciences, Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Igor N. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Mem-
ber of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Neuro-
surgery named after Academician NN Burdenko, Moscow,
Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov
Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Kirill G. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, City Clinical Hospi-
tal named after SP Botkin, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint-Petersburg
Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg,
Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University), Mos-
cow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding
Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National
Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Turin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Acad-
emy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russian Federation

Vladimir L. Zelman, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of
Southern California, Los Angeles, USA

Raja Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine
at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton
Hospital, National Heart and Lung Institute, London, Great
Britain

Pascal Thomas, Dr. Sci. (Med.), Professor, Aix-Marseille Univer-
sity, Marseille, France

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications where the main scientific results, doctoral dissertations and PhD theses should be published.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

| | |
|--|----|
| В.Т. Корхмазов ИЗБЫТОЧНАЯ СМЕРТНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19..... | 5 |
| Г.С. Маль, А.А. Кузнецов ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ PCSK9 В ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ..... | 14 |
| В.В. Федюшкин, А.Г. Барышев, С.Н. Пятаков, И.В. Голиков, Э.Н. Шубров, К.В. Триандафилов, С.Н. Щерба, К.Г. Триандафилов, А.С. Щерба ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ КОПЧИКОВЫМ ХОДОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ АБСЦЕССОМ..... | 22 |
| И.М. Быков, Д.А. Любченко, К.А. Попов, Я.Е. Денисова, А.Н. Столярова, М.А. Попова ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.... | 31 |
| А.А. Волков, Н.В. Будник, И.Д. Мустапаев, Н.Р. Березенцев, А.С. Меметова СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ОПЕРАЦИИ VENTRAL ONLAY ПРИ ПРОТЯЖЕННЫХ РЕЦИДИВНЫХ СТРИКТУРАХ БУЛЬБОЗНОЙ УРЕТРЫ | 37 |
| Е.В. Зиновьев, Д.О. Вагнер, Е.К. Букаткина К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ОБОЖЖЕННЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ОМЕПРАЗОЛОМ..... | 46 |
| Ю.Л. Зейналов, Г.В. Дьячкова, А.В. Бурцев, И.В. Сутягин, К.А. Дьячков МИНЕРАЛЬНЫЙ И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ДЕФОРМАЦИИ..... | 51 |

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

| | |
|--|----|
| Н.С. Николаев, Л.И. Малюченко, А.С. Карпунин, В.В. Яковлев, А.Л. Максимов, Е.В. Григорьева, Н.И. Рожков ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМПЛАНТАТА С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ПОЗИТИВНОГО ПАЦИЕНТА..... | 59 |
|--|----|

ОБЗОРЫ

| | |
|---|----|
| И.В. Гилевич, И.С. Поляков, В.А. Порханов, А.П. Сторожук, А.Г. Завгородняя, Е.А. Коломийцева, А.С. Сотниченко ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ПУПОВИНЫ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ..... | 67 |
| А.В. Поморцев, Л.А. Митина, В.Г. Щербина ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ СИСТЕМ ЭХОГРАФИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ Фолликулярных неоплазий..... | 77 |
| Е.А. Пасечникова, В.Н. Бодня, Д.В. Кадомцев, А.Ю. Георгиева, В.А. Порханов, Д.Д. Шевчук ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ..... | 85 |

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

| | |
|--|----|
| Valery T. Korkhmazov THE EXCESS MORTALITY CONNECTED WITH COVID-19 PANDEMIC..... | 5 |
| Galina S. Mal, Andrey A. Kuznetsov CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE POSSIBILITIES OF PCSK9 INHIBITORS IN THE ACHIEVEMENT OF ATHEROGENIC LIPOPROTEINS TARGET VALUES..... | 14 |
| Vladimir V. Fedyushkin, Alexander G. Baryshev, Stanislav N. Pyatakov, Igor V. Golikov, Erik N. Shubrov, Konstantin V. Triandafilov, Sergey N. Scherba, Konstantin G. Triandafilov, Anastasia S. Scherba TREATMENT OPTIMIZATION OF PATIENTS WITH EPITHELIAL COCCYGEAL PASSAGE COMPLICATED BY AN ABSCESS..... | 22 |
| Ilya M. Bykov, Dmitry A. Lubchenko, Konstantin A. Popov, Yana E. Denisova, Anzhela N. Stolyarova, Munya A. Popova CHANGES IN INDICATORS OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH DRUG ADDICTION DURING THE REHABILITATION..... | 31 |
| Andrey A. Volkov, Nikolay V. Budnik, Irbaykhan D. Mustapaev, Nikita R. Berezentsev, Alina S. Memetova IMPROVING THE TECHNIQUE OF VENTRAL ONLAY SURGERY FOR EXTENDED RECURRENT STRICTURES OF THE BULBOUS URETHRA | 37 |
| Evgeny V. Zinoviev, Denis O. Vagner, Ekaterina K. Bukatkina ON THE PREVENTION OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN BURNED PATIENTS TREATED WITH OMEPRAZOLE..... | 46 |
| Yusif L. Zeynalov, Galina V. Diachkova, Alexander V. Burtsev, V. Sutyagin, Konstantin A. Diachkov MINERAL AND BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS DEPENDING ON THE MAGNITUDE OF THE DEFORMITY..... | 51 |

CASE REPORTS

| | |
|--|----|
| Nikolay S. Nikolaev, Leonid I. Malyuchenko, Aleksey S. Karpukhin, Vadim V. Yakovlev, Alexander L. Maksimov, Elena V. Grigor'eva, Nikita I. Rozhkov THE USE OF AN ANTIBACTERIAL IMPLANT IN THE TREATMENT OF PERIPROSTHETIC INFECTION IN AN HIV-POSITIVE PATIENT..... | 59 |
|--|----|

REVIEWS

| | |
|--|----|
| Irina V. Gilevich, Igor S. Polyakov, Vladimir A. Porhanov, Alexander P. Storozhuk, Anna G. Zavgorodnyaya, Elena A. Kolomiytseva, Alexander S. Sotnichenko APPLICATION OF CELLS OF CORD BLOOD AND UMBILICAL CORD: ACHIEVEMENTS, CHALLENGES AND PERSPECTIVES..... | 67 |
| Aleksey V. Pomortsev, Larisa A. Mitina, Viktoria G. Shcherbina AN OVERVIEW OF TI-RADS SYSTEMS FROM A POINT OF VIEW OF FOLLICULAR TUMORS DIAGNOSIS..... | 77 |
| Elizaveta A. Pasechnikova, Vadim N. Bodnya, Dmitry V. Kadomtsev, Anastasia Yu. Georgieva, Vladimir A. Porhanov, Daniil D. Shevchuk THE EPITHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION IN CANCER: PATHOGENETIC FEATURES..... | 85 |



Избыточная смертность, связанная с пандемией COVID-19

В.Т. Корхмазов

Городская больница № 1, Новороссийск, Россия

* В.Т. Корхмазов, Городская больница № 1, 353915, Новороссийск, ул. Революции 1905 года, д. 30, Korxmazov@mail.ru

Поступила в редакцию: 11 мая 2022 г. Исправлена 18 мая 2022 г. Принята к печати: 28 мая 2022 г.

Резюме

Актуальность: Все страны мира во время пандемии COVID-19 столкнулись с увеличением смертности населения по сравнению с предыдущими годами, и оно объясняется не только зарегистрированными случаями смерти от новой коронавирусной инфекции. В статье обсуждается проблема избыточной смертности в период пандемии COVID-19 от всех причин.

Цель исследования: Оценка масштабов и структуры избыточных случаев смерти в период пандемии COVID-19 по основным классам МКБ-10 в среднем по Российской Федерации (РФ), а также в разрезе отдельных субъектов РФ, в том числе входящих в состав Южного федерального округа.

Материал и методы: Использованы данные государственной статистики смертности за период 2019–2020 гг. Уровень избыточной смертности определялся как разница между числом умерших от конкретных причин в анализируемый период времени (2020 г.) по сравнению с этим же периодом за предыдущий год. Картограммы и диаграммы построены с использованием бесплатного сервиса Datawrapper (<https://app.datawrapper.de/>)

Результаты: В России в 2021 г. умерло на 340279 человек больше, чем в 2019 г. Общий коэффициент смертности от всех причин в среднем составил $1460,2 \pm 299,0$ (коэффициент вариации 0,19) на 100 тыс. населения, что на 19,2% выше, чем в 2019 г. (1225,1 на 100 тыс. населения). В структуре факторов «избыточной смерти» на первом месте стоят причины, связанные с новой коронавирусной инфекцией (42,5%). На втором и третьем – болезни системы кровообращения (28,6%) и болезни органов дыхания (11,0%). В 2020 г. в трудоспособном возрасте от болезней системы кровообращения умерло на 23432 человек больше, чем в 2019 г.

По некоторым классам болезней уровень общей смертности снизился. По числу случаев снижения доминируют злокачественные новообразования – в 2020 г. умерло на 2939 человек меньше, чем в 2019 г. Вместе с тем в 2020 г. удельный вес числа лиц трудоспособного возраста, умерших от злокачественных новообразований, в сравнении с 2019 г., увеличился на 1,9 процентных пункта и составил 22,0%. Интенсивный показатель смертности в целом по России по классу «Новообразования» в 2020 г. составил 202,0 случая, что на 2,5% выше целевого показателя Федерального проекта «Борьба с онкологическим заболеваниями». Это свидетельствует о необходимости повышения эффективности деятельности участников реализации данного федерального проекта.

Выводы: Пандемия COVID-19 несоразмерно повлияла на уровень смертности населения на разных территориях страны как от причин, связанных с новой коронавирусной инфекцией, так и от других факторов, прежде всего – от болезней системы кровообращения. Несмотря на дополнительное финансирование онкологической службы из федерального бюджета, во время пандемии выросла смертность взрослых лиц трудоспособного возраста от злокачественных новообразований, что может быть связано не только со слабым иммунитетом пациентов, страдающих раком, но и с низкой эффективностью деятельности участников федерального проекта «Борьба с онкологическим заболеваниями».

В целом наши результаты подчеркивают важность дальнейших исследований по совершенствованию стратегий в области общественного здравоохранения с целью снижения избыточной смертности населения в условиях ухудшения эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: динамика смертности, общая смертность, избыточная смертность, пандемия COVID-19

Цитировать: Корхмазов В.Т. Избыточная смертность, связанная с пандемией COVID-19. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):5–13. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-5-13>

The excess mortality connected with COVID-19 pandemic

Valery T. Korkhmazov

Novorossiysk City Hospital no. 1, Novorossiysk, Russian Federation

* Valery T. Korkhmazov, Novorossiysk City Hospital no. 1, 30, Revolutsii 1905 goda str., Novorossiysk, 353915, Korxmazov@mail.ru

Received: May 11, 2022. Received in revised form: May 18, 2022. Accepted: May 28, 2022.

Abstract

Background: During COVID-19 pandemic all countries of the world face increase in mortality of the population for different kinds of causes in comparison with previous years, but this increase could be explained not only by the registered COVID-19 death cases. In this article the problem of excess mortality in the period of COVID-19 pandemic for all reasons is discussed.

Objective: Assessment of the average scale and structure of excess mortality in the period of COVID-19 pandemic in terms of International Classification of Diseases – 10 (ICD-10) in the Russian Federation and also in the certain territorial subjects of the Russian Federation including those of the Southern Federal District.



Material and methods: Data of the state mortality statistics during 2019–2020 are used. Level of excess mortality was defined as a difference between the number of the dead from the particular reasons during the analyzed period of time (2020) in comparison with the same period of time in previous year. Cartograms and charts are constructed by free service Datawrapper (<https://app.datawrapper.de/>).

Results: In total in the year 2021 there were by 340279 death cases more, than in 2019. The general average mortality rate in Russia from all kinds of causes was 1460.2 ± 299.0 (variation coefficient 0.19) in 100 thousand people. That is 19.2% higher, than in 2019 (1225.1 in 100 thousand people). In structure of the excess death reasons the first place took the death causes connected with the new coronavirus infection – 42.5% of all excessive death cases. The second and third places belong to such causes as blood circulatory system diseases (28.6%) and diseases of respiratory organs (11.0%). In 2020 the number of working-age people who died from blood circulatory system diseases was by 23432 more, than in 2019. In some types of diseases, the level of the general mortality decreased. Malignant neoplasms dominate in terms of the decrease of the number of mortal cases – in 2020 died 2939 people less, than in 2020. At the same time, the specific weight of number of the working-age people who died of malignant neoplasms in 2020 in comparison with 2019 increased by 1.9% and was 22.0%. The general intensive indicator of mortality across Russia in such disease as “neoplasms” in 2020 was 202.0 cases, which is 2.5% higher than a target indicator of the federal project “Fight with Oncological Diseases”. This causes the need to increase the efficiency of participants activity in implementation of this federal project.

Conclusion: The pandemic of such disease as COVID-19, disproportionately affected different territories of the country in terms of death rate of the population both from the death causes connected with the new coronavirus infection and from other reasons, first of all – from blood circulatory system diseases. Despite the additional financing of oncological service from the federal budget, during the pandemic mortality of adults of working-age from malignant neoplasms grew, which can be connected not only with weak immune system of people with cancer but also with low efficiency of participants activity of the federal project “Fight with Oncological Diseases”.

Keywords: dynamics of mortality, general mortality, excess mortality, COVID-19 pandemic

Cite this article as: Korkhmazov V.T. The excess mortality connected with COVID-19 pandemic. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(2):5–13. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-5-13>

Введение

Беспрецедентная скорость и масштабы распространения глобальной пандемии COVID-19 побудили политиков и клиницистов к оперативному анализу данных, позволяющих оценить результаты борьбы с опасной инфекцией. Важнейшим из них стал показатель смертности населения. Стоит отметить, что между странами существуют существенные различия по учету случаев смерти от данной инфекции. В частности, определение случая смерти от COVID-19 в Российской Федерации (РФ), в отличие от большинства европейских стран, основано в основном на результатах патологоанатомического вскрытия [1]. Смерть больного должна была наступить непосредственно от COVID-19, при этом не учитываются летальные исходы лиц с диагностированной коронавирусной инфекцией, у которых причиной смерти стала не инфекция. В итоге сравнительно низкая смертность от SARS-CoV-2 в РФ явилась причиной бурных дискуссий о полноте учета смертей от коронавирусной инфекции [2, 3].

В связи с этим все больше внимания уделяется определению «избыточной смертности» («excess mortality»), как более надежному показателю. Этот термин используется для описания увеличенного (по сравнению с «нормальными» условиями) количества смертей от всех причин в период чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, которые возникают в результате резкого изменения социально-экономических, экологических условий, катастроф, войн, эпидемий и т. д. В дальнейшем складывается ситуация, когда для ликвидации ее медицинских последствий недостаточно ресурсов здравоохранения, что приводит к снижению доступности медицинской помощи для населения [4, 5].

Цель исследования

Оценить масштабы и структуру избыточных случаев смерти в период пандемии COVID-19 по основным классам МКБ-10 в среднем по Российской Федерации, а также в разрезе отдельных субъектов РФ, в том числе входящих в состав Южного федерального округа (ЮФО).

Материал и методы

Использовались данные государственной статистики смертности за период 2019–2020 гг. Для оценки полученных показателей применялись простые (невзвешенные) среднеарифметические величины, удельный вес значений выбранных показателей, среднеквадратическое (стандартное) отклонение от средних величин, коэффициент вариации (отношение среднеквадратического отклонения к средней величине). Уровень избыточной смертности определялся как разница между числом умерших от конкретных причин в анализируемый период времени (2020 г.), по сравнению с тем же периодом времени за предыдущий год. Совокупность считалась однородной, если коэффициент вариации не превышал 0,33. Показатель смертности в трудоспособном возрасте был рассчитан для женщин в возрасте 16–54 лет, мужчин – 16–59 лет.

Результаты

По данным Росстата, в РФ в 2019 г. умерло 1798307 человек, в 2020 г. – 2283277 или на 340279 человек больше. Общий коэффициент смертности в среднем стране от всех причин составил $1460,2 \pm 299,0$ (коэффициент вариации 0,19) на 100 тыс. населения, что на 19,2% выше, чем в 2019 г. (1225,1 на 100 тыс. населения).

Среди субъектов РФ наиболее высокий (более 25%) рост смертности в 2020 г., по сравнению с 2019 г., отмечен в таких регионах, как Чеченская Республика (46,6%), Республика Дагестан (32,2%), Республика Ингушетия (27,3%), Республика Татарстан (26,8%), Самарская область (25,7%). В наименьшей степени (менее 10%) повысился уровень смертности в таких регионах, как Магаданская область (7,4%), Республика Бурятия (8,7%), Республика Адыгея (8,8%), Сахалинская область (9,3%), город Севастополь (9,4%), Забайкальский край (9,8%).

В среднем как по РФ, так и на территории ЮФО, в структуре факторов избыточной смертности на первом месте стоят причины, связанные с новой коронавирусной инфекцией (рис. 1).

Наиболее существенные отличия в структуре причин избыточной смертности между средними по стране показателями и ЮФО имеют место в отношении классов «Симптомы, признаки, отклонения от нормы, не классифицированные в других рубриках» (разница 7,5 процентных пунктов), а также «Болезни системы кровообращения» (разница 3,8 процентных пунктов).

В 2020 г. из всех случаев смерти 144691 связан с новой коронавирусной инфекцией, что составляет $6,8 \pm 3,4\%$ (коэффициент вариации 0,56) в структуре общего числа случаев смерти и 42,5% в структуре избыточных случаев смерти. Общий коэффициент смертности от причин, вызванных новой коронавирусной инфекцией, в среднем по РФ составил $98,8 \pm 40,6$ (коэффициент вариации 0,49). Наибольший удельный вес (более 10%) числа случаев смерти, связанных с COVID-19, зарегистрирован в таких регионах, как Республика Ингушетия (21,0%), город Санкт-Петербург (15,5%), город Москва (12,8%), Республика Мордовия (11,0%), Московская область (10,9%), Нижегородская область (10,5%), Карачаево-Черкесская Республика

(10,1%). Сравнительно мало в структуре причин (менее 2%) случаев, связанных с COVID-19, в таких регионах, как Кировская область (1,8%), Республика Башкортостан (1,7%), Липецкая область (1,7%), Псковская область (1,6%), Республика Марий Эл (1,6%), Брянская область (1,3%), Чукотский автономный округ (1,1%), Сахалинская область (0,4%).

Анализ смертности по отдельным классам (группам) неинфекционных заболеваний, которые традиционно являются наиболее частой причиной смерти (болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования, травмы) показал, что в среднем по РФ из указанных причин в абсолютных цифрах наиболее существенный рост смертности в 2020 г., в сравнении 2019 г., отмечен по классу «Болезни системы кровообращения» – на 97329 человек.

По некоторым классам болезней уровень общей смертности в 2020 г., в сравнении с 2019 г., снизился. По числу случаев доминируют злокачественные новообразования – умерло на 2939 человек меньше или 43,8% от всех случаев снижения смертности (табл. 1). Интенсивный показатель смертности в целом по классу «Новообразования» в 2020 г. составил 202,0 случая, а по группе «злокачественные новообразования» – 199,0 случаев на 100 тыс. населения.

Наибольший темп снижения уровня смертности в 2020 г., в сравнении с 2019 г., отмечен по классам «Болезни уха и сосцевидного отростка», «Болезни крови, кроветворных органов», «Отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма», «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни». По классу «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в стране и ЮФО имеет место разнонаправленная динамика показателей – в среднем по стране уровень смертности снизился на 9,2%, в ЮФО – повысился на 21,1% (рис. 2).



Рисунок 1. Структура причин избыточной смертности в РФ и на территории ЮФО в 2020 г. (%)

Figure 1. The structure of the causes of excess mortality in the Russian Federation and in the territory of the Southern Federal District in 2020 (%)

Таблица 1

Динамика показателей смертности в РФ всего и по отдельным классам (группам) неинфекционных заболеваний в 2019 и 2020 г. (абс. значения)

Table 1

Dynamics of mortality rates in the Russian Federation in total and by individual classes (groups) of non-communicable diseases in 2019 and 2020 (absolute values)

| Наименование класса (группы) болезней | Умерло в 2019 г., чел. | | Умерло в 2020 г., чел. | | Прирост (снижение) общего показателя |
|--|------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | Всего | в т. ч. в трудоспособном возрасте | Всего | в т. ч. в трудоспособном возрасте | |
| Умерло всего, в том числе: | 1798307 | 379433 | 2138586 | 1688336 | 340279 |
| Болезни системы кровообращения | 841207 | 114445 | 938536 | 137877 | 97329 |
| Злокачественные новообразования | 294400 | 56831 | 291461 | 61448 | -2939 |
| Травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних факторов | 137633 | 89343 | 139583 | 93324 | 1950 |



Рисунок 2. Классы болезней, по которым в РФ в 2020 г., по сравнению с 2019 г., снизился уровень общей смертности (в сопоставлении с ЮФО)

Figure 2. Classes of diseases where the overall mortality rate in the Russian Federation decreased in 2020 compared to 2019 (in comparison with the Southern Federal District)

На территории ЮФО в абсолютных значениях максимальное снижение случаев смертности в 2020 г., в сравнении с 2019 г., отмечено по классу «Болезни мочеполовой системы» (-498 случаев), «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних факторов» (-430 случаев), «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (-146 случаев). Поскольку инфекции COVID-19 был присвоен отдельный код по МКБ-10 U07.1 в рамках специального раздела классификации «Коды для особых целей», произошло также снижение числа регистрируемых случаев заболевания по классу «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (-283 случая).

Удельный вес лиц, умерших от БСК в трудоспособном возрасте, составил в среднем по РФ в 2019 г. 13,6%, в 2020 г. - 14,7% (рост на 1,1 процентных

пункта). Всего в 2020 г. от БСК в трудоспособном возрасте умерло на 23432 человека больше, чем в 2019 г. Удельный вес числа лиц в трудоспособном возрасте, умерших от злокачественных новообразований в 2020 г., в сравнении с 2019 г., увеличился на 1,9 процентных пункта и составил 22,0%. По классу «Травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин» зарегистрировано снижение числа смертей больных нетрудоспособного возраста на 2031 случай и отмечен рост количества смертей лиц трудоспособного возраста на 3981 человека. Всего в 2020 г. по всем классам болезней в РФ в трудоспособном возрасте умерло на 70817 человек больше, чем в 2019 г. В структуре причин избыточной смертности в 2020 г. преобладают БСК (33,1%), болезни органов пищеварения

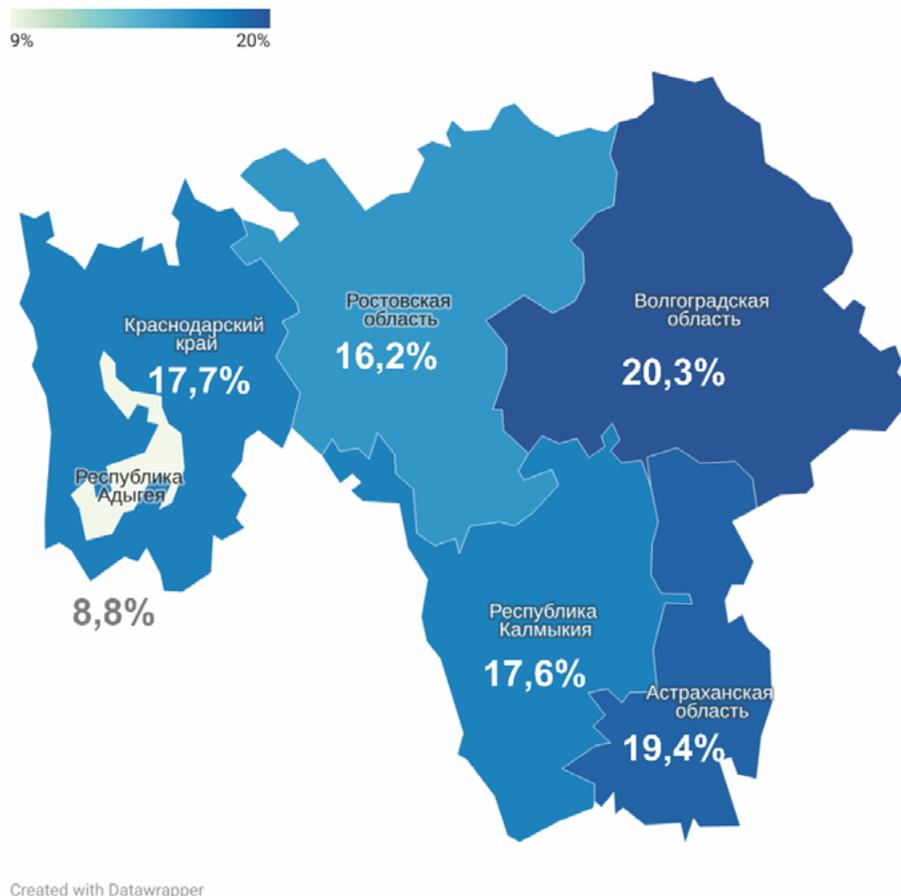


Рисунок 3. Картограмма темпа роста уровня общей смертности в 2020 г., по сравнению с 2019 г., в субъектах РФ, входящих в состав ЮФО (%)

Figure 3. Cartogram of the total mortality growth rate in 2020 compared to 2019 in the subjects of the Russian Federation included into the Southern Federal District (%)

(10,1%), болезни органов дыхания (9,1%), злокачественные образования (6,5%), травмы (5,6%), а также обстоятельства смерти, вызванные употреблением алкоголя (5,7%).

В субъектах Российской Федерации, входящих в состав ЮФО, в 2019 г. умерло 178041 человек, в 2020 г. – 223124 или на 31233 человек больше, чем в предыдущем году. Таким образом, в 2020 г., по сравнению с 2019 г., произошел рост смертности от всех причин по округу в целом на 17,5%.

В расчете на общую численность населения смертность от всех причин суммарно по ЮФО составила в 2020 г. 1397,7 на 100 тыс. человек; от причин, связанных с коронавирусной инфекцией – 92,4 на 100 тыс. населения (умерло 13850 человек – 6,6% от общего числа умерших и 44,3% от числа случаев избыточной смертности).

Среди субъектов РФ, входящих в состав ЮФО, наиболее высокий рост смертности в 2020 г., по сравнению с 2019 г., имел место в Волгоградской и Астраханской областях – рост на 20,3 и 19,4% соответственно, наименьший – в Республике Адыгея – 8,8% (рис. 3).

Как и в среднем по Российской Федерации, в ЮФО в структуре причин избыточной смертности лидируют БСК. При этом в отличие от средних по РФ показателей, в ЮФО по числу снижения случаев смерти в 2020 г., по сравнению с 2019 г., доминируют не злокачественные новообразования, а болезни мочеполовой системы (32,3%) и травмы (24,9%).

Удельный вес лиц, умерших от БСК в трудоспособном возрасте на территории ЮФО – 12,9% в 2019 г. и 13,9% в 2020 г. (рост на 1,0 процентных пункта), от злокачественных новообразований – 20,1% в 2019 г. и 22,0% в 2020 г. (рост на 1,9 процентных пункта), от травм – 61,7% в 2019 г. и 64,0% в 2020 г. (рост на 2,3 процентных пункта). В ЮФО в 2020 г., по сравнению с 2019 г., от БСК в трудоспособном возрасте умерло на 2249 человек и от злокачественных новообразований на 509 человек больше.

Среди регионов, входящих в состав ЮФО, наиболее интенсивный рост случаев смерти от БСК в 2020 г., по сравнению с 2019 г., зарегистрирован в Волгоградской и Астраханской областях, наименьший – в Краснодарском крае и Республике Адыгея (рис. 4).

Таблица 2

Динамика показателей смертности на территории ЮФО по отдельным классам (группам) неинфекционных заболеваний в 2019 и 2020 г. (абс. значения)

Table 2

Dynamics of mortality rates in the Southern Federal District for certain classes (groups) of non-communicable diseases in 2019 and 2020 (absolute values)

| Наименование класса (группы) болезней | Умерло в 2019 г., чел. | | Умерло в 2020 г., чел. | | Прирост (снижение) общего показателя |
|--|------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | Всего | в т. ч. трудоспособного возраста | Всего | в т. ч. трудоспособного возраста | |
| Умерло всего, в том числе: | 178041 | 33027 | 209274 | 39462 | 31233 |
| Болезни системы кровообращения | 80063 | 10313 | 90176 | 12562 | 10113 |
| Злокачественные новообразования | 26562 | 5350 | 26611 | 5859 | 49 |
| Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних факторов | 11058 | 6821 | 10628 | 6805 | -430 |
| Болезни мочеполовой системы | 2935 | 343 | 2437 | 341 | -498 |

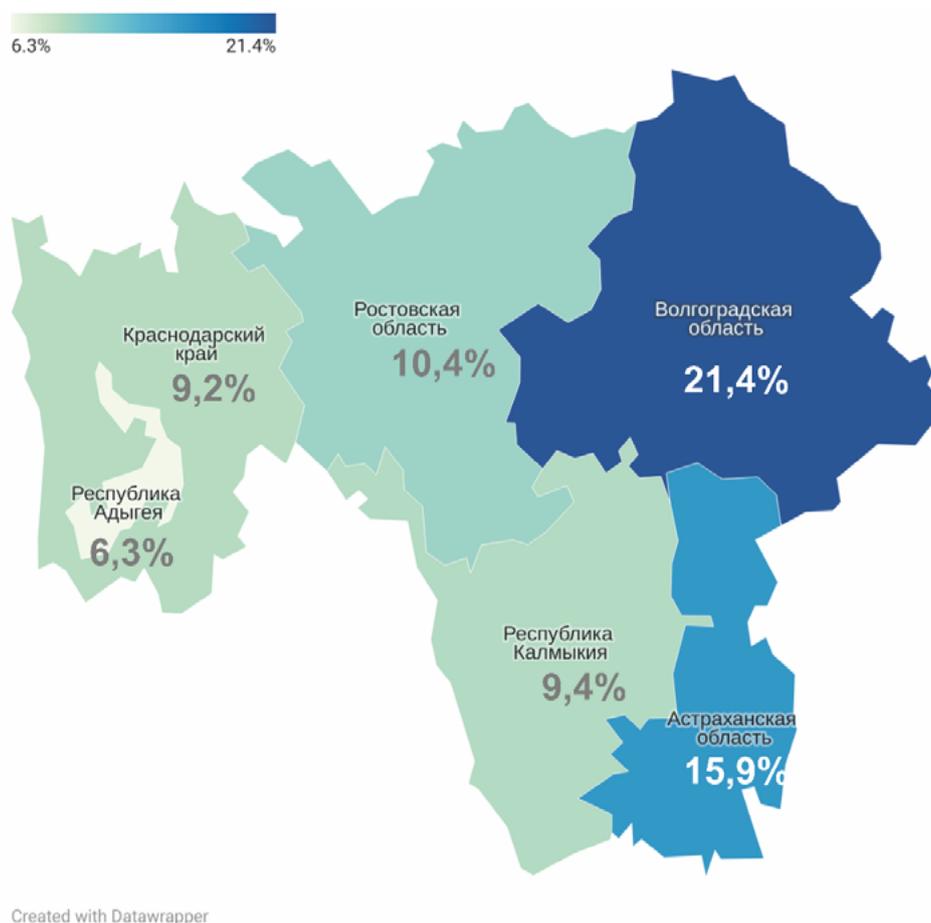


Рисунок 4. Картограмма темпа роста уровня смертности от болезней системы кровообращения в 2020 г., по сравнению с 2019 г., в субъектах РФ, входящих в состав ЮФО (%)

Figure 4. Cartogram of the mortality rate growth from diseases of the circulatory system in 2020 compared to 2019 in the subjects of the Russian Federation included into the Southern Federal District (%)

Обсуждение

На фоне пандемии COVID-19 во многих странах наблюдался значительный рост смертности населения в сравнении с периодами до начала пандемии. Это феномен часто называют избыточной смертностью, причем, например, в России общее число смертей

значительно превышает зарегистрированное количество смертей от COVID-19 [6].

В некоторых странах Европы (Австрия, Дания, Эстония, Финляндия, Германия, Греция, Венгрия, Люксембург, Норвегия) было отмечено очень ограниченное повышение смертности. Например, в 2020 г.

в Германии пандемия COVID-19 вызвала повышенную смертность лишь во время первой волны с 10 по 23 неделю. Предполагаемое избыточное число смертей за этот период составило 8071 [7]. При этом нужно учитывать, что многие страны могут занижать и завышать число смертей от COVID-19, так как свидетельства о смерти, как известно, в целом заполняются с ошибками, и их число, возможно, в связи с пандемией выросло [8].

В странах с высоким уровнем дохода почти все умершие имели сопутствующие заболевания, что вызывает споры о наличии причинно-следственной связи случаев смерти с COVID-19 [9]. Смертельные случаи среди людей без задокументированных сопутствующих заболеваний чаще встречаются в странах с низким и средним уровнем дохода, таким образом, вероятно, сопутствующие заболевания остаются не выявленными в условиях ограниченного доступа больных к услугам здравоохранения [10].

Определить различия между смертями от COVID-19 и летальными исходами, вызванными перепрофилированием больниц и другими ограничениями, весьма сложно [11, 12]. Например, некоторые смертельные случаи из-за принятых в связи с пандемией мер происходят из-за того, что люди, особенно пожилые, не обращаются за помощью в больницу или не могут ее получить [13].

Наше исследование показало, что на фоне пандемии в целом по России в 2020 г. от БСК в трудоспособном возрасте умерло на 23432 человек больше, чем в 2019 г., что на 1,1 процентных пункта выше, чем в 2019 г. То есть это лица, которые, безусловно, нуждались в специализированной медицинской помощи, но, возможно, не смогли ее получить из-за перепрофилирования стационаров, перегрузки службы скорой медицинской помощи. Существует также убедительные доказательства о неблагоприятных последствиях безработицы, финансовых кризисов, депрессии и социальной изоляции на долгосрочной заболеваемости и смертности [14, 15]. Более того, сделаны некоторые прогнозы этих дополнительных смертей. Согласно этим предположениям, избыточная смертность от борьбы с COVID-19, вероятно, будет намного больше, чем количество смертей от COVID-19. Например, только срыв программ борьбы с туберкулезом, как ожидается, вызовет 1,4 млн дополнительных смертей в течение следующих 5 лет [16].

Существуют страны, которые отличаются низким уровнем избыточной смертности в период пандемии. Многие факторы могут объяснить почему, например, Германия преуспела в борьбе с пандемией. Пандемия COVID-19 началась в Германии преимущественно среди молодых людей (средний возраст 40 лет), которые, как правило, возвращались из горнолыжных курортов в Альпах [17]. Субъектам с потенциальной

инфекцией или контактами с другими инфицированными субъектами, а также людям, прибывшим из территорий риска, настоятельно рекомендовалось оставаться дома. Кроме того, этим людям посоветовали по возможности не обращаться к врачу. Если к врачам общей практики или местным органам здравоохранения обращались за помощью и советом, большая часть этих консультаций проводилась по телефонам горячих линий. Более того, изоляция в Германии сопровождалась заметным уменьшением заполняемости больничных коек, поскольку стационары должны были иметь резервные мощности для лечения ожидаемых случаев госпитализации пациентов с COVID-19. Все это привело к заметному снижению количества госпитализаций населения и, как следствие, минимизации риска заражения SARS-CoV-2 в больницах [18]. Эксперты отмечают также факторы, связанные с системой здравоохранения, включая достаточное количество врачей общей практики, больничных коек и особенно коек в отделениях интенсивной терапии и аппаратов ИВЛ, которые могли сыграть в этом вопросе положительную роль [19].

Неопределенность в подходах к определению основной причины смерти приводит также к выраженной вариативности влияния COVID-19 на избыточную смертность [20]. Наше исследование также продемонстрировало, что существуют сильные различия между субъектами РФ по ряду показателей, отражающих влияние пандемии COVID-19 на смертность, на фоне относительно ровного вариационного ряда общего коэффициента смертности. Так, например, в 2020 г. коэффициент вариации уровня общей смертности по регионам страны составил всего 0,19, что свидетельствует об отсутствии существенных различий между субъектами Российской Федерации по данному показателю. Одновременно с этим имеет место чрезвычайно высокая вариативность удельного веса числа случаев смерти от коронавирусной инфекции от общего числа смертей в разрезе субъектов РФ. Этот показатель колеблется от 21,0 до 0,4%, а коэффициент вариации почти в 2 раза превышает уровень, при котором совокупность можно считать однородной. Причиной этой дифференциации может быть не только разная степень готовности региональных систем здравоохранения к обеспечению населения необходимой медицинской помощью в период пандемии, но и способность органов власти субъектов РФ принимать и гарантированно исполнять решения по ограничению распространения опасной инфекции.

Наш анализ также показал, что наибольшее число избыточных смертей связано с БСК. Это явление может быть обусловлено снижением в период пандемии доступности специализированной медицинской помощи, например, при остром коронарном синдроме, в сочетании с ростом потребности людей в лечении.

Исследование, выполненное членами Общества торакальных хирургов города Чикаго (США), показало, что в 2020 г. объем всех кардиохирургических операций у взрослых по стране сократился на 53% по сравнению с 2019 г. [21].

При этом пациенты, перенесшие операцию в период пандемии, имели повышенный риск осложнений и смерти. В частности, смертность при коронарном шунтировании увеличилась в 1,48 раза по сравнению с показателями до начала пандемии.

В Российской Федерации по ряду классов и групп заболеваний в 2020 г. произошло снижение уровня смертности. Однако это явление носит довольно неравномерный характер. Так, если по абсолютному показателю снижения смертности в РФ лидируют новообразования, то в ЮФО – болезни мочеполовой системы и травматизм. При этом по показателю интенсивности снижения смертности и в России, и в ЮФО на первом месте болезни уха и сосцевидного отростка.

Снижение смертности при новообразованиях можно связать с реализацией федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», заложенного в национальный проект «Здравоохранение», в рамках которого запланировано финансирование в 2019 г. в объеме 70 млрд рублей, в 2020 г. – 120 млрд рублей, в 2021 г. – 140 млрд рублей. Эти средства являются дополнительными к объемам финансирования по программе государственных гарантий и направляются на обновление материально-технической базы онкологических центров, проведение информационно-коммуникационной кампаний с целью профилактики онкологических заболеваний, а также увеличение тарифов ОМС на оказание медицинской помощи. Например, согласно данным Г.Э. Улумбековой и соавт., в 2020 г. за счет увеличения тарифов ОМС на оказание медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара по профилю «Онкология» фактически потрачено на 23,2 млрд рублей больше, чем в 2019 г. [22]. По данным Федерального фонда ОМС, с учетом межбюджетного трансферта из федерального бюджета, фактический объем финансирования медицинской помощи по профилю «Онкология» в 2020 г. составил 282,6 млрд рублей, что в 1,5 раза выше фактического уровня 2019 г. [23].

Ключевыми целевыми показателями федерального проекта «Борьба с онкологическим заболеванием» являются снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г. (в 2020 г. – 197,0 случаев на 100 тыс. населения) за счет выявления заболевания на ранних (1–2) стадиях. Однако несмотря на то, что в 2020 г. от всех новообразований умерло на 2789, а от злокачественных новообразований на 2939 человек меньше, чем в 2019 г., целевые показатели 2020 г. не достигнуты.

Фактически интенсивный показатель смертности в целом по России по классу «Новообразования» в 2020 г. составил 202,0 случая, что на 2,5% выше целевого показателя. При этом весь объем «дефицита» смертности обусловлен случаями смерти в нетрудоспособном возрасте. В трудоспособном возрасте от злокачественных новообразований в 2020 г. умерло на 4617 человек больше, чем в 2019 г. В 2020 г. удельный вес числа лиц в трудоспособном возрасте, умерших от злокачественных новообразований, по сравнению с 2019 г., увеличился на 1,9 процентных пункта и составил 22,0%. В ЮФО по группам болезней «Злокачественные новообразования», также как и в Российской Федерации в целом весь прирост уровня смертности обусловлен случаями смерти населения в трудоспособном возрасте. Это может свидетельствовать о недостаточной эффективности деятельности участников федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

В целом наше исследование дает полезную информацию о влиянии COVID-19 на общественное здоровье как с точки зрения общей избыточной смертности, так и доли смертей от COVID-19.

Выводы

Пандемия такого мультисимптомного заболевания, как COVID-19 несоразмерно затронула разные территории страны по уровню смертности населения как от факторов, связанных с новой коронавирусной инфекцией, так и от других причин, прежде всего от болезней системы кровообращения.

Несмотря на дополнительное финансирование онкологической службы из федерального бюджета, во время пандемии выросла смертность взрослых трудоспособного возраста от злокачественных новообразований, что может быть связано не только со слабым иммунитетом лиц, страдающих раком, но и с низкой эффективностью деятельности участников федерального проекта «Борьба с онкологическим заболеванием».

В целом наши результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для совершенствования стратегий в области общественного здравоохранения по снижению избыточной смертности населения в условиях ухудшения эпидемиологической ситуации.

Литература/References

1. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. *Демографическое обозрение*. 2020;7(1):6–26. <http://doi.org/10.17323/demreview.v7i1.10818>
2. Danilova IA. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. *Demographic review*. 2020;7(1):6–26. (In Russ.). <http://doi.org/10.17323/demreview.v7i1.10818>
3. Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Руднев С.Г. и др. Причины смерти москвичей до и в период пандемии COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(4):1. <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-4-1>

- Sabgayda TP, Ivanova AE, Rudnev SG, et al. Causes of death among muscovites before and during the COVID-19 pandemic. *Social aspects of population health*. 2020;66(4):1. (In Russ.). <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-4-1>
3. Артюхин В.В. Особенности учета случаев заболевания COVID-19: мир и Россия. *Технологии гражданской безопасности*. 2020;17(4):18–23.
- Artyukhin VV. Features of accounting of cases of COVID-19: world and Russia. *Civil Security Technology*. 2020;17(4):18–23. (In Russ.).
4. Checchi F, Roberts L. *Interpreting and using mortality data in humanitarian emergencies*. Humanitarian Practice Network; 2005;52.
5. Savoia E, Lin L, Bernard D, et al. Public Health System Research in Public Health Emergency Preparedness in the United States (2009–2015): Actionable Knowledge Base. *American Journal of Public Health*. 2017;107(S2):e1–e6. PMID: 28892437. PMCID: PMC5594402. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2017.304051>
6. Горошко Н.В., Пацала С.В. Основные причины избыточной смертности населения в России в условиях пандемии COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(6):1. <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-6-1>
- Goroshko NV, Patsala SV. Main causes of excess mortality in Russia in the context of the COVID-19 pandemic. *Social aspects of population health*. 2021;67(6):1. (In Russ.). <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-6-1>
7. Stang A, Standl F, Kowall B, et al. Excess mortality due to COVID-19 in Germany. *Journal of Infection*. 2020;81(5):797–801. PMID: 32956730. PMCID: PMC7501062. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.012>
8. Kontopantelis E, Mamas MA, Webb RT, et al. Excess years of life lost to COVID-19 and other causes of death by sex, neighborhood deprivation, and region in England and Wales during 2020: A registry-based study. *PLOS Medicine*. 2022;19(2):e1003904. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003904>
9. Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What other countries can learn from Italy during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):927–928. PMID: 32259190. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1447>
10. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Envir Res*. 2020;188:109890. PMID: 32846654. PMCID: PMC7327471. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109890>
11. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March–April 2020. *JAMA*. 2020;324(5):510–513. PMID: 32609307. PMCID: PMC7330820. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11787>
12. VanderWeele TJ. Challenges Estimating Total Lives Lost in COVID-19 Decisions: Consideration of Mortality Related to Unemployment, Social Isolation, and Depression. *JAMA*. 2020;324(5):445–446. PMID: 32639547. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12187>
13. Goveas JS, Shear MK. Grief and the COVID-19 pandemic in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(10):1119–1125. PMID: 34690607. PMCID: PMC8475942. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.06.021>
14. Bhadelia N. Coronavirus: hospitals must learn from past pandemics. *Nature*. 2020;578(7794):193. PMID: 32047315. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-00354-4>
15. Wei J, Hou R, Zhang X, et al. The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;215(2):449–455. PMID: 30968781. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.74>
16. De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during covid-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(1):88–89. PMID: 32343497. PMCID: PMC7224608. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
17. Gianfredi V, Mauer NS, Gentile L, et al. COVID-19 and recreational skiing: Results of a rapid systematic review and possible preventive measures. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(8):4349. PMID: 33923960. PMCID: PMC8073220. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084349>
18. Reintjes R. Lessons in contact tracing from Germany. *BMJ*. 2020;369:m2522. PMID: 32586833. <http://doi.org/10.1136/bmj.m2522>
19. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLoS Medicine*. 2008;5(3):e74. PMID: 18366252. PMCID: PMC2270306. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050074>
20. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вопросы при кодировании причин смерти в период эпидемии COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(7):23–32. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307123>
- Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP. Issues related to death reasons coding during the COVID-19 epidemic. *Preventive medicine*. 2020;23(7):23–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20202307123>
21. Nguyen TC, Thourani VH, Nissen AP, et al. The effect of COVID-19 on adult cardiac surgery in the United States in 717 103 patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2022;113(3):738–746. PMID: 34343473. PMCID: PMC8325556. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.07.015>
22. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Петрачков И.В. Факторы влияния на смертность от новообразований и болезней системы кровообращения в РФ с 2019 по 2020 г. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2021;25(3):4–23. <http://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-3-4-23>
- Ulumbekova GE, Ginoyan AB, Petrachkov IV. Factors affecting mortality rate due to neoplasms and circulatory diseases during the 2019–2020 in the Russian Federation. *Healthcare management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2021;25(3):4–23. (In Russ.). <http://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-3-4-23>
23. Федеральный закон от 25.10.2021 № 362-ФЗ «Об исполнении бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования за 2020 год».
- Federal law of Russian Federation No. 362-FZ of October 25, 2021 “About budget implementation of Federal Compulsory Health Insurance Fund in 2020”. (In Russ.).

Сведения об авторе

Корхматов Валерий Тамазович, к. м. н., главный врач, Городская больница № 1 (Новороссийск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3281-3909>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Valery T. Korkhmazov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novorossiysk City Hospital no. 1 (Novorossiysk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3281-3909>

Conflict of interest: none declared.



Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов

© Г.С. Маль¹, А.А. Кузнецов^{2*}

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова, Пушкино, Россия

*А.А. Кузнецов, Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова, 141206, Московская область, Пушкино, ул. Авиационная, 35, dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Поступила в редакцию 22 апреля 2022 г. Исправлена 17 мая 2022 г. Принята к печати 23 мая 2022 г.

Резюме

Цель исследования: Оценка возможности достижения целевых значений атерогенных липопротеинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с почечной дисфункцией в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.

Материал и методы: В исследование были включены 2 группы, состоящие из 76 мужчин больных ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском: без хронической болезни почек (ХБП) ($n = 39$) и с ХБП IIIA–IIIB стадии ($n = 37$). Все пациенты не достигли целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) после 8 недель применения максимальной дозы аторвастатина и эзетимиба, что явилось мотивацией к назначению ингибиторов PCSK9-алирокумаба с контролем липидного профиля и скорости клубочковой фильтрации в течение 6 мес.

Результаты: В группе больных ИБС целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 87,1% пациентов ($n = 34$), уровень ХС ЛПНП снизился с $4,41 \pm 0,19$ до $1,28 \pm 0,14$ ммоль ($p < 0,001$), в группе больных ИБС + ХБП IIIA–IIIB стадии целевых значений достигли 56,7% пациентов ($n = 21$), уровень ХС ЛПНП снизился с $4,6 \pm 0,2$ до $1,37 \pm 0,09$ ммоль ($p < 0,001$). Статистически значимого изменения скорости клубочковой фильтрации в процессе проведения исследования не зарегистрировано.

Заключение: Результаты настоящего исследования продемонстрировали выраженную эффективность ингибиторов PCSK9 в достижении целевых показателей ХС ЛПНП у больных ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском. В процессе проведения исследования отмечено снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 70%. Отсутствие ХБП у больных ИБС повышает шанс достижения целевых показателей ХС ЛПНП на 81% (OR 0,19).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ингибиторы PCSK9, алирокумаб

Цитировать: Маль Г.С., Кузнецов А.А. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(2):14–21. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21>

Coronary heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors in the achievement of atherogenic lipoproteins target values

© Galina S. Mal¹, Andrey A. Kuznetsov^{2*}

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Moscow Regional Hospital named after Prof. Rozanov V.N., Pushkino, Russian Federation

* Andrey A. Kuznetsov, Moscow Regional Hospital named after Prof. Rozanov V.N., Aviatsionnaya str., 35, Pushkino, 141206, dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Received: April 22, 2022. Received in revised form: May 17, 2022. Accepted: May 23, 2022.

Abstract

Objective: Possibilities evaluation of achieving the target values of atherogenic lipoproteins in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with renal dysfunction during drug correction with PCSK9 inhibitors.

Material and methods: The study included 76 men with CHD with very high cardiovascular risk divided into 2 groups: without chronic kidney disease (CKD) ($n = 39$) and with stage IIIA–IIIB CKD ($n = 37$). All patients did not reach the target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) after 8 weeks of the maximum dose of atorvastatin and ezetimibe, which was the motivation for the use of PCSK9-alirocumab inhibitors, with control of the lipid profile and glomerular filtration rate for 6 months.

Results: In the group of patients with CHD, 87.1% of patients ($n = 34$) reached the target values of LDL cholesterol, the level of LDL cholesterol decreased from 4.41 ± 0.19 mmol to 1.28 ± 0.14 mmol ($p < 0.001$), in the group of patients with CHD + CKD stage IIIA–IIIB 56.7% of patients reached the target values ($n = 21$), the LDL cholesterol level decreased from 4.6 ± 0.2 mmol to 1.37 ± 0.09 mmol ($p < 0.001$). There was no statistically significant change in the glomerular filtration rate during the study.



Conclusion: The results of this study demonstrate the obvious effectiveness of PCSK9 inhibitors in achieving LDL cholesterol target values in patients with coronary heart disease with a very high cardiovascular risk. During the study, a decrease in the level of LDL cholesterol by more than 70% was noted. The absence of CKD in CHD patients increases the chance of achieving LDL cholesterol target values by 81% (OR 0.19).

Keywords: coronary heart disease, chronic kidney disease, PCSK9 inhibitors, alirocumab

Cite this article as: Mal G.S., Kuznetsov A.A. Coronary heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors in the achievement of atherogenic lipoproteins target values. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):14–21. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21>

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) длительное время занимает ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. В 2020 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации достигла рекордных показателей: 644 случая на 100 тыс. населения, из которых 52% приходится на ИБС [2]. По прогнозам экспертов, распространенность данного заболевания в развитых странах мира к 2030 г. увеличится на 9,3% [3]. Патологической основой ИБС является атеросклероз, прогрессирующий под воздействием множества причин. Помимо основных факторов риска (дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия), нарушение функции почек ассоциируется с большей выраженностью прогрессирования атеросклероза, увеличением ранимости бляшки и кальцификацией коронарных артерий [4].

При хронической болезни почек (ХБП) нередко определяется микроваскулярная дисфункция, приводящая к ишемии миокарда [5, 6]. У пациентов со сниженной почечной функцией, атеросклеротическая бляшка более насыщена липидами и менее насыщена соединительной тканью, что значительно увеличивает ее ранимость [7]. В связи с этим ХБП сопровождается более тяжелым коронарным атеросклерозом [8, 9].

Причиной смерти пациентов с нарушением функции почек гораздо чаще является ИБС, чем терминальная стадия хронической почечной недостаточности. По результатам исследования «The European trial On Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators» (EUROPA), у 52% больных ИБС скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 75 мл/мин/1,73 м² [10]. По результатам американского регистра «The United States Renal Data System» (USRDS), у пациентов старше 65 лет, страдающих ИБС в сочетании с ХБП, значительно чаще верифицировался атеросклеротический кардиосклероз (42,5 против 16,5%) и острый инфаркт миокарда (10 против 2%) [11]. По данным исследования «Clinical Outcomes Utilizing percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation» (COURAGE), наличие ХБП у больных со стабильной ИБС увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности в 1,5 раза [12].

Несмотря на увеличение доступности инвазивных методов лечения, первостепенной задачей в лечении ИБС является вторичная медикаментозная профилактика [13], в основе которой лежат мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска прогрессирования заболевания. Согласно современным клиническим рекомендациям, категории сердечно-сосудистого риска (ССР) сопоставляют с целевыми значениями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [14]. При отсутствии результата от стандартных оптимальных методов гиполипидемической терапии (максимально переносимая доза статина + эзетимиб) рекомендовано применение новой группы препаратов, моноклональных антител, ингибиторов плазменного белка – пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининовой типа 9 (PCSK9), которые позволяют достичь целевых концентраций ХС ЛПНП более чем у 90% пациентов [15].

На сегодняшний день в Российской Федерации проводится небольшое количество исследований по применению ингибиторов PCSK9, что связано с их высокой стоимостью и низкой доступностью в регионах. Также в мировой науке накоплено мало данных о применении ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с ХБП, в связи с чем является актуальным изучение применения данной группы препаратов у пациентов с почечной дисфункцией. Можно предположить, что гиполипидемический ответ на применение ингибиторов PCSK9 у больных ИБС окажется несколько эффективнее, чем у больных ИБС в сочетании с почечной недостаточностью.

Цель исследования: оценить возможности достижения целевых значений атерогенных липопротеинов у больных ИБС в сочетании с почечной дисфункцией в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.

Материал и методы

Открытое проспективное исследование осуществлялось на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова» в 2020–2021 гг., было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 16.03.2020 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ), все участники подписывали информированное согласие. Обеспечение ингибиторами

PCSK9 происходило за счет: 1) льготного обеспечения граждан по федеральной и региональной льготе Московской области – более 80% всех случаев (препараты входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов); 2) средств обязательного медицинского страхования с применением клинико-статистической группы ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов»; 3) благотворительного пожертвования компании «SANOFI»; 4) розничного сегмента (личные средства граждан) – менее 5% всех случаев.

В исследование были включены 76 мужчин (средний возраст составил $59,57 \pm 5,86$ лет), страдающих ИБС с очень высоким ССР и наличием первичной дислипидемии, которым требовалась вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Всем участникам исследования диагноз ИБС был ранее установлен на основании клинической картины заболевания (стенокардия напряжения), данных анамнеза (перенесенный острый коронарный синдром) и результатов коронарографии. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа с наличием ИБС и сохранной функцией почек, СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² ($n = 39$); 2-я группа – ИБС в сочетании с ХБП IIIA–IIIB стадии, СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² ($n = 37$). Диагноз ХБП был верифицирован ранее или устанавливался первично по результатам оценки клиренса креатинина по формуле СКД-EPI.

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) мужской пол; 2) возраст от 51 до 69 лет; 3) подтвержденный диагноз ИБС; 4) очень высокий ССР; 5) отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба; 6) отсутствие

противопоказаний к терапии ингибиторами PCSK9; 7) СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² для 1-й группы больных и СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² для 2-й группы.

Критерии не включения: 1) достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба; 2) хронической сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка < 30%; 3) индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9; 4) снижение уровня ХС ЛПНП менее 0,5 ммоль/л; 4) ожирение при индексе массы тела более 40; 5) триглицериды (ТГ) натощак > 4,52 ммоль/л.

Исследование проводилось в 6 визитов больных, дизайн исследования изображен на рисунке 1. Первый визит – скрининг пациентов и назначение максимально переносимой дозы аторвастатина. Во время 2-го посещения спустя 4 недели определяли достижение целевых значений ХС ЛПНП, рекомендованных Европейским обществом кардиологов («European Society of Cardiology» – ESC), менее 1,4 ммоль/л [16]. При не достижении целевых показателей пациентам добавляли в лечение эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки продолжительностью 4 недели. В ходе 3-го визита вновь оценивали достижение целевых концентраций ХС ЛПНП. При не достижении значений ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л добавляли ингибитор PCSK9-алирокумаб 150 мг, подкожно одну инъекцию на 14 сут. («PRALUENT», SANOFI, Франция) с дальнейшим контролем лабораторных показателей в течение 3-х последующих визитов: через 1, 3, и 6 мес.

Пробы крови для биохимических исследований забирались однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-120 (Китай). Из показателей липидного

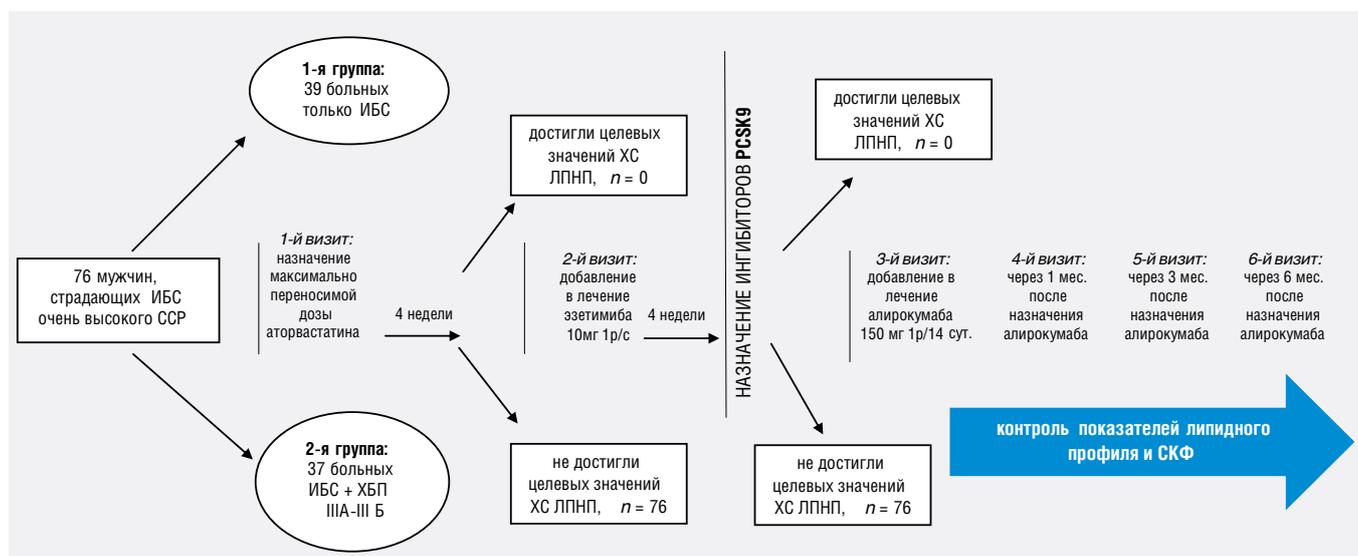


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

обмена оценивали уровни общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ, а также концентрацию креатинина сыворотки крови для расчета СКФ.

Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для всей выборки участников исследования) или при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ для показателей с нормальным распределением, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением отличным от нормального в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и/или относительная величина в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерии Манна-Уитни, для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные параметры сопоставлялись с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $\chi^2 < 0,05$. Для ряда параметров проводился анализ отношения шансов (ОШ, odds ratio) с использованием стандартной методики и указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics 23.0 (IBM США).

Результаты

Первичный скрининг показал, что подавляющее большинство участников исследования страдало артериальной гипертензией ($n = 32, 82,0\%$ – в 1-й группе; $n = 37 (4,5\%)$ – во 2-й группе), привычкой курения ($n = 30 (76,9\%)$ – в 1-й группе; $n = 33, 89,2\%$ – во 2-й группе), ожирением 1–2 степени ($n = 22 (56,4\%)$ – в 1-й группе; $n = 27 (73,0\%)$ – во 2-й группе), отягощенной сердечно-сосудистой наследственностью ($n = 10 (25,7\%)$ – в 1-й группе; $n = 14 (37,8\%)$ – во 2-й группе). Кроме этого 42 человека ($n = 20 (51,3\%)$ – в 1-й группе; $n = 22 (59,5\%)$ – во 2-й группе) ранее перенесли инфаркт миокарда, 38 больным ($n = 17 (43,6\%)$ – в 1-й группе; $n = 21 (56,8\%)$ – во 2-й группе) было выполнено аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, 23 пациента ($n = 11 (28,2\%)$ – в 1-й группе; $n = 12 (32,4\%)$ – во 2-й группе) страдали различными формами фибрилляции предсердий, у 22 исследуемых ($n = 12 (30,8\%)$ – в 1-й группе; $n = 10 (27,0\%)$ – во 2-й группе) ранее был диагностирован атеросклероз артерий нижних конечностей.

До включения в исследование больные принимали различные дозы статинов без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. Перед началом исследования

уровень ХС ЛПНП в группе пациентов, страдающих ИБС, составил $4,41 \pm 0,19$ ммоль, в группе ИБС + ХБП – $4,6 \pm 0,20$ ммоль. После первого визита всем пациентам назначался аторвастатин в максимальной дозе 80 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели (2-й визит) в группе ИБС уровень ХС ЛПНП снизился на 40,4% и составил $2,63 \pm 0,15$ ммоль ($p < 0,001$), в группе ИБС + ХБП уровень ХС ЛПНП снизился на 41,5% и составил $2,69 \pm 0,08$ ммоль ($p < 0,001$), целевые значения ХС ЛПНП достигнуты не были. После добавления через 4 недели в лечение эзетимиба (3-й визит) в 1-й группе уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился на 13,3% и составил $2,28 \pm 0,08$ ммоль ($p < 0,001$), во 2-й группе на 13,4% и составил $2,33 \pm 0,07$ ммоль ($p < 0,001$). Все участники исследования не смогли достигнуть рекомендуемых концентраций ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л на фоне терапии максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба, что явилось мотивацией к добавлению в лечение ингибитора PCSK9-алирокумаба на 6 мес. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного профиля у пациентов 1-й группы представлена в таблице 1, у пациентов 2-й группы – в таблице 2.

После окончания исследования в группе больных ИБС целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 87,1% пациентов ($n = 34$), в группе ИБС + ХБП – 56,7% ($n = 21$). Уровень ХС ЛПНП за весь период проведения исследования в 1-й группе снизился на 70,9% с $4,41 \pm 0,19$ до $1,28 \pm 0,14$ ммоль ($p < 0,001$), во 2-й группе на 70,2% – с $4,6 \pm 0,2$ до $1,37 \pm 0,09$ ммоль ($p < 0,001$) (рис. 2).

Применение алирокумаба показало высокую статистическую значимость изменения всех параметров липидного профиля в процессе его применения. В группе пациентов с ИБС уровень ОХ снизился с $4,32 \pm 0,08$ до $2,79 \pm 0,15$ ммоль ($p < 0,001$) и с $4,40 \pm 0,08$ до $2,89 \pm 0,11$ ммоль ($p < 0,001$) в группе ИБС + ХБП. Уровень ТГ в 1-й группе снизился с $1,94 \pm 0,42$ до $1,39 \pm 0,34$ ммоль ($p < 0,001$) и с $1,81 \pm 0,33$ до $1,33 \pm 0,31$ ммоль ($p < 0,001$) во 2-й группе. Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности повысилась в 1-й группе с $0,76 \pm 0,08$ до $0,95 \pm 0,07$ ммоль ($p < 0,001$) и с $0,73 \pm 0,07$ до $0,94 \pm 0,08$ ммоль ($p < 0,001$) во 2-й группе.

В процессе применения алирокумаба проводился контроль СКФ при каждом визите (рис. 3). При анализе нами не обнаружено статистически значимого изменения данного показателя: в группе ИБС на момент начала применения алирокумаба СКФ составила $70,46 \pm 6,01$ мл/мин/1,73 м², после окончания исследования – $70,87 \pm 5,40$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,71$). В группе ИБС + ХБП до начала применения алирокумаба СКФ составила $45,68 \pm 8,05$ мл/мин/1,73 м², после окончания исследования – $47,24 \pm 7,77$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,41$).

Таблица 1
Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом у больных ИБС
Table 1
Dynamics of changes in lipid profile parameters during the treatment with alirocunab in patients with coronary heart disease

| Показатели | 1-й визит | | 2-й визит | | 3-й визит (начало лечения алирокумабом) | | 4-й визит (1 мес. лечения алирокумабом) | | 5-й визит (3 мес. лечения алирокумабом) | | 6-й визит (6 мес. лечения алирокумабом) | |
|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|---|--------------|---|--------------|---|---------|---|---------|
| | Значение | p (1–2) | Значение | p (1–2) | Значение | p (1–3) | Значение | p (3–4) | Значение | p (3–5) | Значение | p (3–6) |
| ОХ, ммоль/л | 6,45 ± 0,29 | <0,001 | 4,73 ± 0,14 | <0,001 | 4,32 ± 0,08 | <0,001 | 3,13 ± 0,15 | <0,001 | 2,94 ± 0,13 | <0,001 | 2,79 ± 0,15 | <0,001 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 4,41 ± 0,19 | <0,001 | 2,63 ± 0,15 | <0,001 | 2,28 ± 0,08 | <0,001 | 1,5 ± 0,1 | <0,001 | 1,36 ± 0,09 | <0,001 | 1,28 ± 0,14 | <0,001 |
| ХС ЛВПВ, ммоль/л | 0,71 ± 0,08 | 0,046 | 0,75 ± 0,08 | 0,046 | 0,76 ± 0,08 | 0,006 | 0,82 ± 0,08 | 0,004 | 0,9 ± 0,07 | <0,001 | 0,95 ± 0,07 | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 2,09 ± 0,46 | 0,306 | 2,00 ± 0,42 | 0,306 | 1,94 ± 0,42 | 0,119 | 1,74 ± 0,36 | 0,041 | 1,55 ± 0,34 | <0,001 | 1,39 ± 0,34 | <0,001 |

Прим.: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD
Note: significance levels are indicated for the Wilcoxon signed-rank test; quantitative features are presented as a median and a standard deviation of M ± SD

Таблица 2
Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом у больных ИБС в сочетании с ХБП 3АА–3ВБ стадиями
Table 2
Dynamics of changes in lipid profile parameters during the treatment with alirocunab in patients with coronary heart disease in combination with stage 3АА–3ВВ CKD

| Показатели | 1-й визит | | 2-й визит | | 3-й визит (начало лечения алирокумабом) | | 4-й визит (1 мес. лечения алирокумабом) | | 5-й визит (3 мес. лечения алирокумабом) | | 6-й визит (6 мес. лечения алирокумабом) | |
|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|---|--------------|---|--------------|---|---------|---|---------|
| | Значение | p (1–2) | Значение | p (1–2) | Значение | p (1–3) | Значение | p (3–4) | Значение | p (3–5) | Значение | p (3–6) |
| ОХ, ммоль/л | 6,69 ± 0,15 | <0,001 | 4,84 ± 0,14 | <0,001 | 4,40 ± 0,08 | <0,001 | 3,33 ± 0,11 | <0,001 | 3,04 ± 0,08 | <0,001 | 2,89 ± 0,11 | <0,001 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 4,60 ± 0,20 | <0,001 | 2,69 ± 0,08 | <0,001 | 2,33 ± 0,07 | <0,001 | 1,55 ± 0,09 | <0,001 | 1,45 ± 0,09 | <0,001 | 1,37 ± 0,14 | <0,001 |
| ХС ЛВПВ, ммоль/л | 0,69 ± 0,11 | 0,009 | 0,72 ± 0,08 | 0,009 | 0,73 ± 0,07 | 0,001 | 0,82 ± 0,08 | <0,001 | 0,88 ± 0,09 | <0,001 | 0,94 ± 0,08 | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,99 ± 0,39 | 0,15 | 1,87 ± 0,34 | 0,15 | 1,81 ± 0,33 | 0,048 | 1,64 ± 0,31 | 0,025 | 1,48 ± 0,31 | <0,001 | 1,33 ± 0,31 | <0,001 |

Прим.: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD
Note: significance levels are indicated for the Wilcoxon signed-rank test; quantitative features are presented as a median and a standard deviation of M ± SD

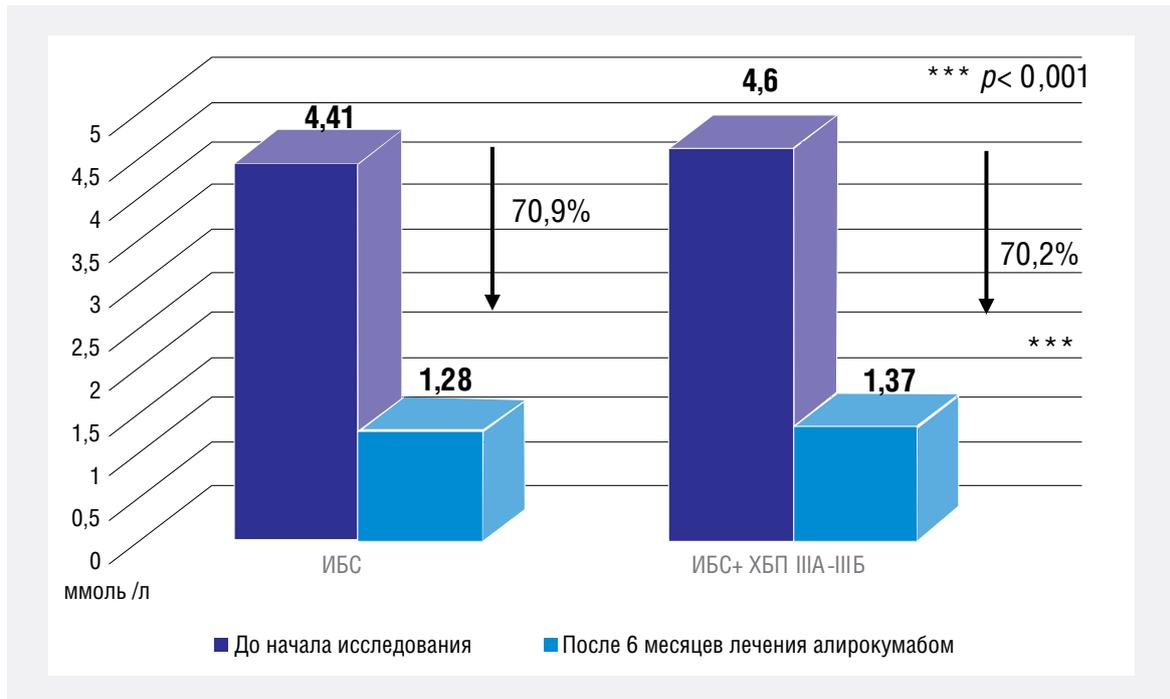


Рисунок 2. Суммарное снижение уровня ХС ЛПНП в ходе проведения исследования
 Figure 2. The total decrease of LDL cholesterol level during the study

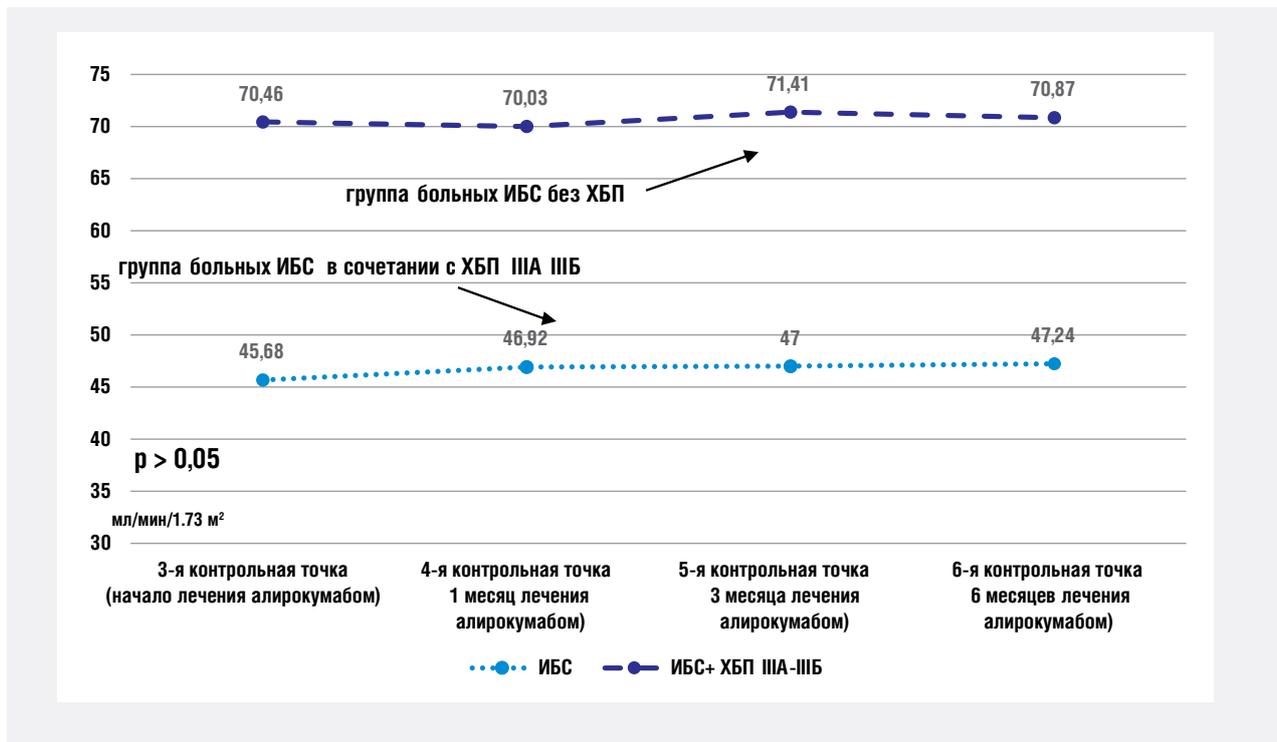


Рисунок 3. Динамика изменения СКФ в течение 6 мес. лечения алирокумабом
 Прим.: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона
 Figure 3. Dynamics of GFR changes during 6 months of treatment with alirocumab
 Note: significance levels are indicated for the Wilcoxon signed-rank test

Среди пациентов, достигших целевых концентраций ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, 21,9% ($n = 12$) имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, а среди пациентов, не достигших этого уровня – 57,2% ($n = 12$), $\chi^2 = 0,004$. ОШ для данной зависимости составило 0,21 (95% ДИ 0,07–0,61, $p = 0,005$). Среди пациентов в возрасте 60–69 лет у 40% ($n = 22$) не удалось достичь целевых значений ХС ЛПНП, у 76,2% ($n = 16$) необходимых показателей, $\chi^2 = 0,005$. ОШ составило 0,21 (95% ДИ 0,06–0,65, $p = 0,009$). Наличие ХБП IIIA–IIIB стадии (2-я группа пациентов) было зарегистрировано у 38,2% ($n = 21$), достигших целевых значений ХС ЛПНП, и у 76,2% ($n = 16$), не достигших необходимых концентраций ХС ЛПНП, $\chi^2 = 0,004$; ОШ 0,19 (95% ДИ 0,06–0,60, $p = 0,004$).

Не было выявлено статистически значимых различий в группах достигших и не достигших целевых уровней ХС ЛПНП по количеству пациентов с артериальной гипертензией ($\chi^2 = 0,24$), курением ($\chi^2 = 0,28$), ожирением 1–2 степени ($\chi^2 = 0,81$), аортокоронарным шунтированием и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе ($\chi^2 = 0,79$), атеросклерозом артерий нижних конечностей ($\chi^2 = 0,96$), фибрилляцией предсердий ($\chi^2 = 0,72$), перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2 = 0,11$).

Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено изучение влияния ингибиторов PCSK9 на показатели обмена холестерина у больных ИБС с наличием или отсутствием почечной дисфункции. Основной целью было достижение целевых концентраций ХС ЛПНП, рекомендованных современными клиническими рекомендациями [14]. Ранее во многих исследованиях была показана способность гиполипидемических препаратов уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и не терминальной дисфункцией почек (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²), в то время как при тяжелом нарушении функции почек эффективность гиполипидемических препаратов значительно снижалась [17–19].

Среди всех участников исследования целевых значений ХС ЛПНП достигли 72,4% ($n = 55$), что согласуется с результатами рандомизированного многоцентрового исследования ODYSSEY OUTCOMES [20], где через 6 мес. лечения алирокумабом 75,5% исследуемых достигли уровень ХС ЛПНП < 1,3 ммоль/л.

Применение алирокумаба показало высокую статистическую значимость уже после двух инъекций через 4 недели от начала применения препарата: уровень ХС ЛПНП снизился на 34,8%, уровень ОХ – на 26,1%. В дальнейшем продемонстрировано сохранение достигнутых значений, что согласуется с результатами иностранных [21] и отечественных исследований [22].

Были выявлены факторы, статистически значимо различающиеся для пациентов, достигших и не достигших целевых границ ХС ЛПНП на фоне лечения алирокумабом. К ним можно отнести снижение функции почек (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,06–0,60, $p = 0,004$), наличие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,07–0,61, $p = 0,005$) и возраст 60–69 лет (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,06–0,65, $p = 0,009$).

Заключение

Таким образом, полученные результаты убедительно демонстрируют снижение уровня ХС ЛПНП на 70,9% в группе больных ИБС и на 70,2% в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA–IIIB стадии. Добавление в лечение алирокумаба позволило достичь целевых значений ХС ЛПНП у 87,1% пациентов в 1-й группе и у 56,7% во 2-й группе. Отсутствие почечной дисфункции у больных ИБС повышает шанс достижения целевых показателей ХС ЛПНП на 81% (ОШ 0,19). Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов PCSK9, остается значительная часть пациентов, у которых не были достигнуты целевые концентрации ХС ЛПНП, что требует проведения дополнительных исследований.

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2980–2981. PMID: 33309174. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
2. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/12781>
Federal state statistics service. (In Russ.). URL: <https://www.gks.ru/folder/12781>
3. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933–944. PMID: 21262990. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31820a55f5>
4. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331–339. PMID: 24527682. PMID: PMC3941098. <https://doi.org/10.2174/1573403x10666140214122234>
5. Charytan DM, Shelbert HR, Di Carli MF. Coronary microvascular function in early chronic kidney disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):663–671. PMID: 20851872. <https://doi.org/10.1161/circimaging.110.957761>
6. Mohandas R, Segal MS, Huo T, et al. Renal function and coronary microvascular dysfunction in women with symptoms/signs of ischemia. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125374. PMID: 25951606. PMID: PMC4423851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125374>
7. Hayano S, Ichimiya S, Ishii H, et al. Relation Between Estimated Glomerular Filtration Rate and Composition of Coronary Arterial Atherosclerotic Plaques. *The American Journal of Cardiology.* 2012;109(8):1131–1136. PMID: 22245411. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.052>
8. Charytan DM, Stern NM, Mauri L. CKD and Coronary Collateral Supply in Individuals Undergoing Coronary Angiography after Myocardial Infarction. *Clin J Am Soc Nephrol.*

2012;7(7):1079–1086. PMID: 22516292. PMCID: PMC3386673. <https://doi.org/10.2215/cjn.11171111>

9. Liu H, Yan L, Ma GS. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography. *J Nephrol.* 2012;25(2):219–224. PMID: 21748719. <https://doi.org/10.5301/jn.2011.8478>

10. Brugts JJ, Boersma E, Chonchol M, et al. The Cardioprotective Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Perindopril in Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified by Mild to Moderate Renal Insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2148–2155. PMID: 18036453. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.029>

11. United States Renal Data System. Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients With CKD. *Am J Kidn Dis.* 2016;67(3):S49–S56.

12. Sedlis SP, Jurkovic CT, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:1647–1653. PMID: 19962469. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.043>

13. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Ahn JM, et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:591–602. PMID: 29420954. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.068>

14. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7–42. <http://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>

Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2020;1(38):7–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>

15. Кузнецов А.А., Маль Г.С. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9. *Терапия.* 2021;2:105–111. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>

Kuznetsov AA, Mal GS. Secondary prevention of ischemic heart disease and PCSK9 inhibitors. *Therapy.* 2021;2:105–111. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>

16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

17. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, et al. Focused Atorvastatin Therapy in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:741–750. PMID: 19216014. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.025>

18. Dasari TW, Cohen DJ, Kleiman NS, et al. Statin Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Percutaneous

Coronary Intervention (from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events Registry). *The American Journal of Cardiology.* 2014;113(4):621–625. PMID: 24342762. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.006>

19. Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, et al. Renal Function and Effect of Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Coronary Revascularization (from the CREDO–Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1568–1577. PMID: 22935527. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.021>

20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107. PMID: 30403574. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>

21. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:273–293. PMID: 24160703. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025>

22. Никитин А.Э., Аверин Е.Е., Рожков Д.Е. и др. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(1):33–39. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-06>

Nikitin AE, Averin EE, Rozhkov DE, et al. Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):33–39. (In Russ.). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-06>

Сведения об авторах

Маль Галина Сергеевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>

Кузнецов Андрей Александрович, лицо, прикрепленное для подготовки диссертации к кафедре фармакологии, Курский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н. (Пушкино, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6290-1195>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Galina S. Mal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pharmacology Department, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>

Andrey A. Kuznetsov, a person assigned to prepare a dissertation at the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University; Cardiologist, Cardiology Department, Moscow Regional Hospital named after Prof. Rozanov V.N. (Pushkino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6290-1195>

Conflict of interest: none declared.



Оптимизация лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом, осложненным абсцессом

© В.В. Федюшкин^{2,3*}, А.Г. Барышев^{1,2}, С.Н. Пятаков^{2,4}, И.В. Голиков¹, Э.Н. Шубров¹, К.В. Триандафилов¹, С.Н. Щерба^{1,2}, К.Г. Триандафилов¹, А.С. Щерба²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Динская центральная районная больница, станица Динская, Краснодарский край, Россия

⁴ Городская больница № 4, Сочи, Россия

* В.В. Федюшкин, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, 1 Мая, 167, vladimirkbb1@mail.ru

Поступила в редакцию 16 марта 2022 г. Исправлена 29 марта 2022 г. Принята к печати 1 апреля 2022 г.

Резюме

Введение. Существует достаточно широкое разнообразие способов лечения эпителиального копчикового хода, однако выбор варианта операции по-прежнему остается предметом дискуссии. Во многом это связано с неоднородностью клинического материала, разнообразием патологических процессов и их течения. Несмотря на отсутствие в большинстве случаев серьезных осложнений, эта проблема вызывает существенное ухудшение качества жизни и снижение трудоспособности пациентов наиболее активной возрастной группы.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с эпителиальным копчиковым ходом, осложненным абсцессом, путем применения вакуумной терапии ушитой послеоперационной раны (патент РФ № 2764499 от 07.04.2021 г.).

Материал и методы. В исследование вошли 59 пациентов: 19 человек основной группы, которым выполнялось оперативное лечение эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом, с использованием вакуумной терапии по предложенному способу. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов после хирургического лечения эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом, традиционным методом с ушиванием раны на проточном дренаже. Они были включены во 2-ю контрольную группу (40 пациентов).

Результаты исследования. В контрольной группе гнойно-воспалительные осложнения зафиксированы у 4 (10%) больных. Из 19 пациентов основной группы, оперированных по предложенной нами методике, гнойно-септические осложнения не зафиксированы ни у одного больного. 19 пациентам основной группы выполнена 71 перевязка, 40 пациентам контрольной группы – 454. Для 19 пациентов основной группы продолжительность антибактериальной терапии составила 96 дней, для 40 человек контрольной группы – 306 дней. Средний койко-день у пациентов контрольной группы составил 10,63, у основной группы – 7,56.

Заключение. Применение предложенного способа хирургического лечения эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом, с использованием вакуумной терапии позволило добиться улучшения результатов лечения у пациентов основной группы.

Ключевые слова: эпителиальный копчиковый ход, абсцесс, хирургическое лечение эпителиального копчикового хода, вакуумная терапия, терапия направленным отрицательным давлением, осложнение эпителиального копчикового хода, гнойно-некротические заболевания мягких тканей

Цитировать: Федюшкин В.В., Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Голиков И.В., Шубров Э.Н., Триандафилов К.В., Щерба С.Н., Триандафилов К.Г., Щерба А.С. Оптимизация лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом, осложненным абсцессом. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(2):22–30. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-22-30>



Treatment optimization of patients with epithelial coccygeal passage complicated by an abscess

© Vladimir V. Fedyushkin^{2,3*}, Alexander G. Baryshev^{1,2}, Stanislav N. Pyatakov^{2,4}, Igor V. Golikov¹, Erik N. Shubrov¹, Konstantin V. Triandafilov¹, Sergey N. Scherba^{1,2}, Konstantin G. Triandafilov¹, Anastasia S. Scherba²

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Dinskaya Central District Hospital, Dinskaya village, Russian Federation

⁴ Sochi City Hospital no. 4, Sochi, Russian Federation

* Vladimir V. Fedyushkin, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, vladimirkbb1@mail.ru

Received: March 16, 2022. Received in revised form: March 29, 2022. Accepted: April 1, 2022.

Abstract

Background: Despite the wide variety of epithelial coccygeal passage treatment methods, the choice of the type of surgery is still an issue to be discussed. It is due to the heterogeneity of the clinical material, the variety of pathological processes and development of the pathology. In spite of the absence of serious complications in most cases, it causes a significant deterioration of life quality and reduction of work capacity in patients of the most active age group.

Objective: Improvement of the treatment results of patients with epithelial coccygeal passage complicated by an abscess by means of vacuum therapy of a sutured postoperative wound (Russian Patent 2764499 date 07.04.2021).

Material and methods: The study included 59 patients: 19 people in the main group, who underwent surgical treatment of the epithelial coccygeal passage complicated by an abscess, using vacuum therapy according to the proposed method. A retrospective analysis of the medical histories of patients who underwent surgical treatment of the epithelial coccygeal passage complicated by an abscess has been carried out by means of the traditional method of wound closure with drainage. These patients were included in the control group of 40 people.

Results: In the control group purulent-inflammatory complications were recorded in 4 (10%) patients. Out of 19 people of the main group operated on according to the method proposed by us, purulent-septic complications were not recorded in any of the patients. Wound bandaging has been performed 71 times in 19 patients of the main group, and 454 times in 40 patients of the control group. For 19 patients of the main group the duration of the antibiotic therapy lasted 96 days, for 40 patients of the control group – 306 days. The average number of bed-days for patients of the control group was 10.63, in the main group – 7.56.

Conclusion: The use of the proposed method of surgical treatment of epithelial coccygeal passage complicated by an abscess, by means of vacuum therapy at all stages of treatment, made it possible to improve treatment results in patients of the main group.

Keywords: epithelial coccygeal passage, abscess, surgical treatment of epithelial coccygeal passage, vacuum therapy, therapy with directed negative pressure, complication of epithelial coccygeal passage, purulent-necrotic diseases of soft tissues

Cite this article as: Fedyushkin V.V., Baryshev A.G., Pyatakov S.N., Golikov I.V., Shubrov E.N., Triandafilov K.V., Scherba S.N., Triandafilov K.G., Scherba A.S. Treatment optimization of patients with epithelial coccygeal passage complicated by an abscess. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):22–30. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-22-30>

Введение

Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ) – распространенное заболевание в структуре колопроктологической патологии и в большинстве случаев выявляется у мужчин молодого возраста [1]. Несмотря на достаточно небольшое количество серьезных осложнений, оно вызывает существенное ухудшение качества жизни и снижение трудоспособности пациентов наиболее активной возрастной группы [2]. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения данной патологии, позволяющим добиться хорошего результата и исключить рецидивы.

На первый взгляд операция, направленная на радикальное иссечение эпителиального копчикового хода, кажется несложной и может быть выполнена любым общим хирургом. На практике результаты лечения часто разочаровывают из-за частых осложнений в виде нагноения операционных ран, несостоятельности швов и рецидивов [3, 4]. Основные методы хирургического лечения по технике выполнения и тактике

ведения послеоперационной раны можно подразделить следующим образом: 1) разрез и дренирование; 2) радикальное иссечение копчикового хода с последующим открытым ведением раны и ее заживлением вторичным натяжением; 3) радикальное иссечение с частичным ушиванием раны (марсупиализация); 4) иссечение с закрытием раны простым ушиванием и проточным или проточно-аспирационным пролонгированным дренированием; 5) иссечение с закрытием раневого дефекта с использованием перемещенных кожных лоскутов [5–8]. Самый простой метод хирургического лечения – разрез и дренирование, в большинстве случаев используемый при нагноении ЭКХ, избавляет пациента лишь от симптомов острого воспаления и в последующем приводит к рецидиву заболевания у 60–80% больных [9]. При ведении операционной раны открытым путем, в том числе с использованием дополнительных методов физической обработки ран, например вакуумной терапии [10–13], снижается число рецидивов в послеоперационном

периоде, но сопровождается увеличением времени и площади заживления раны, и как следствие, более длительной нетрудоспособностью пациентов, что крайне экономически невыгодно [14–16].

Несмотря на разнообразие способов устранения ЭКХ, выбор варианта операции по-прежнему остается предметом дискуссии. Во многом это также связано с неоднородностью клинического материала, разнообразием патологических процессов и проявлений течения патологии, затрудняющих сравнение и рандомизацию [17–19]. В связи с этим выбор способа хирургического вмешательства и дальнейшее ведение операционной раны, в большинстве случаев, должны определяться индивидуально для каждого пациента и зависеть как от специфики самого ЭКХ, так и анатомических особенностей крестцово-копчиковой области пациента [20]. В то же время более целесообразен поиск простого решения вопроса, не увеличивающего травматичность лечения. Кроме того, при выборе варианта операции, что очевидно, должны учитываться функциональные и эстетические результаты, а также возможность выполнения реабилитации с целью более быстрого восстановления больного.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с эпителиальным копчиковым ходом, осложненным абсцессом, путем применения вакуумной терапии ушитой послеоперационной раны (патент РФ № 2764499 от 07.04.2021 г.).

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование являлось ретроспективным, сравнительным.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, согласие больного на участие в исследовании, наличие у пациента эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом.

Критерии не включения: пациенты моложе 18 лет, больные с эпителиальным копчиковым ходом осложненным флегмоной, пациенты с другими гнойно-некротическими заболеваниями межъягодичной области, а также с хроническим остеомиелитом крестца и/или копчика.

Критерии исключения: отказ от включения в исследование либо невозможность подписать информированное согласие, нарушение протокола применения терапии отрицательным давлением в ходе лечения.

Условия проведения

В исследование вошли 19 пациентов основной 1-й группы, которым выполнялось оперативное лечение эпителиального копчикового хода, осложненного

абсцессом, с использованием вакуумной терапии ушитой послеоперационной раны в хирургическом отделении ГБУЗ «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края с апреля 2021 по ноябрь 2021 г. Кроме того, проведен ретроспективный анализ историй болезней 40 больных, которым осуществлялось хирургическое лечение эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом, традиционным методом с ушиванием раны на проточном дренаже в хирургическом отделении того же учреждения в период с февраля 2018 по февраль 2021 г. Они были включены во 2-ю контрольную группу наблюдения (рис. 1).

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы и соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 104 от 22.10.21 г.). Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

В основной группе было 15 мужчин (78,9%), 4 женщины (21,1%); в контрольной – 30 мужчин (75%), 10 женщин (25%) ($p = -048$). По возрасту пациенты распределились следующим образом (табл. 1). В обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 25 до 30 лет – 9 (47,4%) человек в 1-й группе и 15 (37,5%) во 2-й. Пациенты от 31–35 лет – 6 (31,6%) человек в первой основной группе и 10 (25%) – во 2-й контрольной. Число пациентов с ЭКХ, осложненным абсцессом, обратно пропорционально возрастной категории, т.е. встречаемость патологии уменьшается с возрастом. Пациенты обеих групп оказались достоверно совместимы по возрасту (табл. 1).

Всем больным выполнялся посев отделяемого из абсцесса на флору и чувствительность к антибиотикам. По характеру высеваемой микрофлоры в обеих группах преобладали грамотрицательные бактерии, а именно монокультура *Escherichia coli* – у 7 (36,8%) пациентов в основной группе и у 13 (32,5%) – в контрольной. Кроме того, ассоциации микроорганизмов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* – 6 (31,6%) случаев в основной группе и 9 (22,5%) в контрольной; пациенты с монокультурой *Staphylococcus aureus* – у 2 (10,5%) человек основной группы и у 7 (17,5%) контрольной. В двух случаях в контрольной группе посев из полости абсцесса роста не дал, что было признано статистически незначимым и расценено, как возможный дефект забора (табл. 2). Пациенты обеих групп оказались достоверно совместимы по характеру высеваемой микрофлоры из полости абсцесса.

Описание методики

Во 2-й контрольной группе на первом этапе типичным способом вскрывали абсцесс, длина



Рисунок 1. Схема дизайна исследования
Figure 1. Study design diagram

Таблица 1
Распределение больных по возрасту
Table 1
Distribution of patients by age

| Возрастная категория | Основная группа (n = 19), % | Контрольная группа (n = 40), % | p |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------|
| 25–30 | 9 (47,4) | 15 (37,5) | 0,44 |
| 31–35 | 6 (31,6) | 10 (25) | 0,18 |
| 36–40 | 3 (15,8) | 7 (17,5) | 0,75 |
| 31–45 | – | 3 (7,5) | 0,26 |
| 46–50 | 1 (5,3) | 3 (7,5) | 0,46 |
| 51–55 | – | 1 (2,5) | 0,16 |
| 56 и старше | – | 1 (2,5) | 0,16 |

Прим.: p – критерий Пирсона, χ^2

Note: p – Pearson's, χ^2

разреза зависела от его объема. После забора отделяемого на бактериологическое исследование, полость абсцесса тщательно промывали сначала 3%-м раствором перекиси водорода, затем 0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата. Наблюдали за раной, осуществляли перевязки с мазями на основе полиэтиленгликоля. Вторым этапом в среднем на 5–6-е послеоперационные сутки производили иссечение свища и раневой полости под спинномозговой анестезией двумя окаймляющими разрезами на 1,5–2 см, выходящими

за границу хода «вверх и вниз». На дно раны укладывали проточный перфорированный дренаж, выведенный через контрапертуры, расположенные в 1–2 см с обеих сторон от углов раны. Для лучшей адаптации краев раны использовали «матрасные» швы Донати. Операцию заканчивали наложением асептической повязки. В послеоперационном периоде в 1-е сутки назначался постельный режим. Перевязки проводили ежедневно с 1%-м водным раствором йодопирона, санлируя и активизируя дренаж 0,05%-м водным раствором

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от высеваемости микрофлоры из полости абсцесса

Table 2

Distribution of patients according to the inoculation of the abscess cavity microflora

| Вид возбудителя | Основная группа (n = 19), % | Контрольная группа (n = 40), % | p |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------|
| Streptococcus salivarius | 1 (5,3) | 3 (7,5) | 0,45 |
| Enterococcus faecium | 3 (15,8) | 4 (10) | 0,15 |
| Escherichia coli | 7 (36,8) | 13 (32,5) | 0,35 |
| Escherichia coli + Staphylococcus aureus | 6 (31,6) | 9 (22,5) | 0,25 |
| Staphylococcus aureus | 2 (10,5) | 7 (17,5) | 0,17 |
| Escherichia coli + Staphylococcus aureus + Klebsiella pneumoniae | | 2 (5) | 0,18 |
| Посев роста не дал | - | 2 (5) | 0,18 |

Прим.: p – критерий Пирсона, χ^2

Note: p – Pearson’s, χ^2

хлоргексидина биглюконата. Дренаж оставался в ране 9–10 дней с момента окончания операции. Выписка больного осуществлялась в среднем на 12–13-е послеоперационные сутки с дренажем, с рекомендациями по срокам его удаления. Дальнейшие перевязки пациент получал в амбулаторных условиях.

В основной 1-й группе первым этапом под спинномозговой анестезией производили иссечение эпителиального копчикового хода с абсцессом двумя окаймляющими разрезами на 1,5–2 см, выходящими за границу хода «вверх и вниз». После тщательного гемостаза в рану укладывали медицинский поролон с дренажем, формируя вакуумную повязку по общепринятой методике. В дальнейшем осуществлялось вакуумное

дренирование раны в среднем 2–3-е сут., на разряжении 125 мм рт. ст. Вторым этапом закрывали операционную рану путем наложения редких узловых швов через каждые 1,5–2 см. При этом иглу с нитью вкалывали в 3–4 мм от края раны с одной стороны, захватывая только кожу, далее проводили по дну раны через крестцово-копчиковую связку и выкалывали в 3–4 мм от края раны с другой стороны, также захватывая только кожу. Формировали узел, сводя края кожи друг с другом и дном раны (рис. 2). Поверх ушитой данным способом раны формировали накожную вакуумную повязку: в рану поверх сопоставленных кожных краев с захватом последних в среднем на 2 см накладывали поролон с дренажной трубкой в толще, который фиксировали к ране оставшимися



Рисунок 2. Вид ушитой раны
Figure 2. Sutured wound



Рисунок 3. Вид раны после подшивания накожного слоя поролона
Figure 3. The wound after suturing the foam rubber on skin



Рисунок 4. Фиксирующая часть калоприемника в межъягодичной складке, исключающая разгерметизацию вакуумной повязки в наиболее сложном участке
Figure 4. The fixing part of the colostomy bag in the intergluteal cleft, excluding desiccation of the vacuum bandage in the most difficult area



Рисунок 5. Вид послеоперационного рубца (4 недели после операции)
Figure 5. View of the postoperative scar (4 weeks after surgery)

краями нити, герметизировали инцизионной пленкой и создавали отрицательное давление 115–120 мм рт. ст. (рис. 3, 4). Край инцизионной пленки, располагающийся в межъягодичной складке и перианальной области, между последней и кожей укрепляли клеящими полосками, фиксирующими части калоприемника (рис. 4). Удаление вакуумной повязки производили через 3–5 суток со дня операции, оставляя кожные швы. В дальнейшем лечение раны продолжали перевязками с 1%-м водным раствором йодопирона.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исходы исследования не предполагались.

Статистический анализ

Проведен статистический анализ с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Выбор статистических критериев в первую очередь обусловлен размерами и численной неравномерностью выборок, в результате чего была принята гипотеза о том, что распределение в выборках заметно отличается от нормального. Для анализа данных применены: Н-критерий Краскела-Уоллиса, критерий χ^2 Фридмана, анализ четырехпольных и многопольных произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Для статистического анализа использовали табличный процессор Microsoft Excel 2010 и программный пакет для статистической обработки данных IBM® SPSS Statistics 16.0 для Windows (IBM, США).

Результаты

Всем включенным в исследование пациентам основной группы проводилась оценка лабораторных показателей, анализ выделенной патогенной микрофлоры, подсчет количества перевязок, длительности нахождения дренажей и антибактериальной терапии, количества рецидивов, времени пребывания в стационаре.

При традиционном методе закрытия раневого дефекта путем ушивания на проточном дренаже после иссечения ЭКХ гнойно-воспалительные осложнения зафиксированы у 4 (10%) больных. Важно отметить, что в 2-х случаях нагноение произошло в первые 10 сут. (на момент лечения пациентов в стационаре), что потребовало удаления швов и продолжения ведения раны открытым способом. Это в свою очередь негативно повлияло на сроки заживления раны и, как следствие, на период нетрудоспособности больных. У 2-х пациентов в раннем послеоперационном периоде после удаления дренажа в месте нижней контрапертуры сформировался свищ, что потребовало дополнительного хирургического вмешательства. Из 19 пациентов основной группы, оперированных

по предложенной нами методике с применением вакуумной терапии, гнойно-септические осложнения не зафиксированы ни у одного больного. В раннем послеоперационном периоде в одном клиническом наблюдении констатирован факт частичного расхождения послеоперационной раны на 25-е сутки со дня операции в результате тяжелой физической нагрузки (пациент приседал со штангой на плечах). При осмотре рана была без гнойного отделяемого с четко визуализируемыми дном и краями (рис. 6). Полное заживление раны произошло вторичным натяжением через 15 сут. с момента расхождения ее краев (табл. 3).

Средний койко-день у пациентов контрольной группы составил 10,63, основной – 7,56.

В основной и контрольной группах также проанализировано количество перевязок (табл. 4). У 19 пациентов основной группы выполнена 71 перевязка, у 40 контрольной группы – 454. Большинству больных контрольной группы в послеоперационном периоде потребовалось выполнение более 12 перевязок.

Продолжительность применения антибактериальной терапии в группах распределилась следующим образом (табл. 5). В основной группе у 17 человек длительность антибактериальной терапии не превышала 6 дней, у 2-х – 8 дней. В контрольной группе большинству пациентов антибактериальная терапия проводилась в период 7–10 дней. У 19 человек основной группы продолжительность приема антибиотиков составила 96 дней, у 40 пациентов контрольной группы – 306 дней.

Среднее время нахождения дренажа в контрольной группе составило 11,56 дней. В основной группе дополнительное дренирование не проводилось. На первом этапе вакуумная повязка была установлена на 2-е сут. во всех случаях. Во время второго



Рисунок 6. Частичное расхождение послеоперационной раны

Figure 6. Partial dehiscence of the postoperative wound

Таблица 3

Гнойно-септические осложнения в послеоперационном периоде

Table 3

Purulent-septic complications in the postoperative period

| Дни послеоперационного периода | Количество осложнений в основной группе (n=19), % | Количество осложнений в контрольной группе (n=40), % |
|--------------------------------|---|--|
| 1–3 | 0 | 0 |
| 4–7 | 0 | 1 (2,5) |
| 8–10 | 0 | 1 (2,5) |
| 11 и более | 0 | 2 (5) |
| Всего | 0 | 4 (10) |

Таблица 4

Количество выполненных перевязок

Table 4

Number of wound dressings performed

| Количество перевязок | Основная группа (19 пациентов), % | Контрольная группа (40 пациентов), % |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1–3 | 5 (26,3) | – |
| 4–7 | 14 (73,7) | 4 (10) |
| 8–11 | – | 16 (40) |
| 12 и более | – | 20 (50) |
| Всего | 71 | 454 |

Таблица 5

Длительность антибактериальной терапии

Table 5

Antibiotic therapy duration

| Длительность антибактериальной терапии (дней) | Основная группа (19 человек), % | Контрольная группа (40 человек), % |
|---|---------------------------------|------------------------------------|
| 3–6 | 17 (89,5) | 15 (37,5) |
| 7–10 | 2 (10,5) | 20 (50) |
| 11 и более | – | 5 (12,5) |
| Всего | 96 | 306 |

Таблица 6

Длительность нахождения дренажа в контрольной группе

Table 6

Drainage use duration in the control group

| Длительность нахождения дренажа (дней) | Контрольная группа (n = 40), % |
|--|--------------------------------|
| 3–6 | 2 (5) |
| 7–10 | 12 (30) |
| 11 и более | 26 (65) |

этапа вакуумная повязка устанавливалась на 4-е сут. в 15 клинических наблюдениях, в 4-х случаях – на 5-е сут. Всем больным для проведения вакуумной терапии использовался портативный аппарат Vivano. Активизация пациентов происходила на следующие послеоперационные сутки.

Нежелательные явления

У 2-х пациентов основной группы в месте фиксации инцизионной пленки возникли признаки аллергического дерматита. Однако после удаления вакуумной повязки и однократной инъекции антигистаминного средства, а также нескольких обработок кожи антисептиками, проявления дерматита исчезли. Вакуумная повязка у этих пациентов была установлена на достаточное время (4 сут.).

Обсуждение

По нашему мнению, предложенный способ хирургического лечения эпителиального копчикового хода является оптимальным, т. к. наложение редких узловых швов через каждые 1,5–2 см способствует свободной элиминации экссудата. При этом иглу с нитью вводят в 3–4 мм от края раны с одной стороны, захватывая только кожу, далее проводят по дну раны через крестцово-копчиковую связку и выводят в 3–4 мм от края раны с другой стороны, также захватывая только кожу, что минимизирует риски нагноения и ишемии жировой клетчатки. Накожная вакуумная повязка способствует стабилизации краев раны, исключению образования полостей и карманов, а также ускорению экссудативной фазы. Простота и не обремененность метода позволяют использовать его в стационарах всех уровней, а при наличии компактных аппаратов для вакуумной терапии обеспечить пациенту активность на следующий день после оперативного вмешательства.

Также благоприятными оказываются все известные лечебные эффекты вакуумной терапии на рану. В случае обильной экссудации из раны возможно повторное наложение накожной вакуумной повязки. Отсутствие ежедневных болезненных перевязок повышает реабилитационный потенциал пациента на ранних этапах. Таким образом, использование предложенного способа хирургического лечения эпителиального копчикового хода может способствовать улучшению результатов лечения пациентов с данной патологией.

Заключение

Применение описанного способа хирургического лечения эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом, с использованием вакуумной терапии на всех этапах лечения позволило добиться улучшения результатов лечения у пациентов основной группы. Сократилось время нахождения пациентов в стационаре при отсутствии гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде, достоверно снизилось число перевязок, уменьшилась длительность антибактериальной терапии.

Помимо этого, использование вакуумной терапии в хирургическом лечении эпителиального копчикового хода предложенным способом повышает

реабилитационный потенциал больного на ранних этапах за счет стабилизации краев раны относительно друг друга, способствует профилактике расхождения швов во время физической активности, позволяет избежать ежедневных болезненных перевязок.

Литература/References

1. Ривкин В.А., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. М.: Медпрактика; 2001:300.
Rivkin VA, Bronshtein AS, Fayn SN. Coloproctology guide. Moscow: Mediapractice; 2001:300. (In Russ.).
2. Akinçi OF, Coskun A, Uzunkoy A. Simple and effective surgical treatment of pilonidal sinus: asymmetric excision and primary closure using suction drain and subcuticular skin closure. *Dis Col Rect.* 2000;43:701–705. PMID: 10826434. <http://doi.org/10.1007/BF02235591>
3. Kapan M, Kapan S, Pekmezci S, et al. Sacrococcygeal pilonidal sinus disease with Limberg flap repair. *Tech Coloproctol.* 2002;6:27–32. PMID: 12077638. <http://doi.org/10.1007/s101510200005>
4. Greenberg R, Kashtan H, Skornik Y, et al. Treatment of pilonidal sinus disease using fibrin glue as a sealant. *Tech Coloproctol.* 2004;8(2):95–98. PMID: 15309645. <http://doi.org/10.1007/s10151-004-0063-7>
5. Щерба С.Н., Половинкин В.В. Применение пролонгированного проточно-аспирационного дренирования лапаротомных ран с целью снижения частоты гнойно-септических осложнений в восстановительной хирургии кишечника. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2014;173(4):83–86. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-4-83-86>
- Shcherba SN, Polovinkin VV. Application of prolonged flow-aspiration drainage of laparotomy wounds in order to reduce suppurative septic complications in bowels reconstructive surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2014;173(4):83–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-4-83-86>
6. Осинцев Е.Ю., Слободской А.Б., Мельситов В.А., и др. Оптимизация аспирационно-промывного дренирования гнойных ран. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2012;5:61–64.
Osintsev EYu, Slobodskoy AB, Melsitov VA, et al. Optimization of aspiration-irrigation drainage of purulent wounds. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2012;5:61–64. (In Russ.).
7. Джинчвеладзе Д.Н., Важенин А.В. Дренирование ран «Зонд-дренажом аспирационным» после лимфаденэктомий. *Наука и современность.* 2010;4–1:152–155.
Dzhinchveladze DN, Vazhenin AV. Wounds drainage by “Aspiration probe-drainage” after lymphadenectomy. *Science and modernity.* 2010;4–1:152–155. (In Russ.).
8. Губин А.В., Прудникова О.Г., Бурцев А.В., и др. Дренирование послеоперационных ран в хирургии позвоночника. *Гений ортопедии.* 2017;23(2):180–186. <http://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-2-180-186>
- Gubin AV, Prudnikov OG, Burtsev AV, et al. Role of postoperative wound drains in spinal surgery. *Genius of Orthopedics.* 2017;23(2):180–186. (In Russ.). <http://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-2-180-186>
9. Gencosmanoglu R, Inceoglu R. Modified lay-open versus total excision with primary closure in the treatment of chronic sacrococcygeal pilonidal sinus: a prospective, randomized clinical trial with a complete two-year follow-up. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20(5):415–422. PMID: 15714292. <http://doi.org/10.1007/s00384-004-0710-5>
10. Bali ZU, Akdeniz CB, Müezzinoğlu T, et al. Comparison of Standard Open Wound Care and Vacuum-assisted Closure Therapy in Fournier's Gangrene. *Journal of Urological Surgery.* 2020;7(1):42–45. <http://doi.org/10.4274/jus.galenos.2019.3013>
11. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский Совет.* 2016;(10):148–154. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-148-154>
- Obolenskiy VN. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Medical Council.* 2016;(10):148–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-148-154>
12. Attia A, Elmenoufy T, Atta T, et al. Combination of negative pressure wound therapy (NPWT) and integra dermal regeneration template (IDRT) in the lower extremity wound; Our experience with 4 cases. *JPRAS Open.* 2020;24:32–39. PMID: 32322648. PMID: PMC7170806. <http://doi.org/10.1016/j.jpra.2020.03.004>
13. Nakade DDV, Zade DM, Mehta DJ, et al. Role of vacuum assisted closure (VAC) in treatment of difficult to heal wounds in lower extremity- our experience in 100 cases. *International Journal of Surgery Science.* 2020;4(1):445–450. <http://doi.org/10.33545/surgery.2020.v4.i1h.383>
14. Помазкин В.И., Мансуров Ю.В. Выбор операции для лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2008;167(1):85–87.
Pomazkin VI, Mansurov YuV. The choice of surgery for patients with epithelial coccygeal tract. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2008;167(1):85–87. (In Russ.).
15. Лаврешин П.М., Никулин Д.Ю., Кораблина С.С. Диагностика и лечение эпителиального копчикового хода. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;4:99–103.
Lavreshin PM, Nikulin DYU, Korablina SS. Diagnosis and treatment of epithelial coccygeal passage. *Medical News of the North Caucasus.* 2011;4:99–103. (In Russ.).
16. Лаврешин П.М., Никулин Д.Ю. Дифференцированный подход к закрытию раны после иссечения эпителиального копчикового хода. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2010;2(18):18–21.
Lavreshin PM, Nikulin DYU. Differentiated approach to wound closing after surgical treatment of pilonidal sinus. *Medical News of the North Caucasus.* 2010;2(18):18–21. (In Russ.).
17. Ревитский В.П., Латынина В.И., Ядыкина Т.К., и др. Эффективный способ оперативного лечения хронической гнойно-свищевой формы эпителиального копчикового хода на стадии абсцесса. *Медицина в Кузбассе.* 2018;17(2):4–9.
Revitsky VP, Latynina VI, Yadykina TK, et al. Effective method of the surgical treatment of the chronic suppurative fistulous form of the epithelial coccygeal passage at the abscess stage. *Medicine in Kuzbass.* 2018;17(2):4–9. (In Russ.).
18. Зубайдов Т.Н., Гулов М.К. Хирургическое лечение сложных форм эпителиального копчикового хода. *Вестник Авиценны.* 2015;3(64):138–143. <http://doi.org/10.25005/2074-0581-2012-14-3-34-39>
Zubaidov TN, Gulov MK. Surgical treatment of complicated forms of epithelial coccygeal fistula. *Bulletin of Avicenna.* 2015;3(64):138–143. (In Russ.). <http://doi.org/10.25005/2074-0581-2012-14-3-34-39>
19. Татьяначенко В.К., Богданов В.Л. Новые технологии в диагностике и лечении острого тканевого гипертензионного синдрома при абсцессе эпителиального копчикового хода. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;3:7–10.
Tatyanchenko VK, Bogdanov VL. New technologies in the diagnostics and treatment of acute tissue hypertension syndrome in patients with the abscesses of epithelial coccygeal duct. *Medical News of the North Caucasus.* 2011;3:7–10. (In Russ.).

20. Магомедова З.К., Чернышова Е.В., Грошили В.С. Сравнительный анализ результатов лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов и свищей крестцово-копчиковой области. *Медицинский вестник Юга России*. 2015;4. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-4-60-63>

Magomedova ZK, Chernyshova EV, Groshilin VS. Comparative analysis of recurrent epithelized pilonidal sinus and sacrococcygeal fistulas treatment. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;4:60–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-4-60-63>

Сведения об авторах

Федюшкин Владимир Владимирович, аспирант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-хирург, Динская центральная районная больница (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Барышев Александр Геннадьевич, д. м. н., доцент, заместитель главного врача по хирургии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Пятаков Станислав Николаевич, д. м. н., заместитель главного врача, Городская больница № 4 г. Сочи; доцент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Голиков Игорь Васильевич, к. м. н., врач-хирург отделения гнойной хирургии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6610-5169>

Шубров Эрик Николаевич, врач-хирург отделения гнойной хирургии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-0864-3938>

Триандафилов Константин Владимирович, врач-хирург, заведующий отделением гнойной хирургии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-5995-750X>

Щерба Сергей Николаевич, д. м. н., врач-колопроктолог отделения колопроктологии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-5498-850X>

Триандафилов Константин Георгиевич, к. м. н., врач-хирург отделения гнойной хирургии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-5430-7540>

Щерба Анастасия Сергеевна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный

медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-5969-9309>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir V. Fedyushkin, Postgraduate Student of the Surgery department no. 1, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; Surgeon, Dinskaya Central District Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Alexander G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician of Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of the Surgery department no. 1, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Sochi City Hospital no. 4; Associate Professor, Surgery department no. 1, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Igor V. Golikov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6610-5169>

Erik N. Shubrov, Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-0864-3938>

Konstantin V. Triandafilov, Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-5995-750X>

Sergey N. Scherba, Dr. Sci. (Med.), Coloproctologist, Department of Coloproctology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Associate Professor of the Department of General Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-5498-850X>

Konstantin G. Triandafilov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-5430-7540>

Anastasia S. Scherba, 5th year student, Medical Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-5969-9309>

Conflict of interest: none declared.



Изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ в реабилитационном периоде

©И.М. Быков¹, Д.А. Любченко¹, К.А. Попов¹, Я.Е. Денисова¹, А.Н. Столярова¹, М.А. Попова²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Наркологический диспансер, Краснодар, Россия

* И.М. Быков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ilya.bh@mail.ru

Поступила в редакцию 8 февраля 2022 г. Исправлена 3 марта 2022 г. Принята к печати 11 марта 2022 г.

Резюме

Актуальность: Проблема распространенности наркопатологии в России и остальном мире, несмотря на позитивные тенденции, остается довольно острой. Определение лабораторных маркеров патобиохимических процессов, характерных для организма больных с синдромом зависимости от наркотических веществ, актуально с позиции проведения мониторинга течения заболевания и оценки эффективности терапии.

Цель: Определение характерных изменений окислительного гомеостаза больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов на реабилитационно-противорецидивном этапе.

Материал и методы: Исследование выполнено с участием 20 относительно здоровых добровольцев мужского пола и 18 больных мужского пола с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов, проходящих реабилитационно-противорецидивный курс лечения. Изучены изменения маркеров окислительного стресса в процессе реабилитационно-противорецидивного курса лечения.

Результаты: Относительно контрольных значений на начальном этапе настоящего исследования у больных основной группы было определено сниженное значение железо-восстанавливающей способности плазмы крови на 25%, сорбционной радикальной способности плазмы крови – на 30%, содержание тиоловых групп белков плазмы крови – на 24%, концентрации глутатиона в эритроцитарной взвеси – на 26%. Уровень ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси соответствовал контрольному. Проведение реабилитационных мероприятий способствовало частичной нормализации окислительного гомеостаза. Это подтверждено статистически значимым ростом способности радикальной сорбции плазмы крови на 20% и концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси на 28% относительно исходного значения соответствующих показателей больных 2-й группы. Содержание ТБК-реактивных продуктов оставалось в пределах контрольных значений.

Заключение: Изученные маркеры подходят для мониторинга состояния окислительного гомеостаза у больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов, дисбаланс которого на момент окончания реабилитационно-противорецидивного этапа свидетельствует также о перспективности усиления антиоксидантного компонента в составе медикаментозной или нутриционной коррекции.

Ключевые слова: окислительный стресс, лабораторные маркеры, антиоксидантная система, наркотическая зависимость, опиоиды, психостимуляторы, реабилитация

Цитировать: Быков И.М., Любченко Д.А., Попов К.А., Денисова Я.Е., Столярова А.Н., Попова М.А. Изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ в реабилитационном периоде. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):31–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-31-36>

Changes in indicators of the prooxidant-antioxidant system in patients with drug addiction during the rehabilitation

© Ilya M. Bykov¹, Dmitry A. Lubchenko¹, Konstantin A. Popov¹, Yana E. Denisova¹, Anzhela N. Stolyarova¹, Munya A. Popova²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Narcological Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

* Ilya M. Bykov, Kuban State Medical University, M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, ilya.bh@mail.ru

Received: February 8, 2022. Received in revised form: March 3, 2022. Accepted: March 11, 2022.

Abstract

Background: Despite the positive dynamics in this scientific area, the prevalence of drug pathology in Russia and other countries of the world remains unfavorable. Determination of laboratory markers of pathobiochemical processes which are characteristic to the patients with substance use disorder is promising from the standpoint of monitoring the course of the disease and evaluating the effectiveness of therapy.



Objective: To determine the characteristic changes in oxidative homeostasis of patients with addiction to psychostimulants and opioids at the rehabilitation and anti-relapse stage.

Material and methods: The study was performed with the participation of 20 relatively healthy male volunteers and 18 male patients with addiction to opioids or psychostimulants who then became participants of the rehabilitation and anti-relapse course of treatment. Changes in oxidative stress markers during rehabilitation and anti-relapse treatment were studied.

Results: In comparison to the control values at the initial stage of the study, patients of the main group demonstrated decreased values of the iron-reducing ability of blood plasma – by 25%, as well as those of the sorption radical ability of blood plasma – by 30%; the content of thiol groups of blood plasma proteins decreased by 24% while the concentration of glutathione in erythrocyte suspension lowered by 26%. The level of TBA-reactive products in erythrocyte suspension corresponded to the control level. The performed rehabilitation manipulations contributed to the partial normalization of oxidative homeostasis, which was confirmed by a statistically significant increase in the ability of radical sorption of blood plasma by 20% and the concentration of reduced glutathione in erythrocyte suspension by 28% in comparison to the initial values of the corresponding parameters in patients of the 2nd group. The TBA-reactive products remained within the control values.

Conclusion: The studied markers are suitable for monitoring the state of oxidative homeostasis in patients with opioid or psychostimulant addiction, the imbalance of which at the end of the rehabilitation and anti-relapse stage also indicates the prospects for strengthening the antioxidant component as part of drug or nutritional correction.

Keywords: oxidative stress, laboratory markers, antioxidant system, drug abuse, opioids, psychostimulants, rehabilitation

Cite this article as: Bykov I.M., Lubchenko D.A., Popov K.A., Denisova Y.E., Stolyarova A.N., Popova M.A. Changes in indicators of the prooxidant-antioxidant system in patients with drug addiction during the rehabilitation. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(2):31–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-31-36>

Введение

Проблема распространенности наркопатологии в России и мире, несмотря на позитивные сдвиги, остается актуальной. По данным последнего Всемирного доклада ООН, в 2019 г. от причин, связанных с употреблением наркотиков, умерло около 500 тыс. человек. За последний год около 275 млн человек принимали наркотики, что на 22% больше, чем в 2010 г. Ожидается, что к 2030 г. их количество вырастет еще на 11% во всем мире [1–3]. Важно отметить, в большинстве случаев прием веществ группы опиоидов приводит к смертельным исходам или способствует развитию тяжелых инвалидизирующих осложнений.

В Краснодарском крае с 2000 г. наблюдается более стабильная ситуация, характеризующаяся постепенным снижением уровня заболеваемости. Однако отмечены некоторые особенные тенденции, связанные с преобладанием зависимости от психостимуляторов, которая к 2018 г. вышла на лидирующие позиции в структуре наркопатологии, подвинув на 2-е место зависимости от опиоидов и опиатов. Согласно докладу о наркоситуации в Краснодарском крае в 2020 г. (утвержден на заседании антинаркотической комиссии Краснодарского края, протокол № 1 от 23 марта 2021 г.), удельный вес больных с синдромом зависимости от психостимуляторов составил 14,6% (в 2019 г. – 15,4%).

Определение лабораторных маркеров патофизиологических процессов, характерных для организма больных с синдромом зависимости от наркотических веществ, перспективно с позиции проведения мониторинга течения заболевания и оценки эффективности терапии. Для этих целей могут использоваться различные маркеры, такие как специфические белки нервной ткани, субстраты эндогенной интоксикации, продукты метаболизма самих наркотиков, генетические и эпигенетические маркеры, показатели интенсивности

воспалительного процесса [4]. В настоящее время актуальным является внедрение в клиническую лабораторную диагностику высокоинформативных маркеров окислительного стресса, биохимическое обоснование их связи с развитием и течением различных патологических процессов, в том числе синдрома зависимости от наркотических веществ. Традиционно среди таких маркеров используют малоновый диальдегид или более широкое понятие – ТБК-реактивные продукты, карбонильные остатки, характерные для окислительных повреждений белков, концентрация глутатиона, показатели системы продукции оксида азота, изменения которых широко описаны в литературе [5–8]. В ряде источников даже приводятся попытки связать трансформации вышеперечисленных показателей с изменениями психического статуса больных, в частности, риском развития депрессивных состояний [9].

Нами ранее была показана динамика изменений состояния окислительного гомеостаза в крови больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов отдельно в ходе проведения дезинтоксикационно-стабилизационного этапа лечения. В результате были получены данные, явно указывающие на развитие дисбаланса в системе прооксиданты-антиоксиданты, имеющего тенденцию к улучшению в процессе терапии, но полностью не нормализующегося до уровня, характерного для группы практически здоровых исследуемых лиц [10]. Это явилось основой для цели настоящего исследования, связанной с необходимостью проследить дальнейшие возможные изменения изученных маркеров в ходе реабилитационного периода.

Цель исследования

Определение характерных изменений окислительного гомеостаза больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов на реабилитационно-противорецидивном этапе.

Материалы и методы

Исследование выполнено с участием 18 больных мужского пола с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов, проходящих реабилитационно-противорецидивный курс лечения (группа 2). В начале курса терапии (подгруппа 2–1) и перед его окончанием (подгруппа 2–2) осуществляли забор крови из локтевой вены для лабораторных исследований окислительного гомеостаза. В исследование были включены больные со средним уровнем реабилитационного потенциала. Проведение реабилитационных мероприятий было основано на классическом представлении об этапности процесса: адаптационный этап (в среднем в течение 2–3-х недель), интеграционный этап (в среднем в течение 2-х мес.) и стабилизационный этап (в среднем в течение 3-х мес.). На протяжении всего реабилитационно-стабилизационного курса проводились психотерапевтические, психофармакотерапевтические и физиотерапевтические мероприятия. Медикаментозная терапия на адаптационном этапе включала применение низких доз нейрореплетиков, антидепрессантов, блокаторов опиатных рецепторов и гепатопротекторов. На интеграционном этапе применялись ноотропы, антидепрессанты и витамины. Последние также составляли основу медикаментозного воздействия на стабилизационном этапе.

В плазме крови больных определяли общую антиоксидантную активность (ОАОА) методами: железомвосстанавливающим способом (FRAP) и способом оценки радикальной сорбции ABTS [11, 12]. Также в плазме крови определяли уровень тиоловых групп по реакции с дитиобиснитробензойной кислотой. В эритроцитарной взвеси определяли содержание ТБК-реактивных (ТБК – тиобарбитуровая кислота) продуктов и концентрацию восстановленной формы глутатиона [13]. В качестве контрольных показателей использовали данные, полученные при исследовании крови 20 относительно здоровых добровольцев мужского пола (группа 1). Больные 2-й группы наблюдались и проходили курс лечения на базе ГБУЗ «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Диагноз был основан на данных анамнеза, подтвержденных химикотоксикологическими исследованиями. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 96 от 29 января 2021 г.) и проведено в строгом соответствии с этическими принципами, сформулированными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64 Генеральная ассамблея ВМА, Форталеа, 2013) и Федеральном законе РФ № 323-ФЗ (от 21 ноября 2011 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Всем исследуемым лицам детально разъясняли суть

выполняемых работ, к которым приступали только после получения добровольного информированного согласия в письменной форме.

Для статистической обработки данных использовали программу StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc.). В ходе сравнения данных использовали непараметрические критерии – Манна-Уитни для анализа различий между исследуемыми лицами 1-й и 2-й групп, Уилкоксона – для сравнения показателей до и после реабилитационно-противорецидивного курса терапии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы 1 и 3 квартилей (Me, Q1/Q3).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал наличие дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов на этапе начала реабилитационно-противорецидивного лечения, который частично нормализовался по ходу проведения курса терапии (табл.). Наличие исходного нарушения баланса в сторону факторов прооксидантного действия обусловлено сложностью его полного восстановления на дезинтоксикационно-стабилизационном этапе лечения даже при дополнительном использовании антиоксидантов косвенного действия (Ремаксол, Полисан НТФФ ОО), что подтверждено нашими более ранними исследованиями [10]. Более того, сравнение показателей, полученных сразу после проведения дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии, с данными на начало реабилитации указывает на некоторую интенсификацию свободнорадикальных процессов. Это свидетельствует о необходимости как можно более раннего начала реабилитационных мероприятий. В частности, уровень концентрации восстановленной формы глутатиона на начальном этапе настоящего исследования отставал на 14% от значения аналогичного параметра (2,1 мкмоль/л), определенного нами ранее на конец дезинтоксикационно-стабилизационного этапа лечения. Аналогично уровень тиоловых групп плазмы крови был снижен на 11%. Относительно контрольных значений на начальном этапе настоящего исследования было определено сниженное значение железомвосстанавливающей способности плазмы крови – на 25%, сорбционной радикальной способности плазмы крови – на 30%, содержания тиоловых групп белков плазмы крови – на 24%, концентрации глутатиона в эритроцитарной взвеси – на 26%. Уровень ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси соответствовал контрольному, что можно считать основным достижением предшествовавшего дезинтоксикационно-стабилизационного этапа терапии. Наличие на этом фоне нарушений функционального состояния системы антиоксидантной защиты

Таблица

Изменения показателей окислительного гомеостаза у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ на реабилитационно-противорецидивном этапе лечения (Me (Q1/Q3))

Table

Changes in indicators of oxidative homeostasis in patients with substance use disorder at the rehabilitation and anti-relapse stages of treatment (Me (Q1/Q3))

| Исследуемые показатели | Исследуемые группы и подгруппы | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | 1-я (контрольная) группа | 2–1 | 2–2 |
| ОАОА (FRAP), мМ витамина С | 1,20 (1,08;1,32) | 0,90* (0,84;0,97) | 0,87* (0,83;0,96) |
| ОАОА (ABTS), мМ витамина С | 0,8 (0,75;0,86) | 0,56* (0,52;0,63) | 0,67*^ (0,60;0,73) |
| Глутатион, мкмоль/л | 2,42 (2,36;2,52) | 1,80* (1,74;1,92) | 2,31^ (2,21;2,38) |
| SH-группы, 100*е. о.п./г белка | 0,62 (0,60;0,64) | 0,47* (0,45;0,50) | 0,47* (0,46;0,51) |
| ТБК-реактивные продукты, усл. ед. | 8,5 (6,4/10,7) | 9,9 (9,5;11,3) | 8,7^ (7,5;10,4) |

Прим.: * – статистически значимые отличия между показателями пациентов 2-й и 1-й групп; ^ – статистически значимые отличия между показателями пациентов 2-й групп до и после реабилитации

Notes:* – statistically significant differences between the parameters of patients of the 2nd and 1st groups; ^ – statistically significant differences between the parameters of patients of the 2nd group before and after rehabilitation

является неблагоприятным метаболическим фактором для развития рецидивов заболевания.

Проведение реабилитационных мероприятий способствовало частичной нормализации окислительного гомеостаза (табл.). Это подтверждено статистически значимым ростом способности радикальной сорбции плазмы крови (ОАОА ABTS) на 20% и концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси на 28% относительно исходного значения соответствующих показателей больных 2-й группы. Содержание ТБК-реактивных продуктов в этих же условиях снижалось на 12% и соответствовало уровню показателя испытуемых лиц контрольной группы. Уровень общей антиоксидантной активности, установленный железом-восстанавливающим способом, и содержание тиоловых групп в плазме крови оставались на исходном уровне, определенном до начала курса реабилитации. Способность плазмы крови радикальной сорбции хоть и имела отчетливую тенденцию к росту в сторону нормальных значений данного показателя, тем не менее была ниже контроля на 16%. Вышеописанные результаты позволяют проследить несколько закономерностей. Во-первых, можно отметить, что показатели состояния прооксидантно-антиоксидантной системы эритроцитарной взвеси после проведения курса реабилитации восстановились полностью, тогда как показатели плазмы крови в основном отставали от уровня значений аналогичных параметров контрольной группы. Вероятно, что метаболические системы эритроцитов имеют более высокий защитный потенциал системы неспецифической резистентности, тогда как плазменные компоненты антиоксидантной системы более

чувствительны к проявлению системного окислительного стресса. Это наблюдение позволяет более точно определять стадию развития патологического процесса, характеризующегося интенсификацией свободнорадикальных процессов. Во-вторых, важным моментом является различный характер изменений общей антиоксидантной активности, определенной разными способами. При этом сочетание отставания железом-восстанавливающей способности плазмы крови и уровня тиоловых групп от динамики восстановления других параметров позволяет судить об основном вкладе последних в формирование восстановительного потенциала биожидкости. Также можно отметить, что в первую очередь наблюдается усиление антирадикальной активности, для чего требуются более мягкие антиоксиданты, в сравнении с потенциальными антиокислителями, способными восстанавливать ионы Fe³⁺. Сравнение изменений различных маркеров окислительного стресса в динамике лечения синдрома зависимости от наркотических веществ, в частности, в период реабилитации, позволяет уточнить метаболический статус организма больного и вовремя скорректировать тактику ведения. В данной ситуации целесообразной представляется дальнейшая поддержка состояния больных, связанная с коррекцией антиоксидантного статуса, или модификация комплексной медикаментозной терапии в составе реабилитационных мероприятий. С учетом длительности изученного этапа ведения больных и наличия врачебного контроля усиление данного компонента лечения потенциально может быть достигнуто даже за счет нутриционных факторов антиоксидантной направленности действия.

Заключение

Полученные данные показали наличие дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в начале проведения реабилитационно-противорецидивного этапа ведения больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов. В процессе проведения реабилитационных мероприятий отмечена постепенная нормализация, что характеризовалось восстановлением нормальных значений показателей эритроцитарной взвеси – концентрации глутатиона и содержания ТБК-реактивных продуктов. Однако показатели плазмы крови – общая антиоксидантная активность и уровень тиоловых групп свидетельствовали о сохранении системных проявлений окислительного стресса.

Изученные в работе лабораторные маркеры могут быть использованы для мониторинга состояния окислительного гомеостаза у больных в условиях развития синдрома зависимости от наркотических веществ. Выявленный таким образом дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы на момент окончания реабилитационно-противорецидивного этапа свидетельствует о перспективности усиления антиоксидантного компонента в составе медикаментозной или нутриционной коррекции.

Литература/References

1. Редько А.Н., Любченко Д.А., Борисенко Л.Н., и др. Мефедроновая наркомания: клинико-эпидемиологические аспекты и организация межведомственных профилактических мероприятий. *Наркология*. 2011;10(1):57–61.
2. Redko AN, Lubchenko DA, Borisenko LN, et al. Mephedrone addiction issues: clinical and epidemiological aspects and organization of interagency prevention. *Narcology*. 2011;10(1):57–61. (In Russ.).
3. Martens M-S, Zurhold H, Rosenkranz M, et al. Using life course charts to assess and compare trajectories of amphetamine type stimulant consumption in different user groups: a cross-sectional study. *Harm Reduct J*. 2020;17(1):8. PMID: 31931819. PMID: PMC6956476. <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0339-x>
4. *World Drug Report 2021*. Vienna, Austria: United Nations publication; 2021. URL: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf
5. Shen W, Liu H, Xie X, et al. Biochemical diagnosis in substance and non-substance addiction. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1010:169–202. PMID: 29098673. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5562-1_9
6. Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., и др. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований. *Вопросы наркологии*. 2017;1:26–62.
7. Bokhan NA, Mandel AI, Ivanova SA, et al. Old and new issues of addiction medicine in the context of interdisciplinary research. *Journal of addiction problems*. 2017;1:26–62. (In Russ.).
8. Bameri B, Shaki F, Ahangar N, et al. Evidence for the involvement of the dopaminergic system in seizure and oxidative damage induced by tramadol. *Int J Toxicol*. 2018;37(2):164–170. PMID: 29554822. <https://doi.org/10.1177/1091581817753607>
9. Mohamed HM, Mahmoud AM. Chronic exposure to the opioid tramadol induces oxidative damage, inflammation and apoptosis, and alters cerebral monoamine neurotransmitters in rats. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:239–247. PMID: 30508735. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.141>
10. Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Salarian A, et al. Impact of opioids on oxidative status and related signaling pathways: An integrated view. *J Opioid Manag*. 2017;13(4):241–251. PMID: 28953316. <https://doi.org/10.5055/jom.2017.0392>
11. Luan X, Chen H, Qiu H, et al. Association between serum malondialdehyde levels and depression during early methamphetamine withdrawal. *Neurosci Lett*. 2018;687:22–25. PMID: 30219487. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.021>
12. Быков И.М., Любченко Д.А., Попов К.А. Изменения биохимических показателей у больных с зависимостью от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):352–355. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14086>
13. Bykov IM, Lubchenko DA, Popov KA. The changes in biochemical indices of patients suffering from psychostimulant dependence against the background of metabolic correction. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):352–355. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14086>
14. Ilyasov IR, Beloborodov VL, Selivanova IA, et al. ABTS/PP decolorization assay of antioxidant capacity reaction pathways. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1131. PMID: 32046308. PMID: PMC7037303. <https://doi.org/10.3390/ijms21031131>
15. Munteanu IG, Apetrei C. Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3380. PMID: 33806141. PMID: PMC8037236. <https://doi.org/10.3390/ijms22073380>
16. Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. СПб.: Интермедика; 2002;2:600.
17. Karpishchenko AI. *Medical Laboratory Technologies Handbook*. Saint-Petersburg: Intermedika; 2002;2:600. (In Russ.).

Сведения об авторах

Быков Илья Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Любченко Дмитрий Александрович, к. м. н., доцент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Попов Константин Андреевич, к. м. н., доцент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Денисова Яна Евгеньевна, ассистент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

Столярова Анжела Николаевна, ассистент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-5817-130X>

Попова Муня Андреевна, врач психиатр-нарколог, Наркологический диспансер (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/117.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Илья М. Быков, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Dmitry A. Lubchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Konstantin A. Popov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Yana E. Denisova, Assistant at the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

Anzhela N. Stolyarova, Assistant at the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-5817-130X>

Munya A. Popova, Addiction Psychiatrist, Narcological Dispensary (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Funding: *the research was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation as part of a scientific project No. MFI-20.1/117.*

Conflict of interest: *none declared.*



Совершенствование методики операции Ventral Onlay при протяженных рецидивных стриктурах бульбозной уретры

А.А. Волков^{1*}, Н.В. Будник¹, И.Д. Мустапаев¹, Н.Р. Березенцев², А.С. Меметова²

¹ Госпиталь для ветеранов войн, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

*А.А. Волков, Госпиталь для ветеранов войн, 344025, Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 27, volkov73a@bk.ru

Поступила в редакцию 24 мая 2022 г. Исправлена 1 июня 2022 г. Принята к печати 10 июня 2022 г.

Резюме

Актуальность: Реконструкция бульбозной уретры буккальным графтом (БГ) считается «золотым» стандартом хирургического лечения протяженной стриктуры уретры данной локализации. До настоящего времени не существует единого мнения о лучшем расположении БГ. При его вентральной фиксации имеется ряд закономерных недостатков, связанных с нарушением васкуляризации БГ.

Цель: Изучить собственные результаты хирургического лечения пациентов с рецидивной протяженной стриктурой бульбозного отдела уретры, включая модифицированную нами технику операции ventral onlay.

Материал и методы: Прооперировано 38 человек, из которых 14 выполнена операция ventral onlay, 12 – операция ventral onlay в нашей модификации и 12 – операция dorsal onlay. Группы пациентов были однородны по основным показателям.

Результаты: Установлено, что операции с вентральным доступом достоверно показали меньшую продолжительность в сравнении с дорсальным доступом; операция ventral onlay в модификации имела достоверно меньший объем кровопотери, чем dorsal onlay.

Наиболее часто встречающимся осложнением в отдаленном послеоперационном периоде являлся постмикционный дриблинг, преобладающий у пациентов со стандартной операцией ventral onlay (35,7%). Рецидив стриктуры уретры после операции выявлен у 7 пациентов (18,9%), первичная эффективность хирургического лечения составила 81,1%. Получены статистически значимые различия по частоте развития рецидива между группами ventral onlay/ventral onlay модифицированная. Среднее время до возникновения рецидива составило $26,5 \pm 6,7$ мес. Второй рецидив был у 2 (5,4%) пациентов. Таким образом, у 94,6% пациентов рецидива не отмечено (35 человек).

Заключение: Изучение послеоперационных результатов уретропластики у данных пациентов показало меньшее число рецидивов и осложнений в группе модифицированной операции ventral onlay.

Ключевые слова: буккальный графт, стриктура уретры, операция dorsal onlay, операция ventral onlay

Цитировать: Волков А.А., Будник Н.В., Мустапаев И.Д., Березенцев Н.Р., Меметова А.С. Совершенствование методики операции Ventral Onlay при протяженных рецидивных стриктурах бульбозной уретры. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):37–45. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-37-45>

Improving the technique of Ventral Onlay surgery for extended recurrent strictures of the bulbous urethra

Andrey A. Volkov^{1*}, Nikolay V. Budnik¹, Irbaykhan D. Mustapaev¹, Nikita R. Berzentsev², Alina S. Memetova²

¹ Hospital for War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Andrey A. Volkov, Hospital for War Veterans, 27, 26th Liniya str., Rostov-on-Don, 344025, volkov73a@bk.ru

Received: May 24, 2022. Received in revised form: June 1, 2022. Accepted: June 10, 2022.

Abstract

Background: Reconstruction of the bulbous urethra with buccal graft (BG) is considered the “gold standard” of surgical treatment of extended urethral stricture of this localization. There is still no consensus on the best location of BG. With its ventral fixation, there are a number of natural disadvantages associated with impaired BG vascularization.

Objective: To study our own results of surgical treatment of patients with extended recurrent stricture of the bulbous urethra, including our modified ventral onlay surgery technique.

Material and methods: 38 people were operated on, 14 of them underwent ventral onlay surgery, 12 – ventral onlay surgery in our modification, and 12 people had a dorsal onlay surgery. The patient groups were homogeneous according to the main indicators.

Results: It was found out that operations with ventral access showed a shorter duration compared to those with dorsal access, the ventral onlay operation in our modification had a significantly lower volume of blood loss than dorsal onlay. The most common complication in the long-term postoperative period was postmictional dribbling, prevailing in patients who had a standard ventral onlay surgery (35.7%). Recurrence of urethral stricture after surgery was in 7 patients (18.9%), the primary effectiveness of surgical treatment was 81.1%. Statistically significant differences between the ventral onlay/modified ventral onlay groups in the frequency



of relapse were obtained. The average time to relapse was 26.5 ± 6.7 months. The second relapse occurred in 2 (5.4%) patients, thus, 94.6% of patients had no relapse (35 people).

Conclusion: The study of the postoperative results of urethroplasty in these patients showed a lower number of relapses and complications in the group of modified ventral onlay surgery.

Keywords: buccal graft, urethral stricture, dorsal onlay operation, ventral onlay operation

Cite this article as: Volkov A.A., Budnik N.V., Mustapaev I.D., Berezentsev N.R., Memetova A.S. Improving the technique of Ventral Onlay surgery for extended recurrent strictures of the bulbous urethra. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):37–45. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-37-45>

Введение

Типичными причинами стриктур уретры (СУ) являются травма промежности, длительная катетеризация мочеиспускательного канала, хронические воспалительные заболевания (склероз и атрофический лихен), а также заболевания, передающиеся половым путем. Однако большинство случаев СУ являются идиопатическими, возникающими, вероятно, в результате нераспознанной травмы промежности в детском возрасте [1].

Открытая уретропластика считается «золотым» стандартом лечения этого заболевания. СУ протяженностью более 2,5 см обычно нуждаются в заместительной пластике с использованием свободного трансплантата или васкуляризованного лоскута [2].

В XXI в. трансплантат слизистой оболочки щеки – буккальный графт (БГ) стал наиболее популярным аутоматериалом, используемым при сложных реконструкциях уретры вследствие своей легкой доступности и возможности забора. Его применение показывает хорошие отдаленные результаты [3, 4].

Несмотря на существующие дискуссии как лучше размещать БГ в бульбозном отделе уретры – дорсально или вентрально, до сих пор не существует единого мнения [5]. Некоторые авторы считают, что техника ventral onlay является неудовлетворительной ввиду недостаточной связи БГ с губчатым телом [6], другие утверждают, что обе методики в опытных руках имеют одинаковые результаты [7].

Цель исследования

Анализ собственного опыта хирургического лечения протяженных рецидивных стриктур бульбозного отдела уретры с использованием различных методик.

Материал и методы

В рамках данного исследования аугментационная уретропластика бульбозного отдела уретры с использованием БГ была проведена у 38 мужчин в период 2015–2022 гг. на базе хирургического центра ГБУ «Госпиталь для Ветеранов Войн» Ростовской области, г. Ростов-на-Дону. Критериями включения в исследование были:

- СУ в бульбозном отделе, имеющая рецидивный характер после выполненных ранее эндоскопических или/и открытых реконструктивных вмешательств на мочеиспускательном канале;

- протяженность СУ не менее 2,5 см;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- подписанное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Предоперационное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, заполнение опросника International Prostate Symptom Score (IPSS) и Quality of Life (QoL), ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи (ООМ), ТРУЗИ предстательной железы (ПЖ), урофлоуметрию (УФМ), ОАМ, микробиологическое исследование мочи, исследование ПСА в сыворотке крови. УЗИ мочевого пузыря осуществлялось с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Philips EPIQ 5 Elite. УФМ выполнялась на аппарате Urocap III.

Динамика показателей пациентов, связанная с оперативным лечением, отслеживалась в ходе двух визитов. Первый визит включал себя обследование пациента до операции, второй – контрольную оценку показателей через 6–12 мес. Такой показатель, как рецидив СУ, был отслежен на всем протяжении периода наблюдения пациентов. Важно отметить, мы придерживаемся классического мнения, что определением рецидива СУ считается необходимость в повторном хирургическом вмешательстве по поводу данного заболевания [8]. Также другим объективным критерием рецидива СУ могут служить данные ретроградной уретрографии [9].

Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от применяемой техники операции. В 1-ю группу включены 14 пациентов, которым выполнена стандартная операция ventral onlay (VO). 2-я группа представлена 12 пациентами, прооперированными по методике ventral onlay в нашей модификации (VOM). В состав 3-й группы вошли 12 больных, оперативное лечение на бульбозном отделе уретры которым было осуществлено по методике dorsal onlay (DO).

Основные характеристики групп пациентов представлены в таблице 1. Группы больных статистически значимо не различались по следующим показателям: возраст, наличие цистостомического дренажа, наличие полной эректильной дисфункции (ЭД) и хронической инфекции мочевых путей (ИМП). По показателю длительности наблюдения более продолжительный период мониторинга имели пациенты 1-й группы $40,4 \pm 19,5$ мес. (6–81 мес.)

Таблица 1

Характеристики пациентов в группах сравнения до операции

Table 1

Characteristics of patients in comparison groups before surgery

| Параметры | | VO | VOM | DO | p |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------|-------------|--|
| Возраст (лет) | M ± SD | 56,4 ± 10,4 | 53,3 ± 15,3 | 50,5 ± 13,8 | 0,64 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 57 [49,7; 64] | 58 [37; 62] | 54 [44; 63] | |
| | min-max | 31–72 | 27–75 | 24–65 | |
| Наблюдение (мес.) | M ± SD | 40,4 ± 19,5 | 14,0 ± 8,3 | 18,7 ± 8,6 | 0,001* p ₂₋₃ = 1 p ₁₋₂ = 0,001** p ₁₋₃ = 0,022** |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 40 [26,2; 53,7] | 13,5 [9; 16] | 15 [12; 26] | |
| | min-max | 6–81 | 6–37 | 6–33 | |
| Цистостома | – | 8 (57,1%) | 10 (83,3%) | 7 (63,6%) | 0,34 |
| Полная ЭД | – | 4 (28,6%) | 4 (33,3%) | 4 (36,4%) | 0,91 |
| ИМП | – | 4 (28,6%) | 4 (33,3%) | 3 (27,3%) | 0,94 |

Прим.: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Краскела-Уоллиса

**различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно апостериорному попарному сравнительному анализу с поправкой Бонферрони

Notes: *differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the Kruskal-Wallis test

**differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to post-hoc pairwise comparison analysis with Bonferroni correction

При проведении анализа сопутствующей патологии у пациентов в общей группе установлено, что наиболее часто встречающимися коморбидными патологиями были гипертоническая болезнь – 26 (71,3%), ИБС – 14 (36,8%), ожирение – 11 (28,9%).

При изучении этиологии СУ в общей группе пациентов определено, что преобладали СУ, возникшие в результате трансуретральной хирургии предстательной железы (ПЖ), а также СУ идиопатического характера (табл. 2).

При межгрупповом сравнении по показателю «этиология СУ» статистически значимых различий получено не было: трансуретральная хирургия ПЖ – 35,7; 33,3; 25,0% пациентов соответственно; травма промежности – 21,4; 25,0; 16,7%; воспалительный генез СУ – 14,3; 0; 8,3%; хирургия органов малого таза – 0; 8,3; 0%; идиопатическая СУ – 28,6; 25,0; 41,7%; ятрогенная – 0; 8,3; 8,3%.

В общей группе до аугментационной уретропластики БГ выполнено 75 операций на уретре (табл. 3). Преобладали внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ), бужирование уретры (БУ) и уретропластика «конец в конец» (КвК). По данному параметру межгрупповые сравнения статистически значимых различий не показали.

До операции все пациенты с наличием цистостомического дренажа принимали антибактериальные препараты, назначенные согласно предоперационному микробиологическому исследованию мочи. При стерильном посеве мочи проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика препаратами фторхинолонового ряда.

Всем пациентам проведена уретропластика методом onlay с использованием различных доступов.

Операции VO и DO осуществлялись по стандартным методикам, операция VOM – по нашей методике.

Таблица 2

Этиология СУ у пациентов общей группы

Table 2

Etiology of urethral stricture in patients in the general group

| Этиология СУ | Пациенты, n = 38 (%) |
|------------------------------|----------------------|
| Трансуретральная хирургия ПЖ | 12 (31,6) |
| Идиопатическая | 12 (31,6) |
| Травма промежности | 8 (21,1) |
| Воспаление | 3 (7,9) |
| Ятрогенная | 2 (5,3) |
| Хирургия органов таза | 1 (2,6) |

Таблица 3

Предыдущие операции на уретре у пациентов общей группы

Table 3

Previous urethral surgeries in patients in the general group

| Операции | Пациенты, n = 38 (%) |
|------------------------------------|----------------------|
| ВОУТ | 24 (63,2) |
| БУ | 21 (55,3) |
| КвК | 11 (28,9) |
| ВОУТ – 2 операции | 7 (18,4) |
| ВОУТ – 3 операции | 4 (10,5) |
| Кожная уретропластика | 2 (5,4) |
| Лазерная уретротомия | 2 (5,3) |
| Кожная уретропластика – 2 операции | 1 (2,6) |
| КвК – 2 операции | 1 (2,6) |
| КвК – 4 операции | 1 (2,6) |
| Лазерная уретротомия – 2 операции | 1 (2,6) |

Техника операции

После обработки операционного поля выполняют цистотомию (при отсутствии цистостомического дренажа). Через цистотомический разрез в заднюю уретру проводят буж № 22 Ch до определения проксимальной границы СУ. Через наружное отверстие в уретру проводят буж № 22 Ch до дистальной границы СУ. Выполняют линейный разрез кожи и подлежащих тканей промежности в проекции бульбозного отдела уретры. Осуществляя доступ к уретре, рассекают поверхностную фасцию промежности, бульбокавернозные мышцы сдвигают вниз. Острым путем, ориентируясь на периферический буж, рассекают спонгиозное тело, выделяют уретру и пересекают ее в зоне дистальной границы стриктуры по вентральной поверхности до проксимальной границы стриктуры, которую уточняют с помощью бужа № 22 Ch, ранее проведенного через цистостомическое отверстие (рис. 1). Устанавливают уретральный катетер № 20 Ch, окончательно уточняют протяженность СУ.

На данном этапе забирают БГ из ротовой полости по общепринятой методике. Его ширина обычно составляет 1,5 см, а длина определяется протяженностью стриктуры плюс дополнительные 20%, что обусловлено возможным сокращением БГ после его забора.

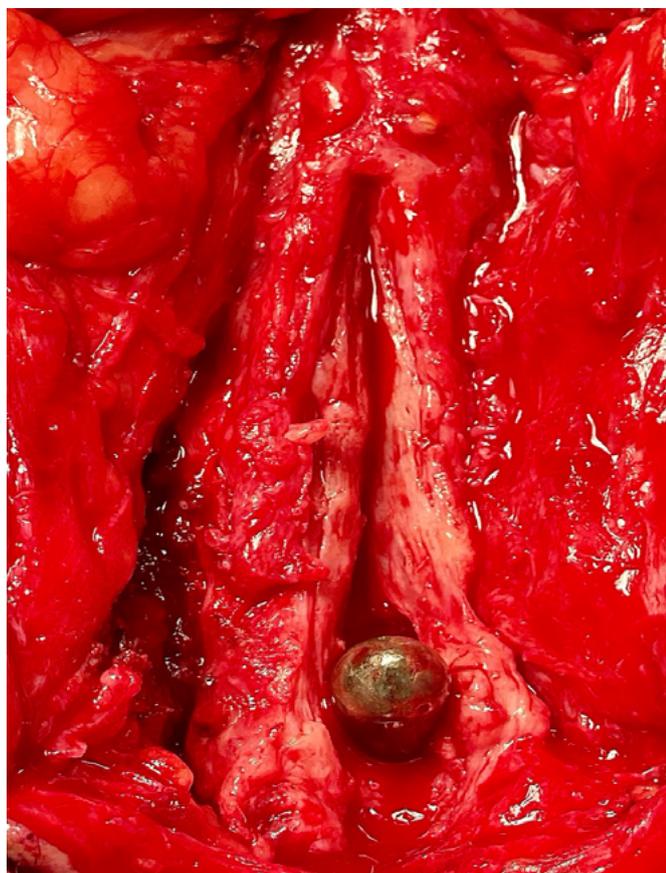


Рисунок 1. Этап рассечения уретры по ее вентральной поверхности
Figure 1. Stage of dissection of the urethra along its ventral surface

После стандартной обработки БГ его укладывают в дефект уретры, слизистой поверхностью внутрь. Край уретры сшивают с краями БГ, используя монокрил 4/0, непрерывным швом (рис. 2). Затем производят замену уретрального катетера на металлический буж № 20 Ch, края тканей спонгиозного тела над БГ сопоставляют и ушивают отдельными узловыми швами монокрилом 4/0 с захватом БГ с частотой шага 5 мм (рис. 3). Затем с обеих сторон параллельно линии швов прошивают ткани спонгиозного тела с захватом БГ с частотой шага 5 мм, продольно по отношению к линии разреза спонгиозного тела (рис. 4). Производят замену бужа на катетер Фолея № 14. Осуществляют контроль гемостаза. Рану ушивают послойно. Накладывают давящую повязку [10].

Формирование базы данных пациентов проводили при помощи электронных таблиц MS Excel 16.0 (производитель Microsoft, США). Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistic 26.0 (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (т. к. число исследуемых менее 50). При $p > 0,05$ считалось, что выборки подчиняются нормальному закону распределения,

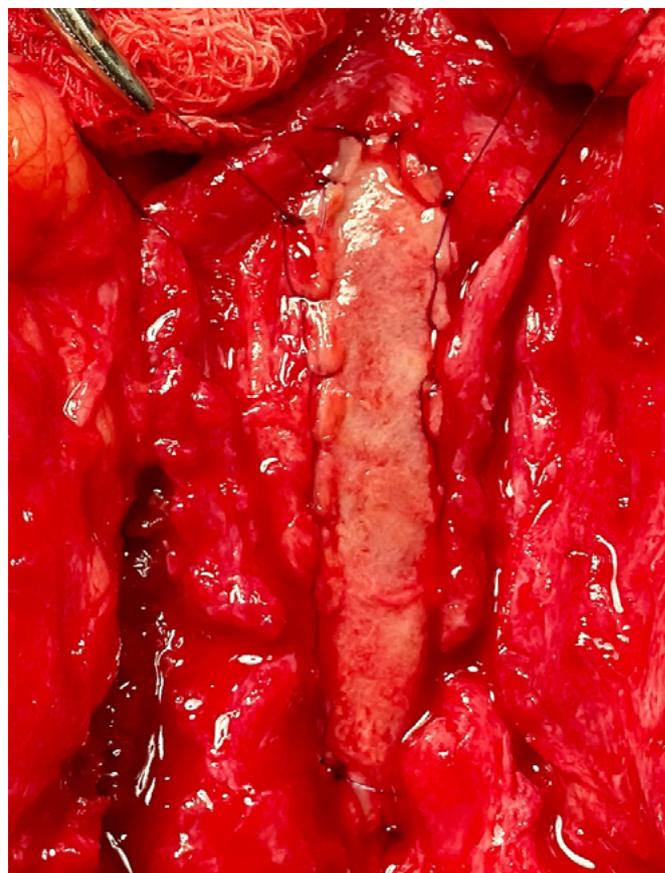


Рисунок 2. Этап фиксации БГ к стенкам уретры
Figure 2. Stage of fixing the BG to the walls of the urethra

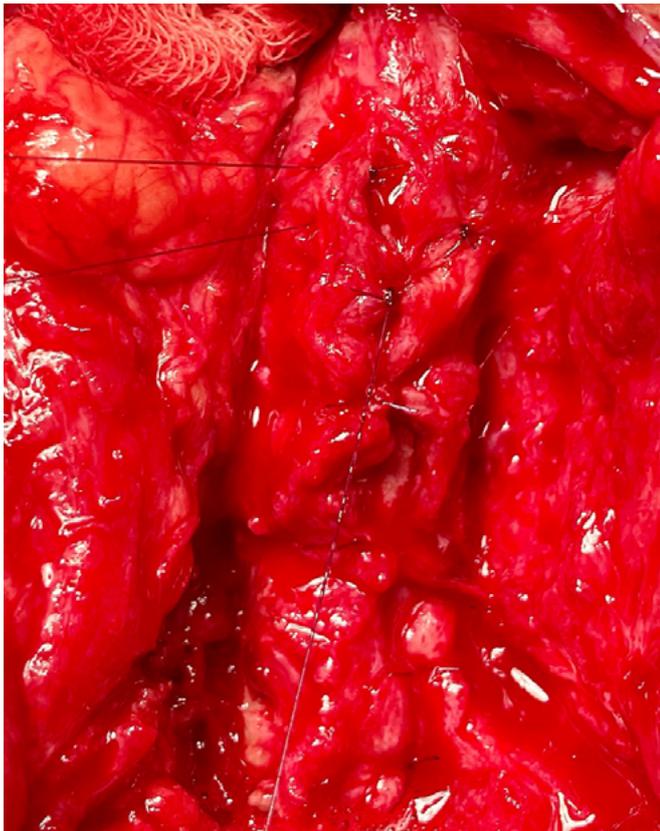


Рисунок 3. Спонгиозное тело фиксировано к БГ, начата фиксация дополнительными швами
 Figure 3. The spongy body is fixed to the BG, beginning of fixation with additional sutures

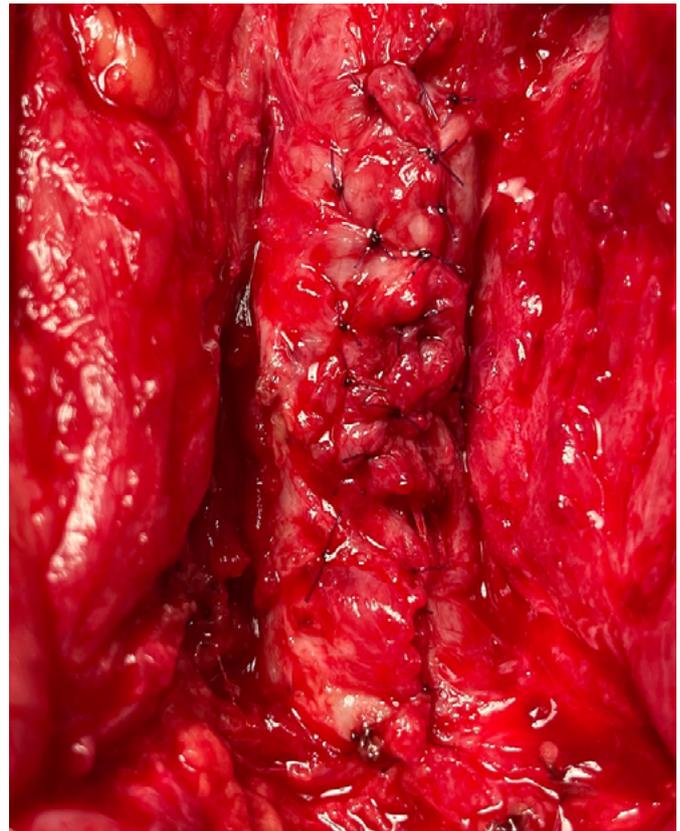


Рисунок 4. Продолжена фиксация БГ к спонгиозному телу параллельными швами
 Figure 4. Continuation of the BG fixation to the spongy body with parallel sutures

Таблица 4

Интраоперационные показатели пациентов по группам
 Table 4

Intraoperative parameters of patients by groups

| Показатель | VO (n = 14) | VOm (n = 12) | DO (n = 12) | p |
|--|---|---|--|--|
| Протяженность СУ, см M ± SD Me [Q ₁ ; Q ₃] min-max | 3,75 ± 0,7 3,75 [3; 4,5] 3–5 | 4 ± 0,7 4 [3,5; 4,3] 3–5 | 3,7 ± 1 3,5 [3; 4] 2,5–6 | 0,48 |
| Длительность операции, мин M ± SD Me [Q ₁ ; Q ₃] min-max | 201,4 ± 33 210 [185; 222] 120–250 | 176,2 ± 43,9 172,5 [135; 222,5] 110–240 | 253,6 ± 40 250 [220; 300] 200–310 | 0,001* p ₁₋₂ = 0,7 p ₁₋₃ = 0,031** p ₂₋₃ = 0,001** |
| V кровопотери, мл M ± SD Me [Q ₁ ; Q ₃] min-max | 270 ± 66,7 250 [237,5; 312,5] 150–400 | 241,7 ± 123,2 225 [127,5; 300] 100–500 | 354,5 ± 111 350 [250; 370] 220–600 | 0,043* p ₁₋₂ = 1 p ₁₋₃ = 0,216 p ₂₋₃ = 0,04** |

Прим.: *различия статистически значимы при p < 0,05 согласно критерию Краскела-Уоллиса

**различия статистически значимы при p < 0,05 согласно апостериорному попарному сравнительному анализу с поправкой Бонферрони

Notes: *differences are statistically significant at p < 0.05 according to the Kruskal-Wallis test

**differences are statistically significant at p < 0.05 according to post-hoc pairwise comparison analysis with Bonferroni correction

в обратном случае – выборки не подчиняются НЗР. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) в виде M ± SD. В случае отсутствия нормального распределения количественные

данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃).

Для описания параметрических (категориальных) данных применяли абсолютные значения (количество человек) и относительное значение (частота встречаемости, %). Сравнительный анализ категориальных

Таблица 5

Сравнительная динамика результатов показателей, связанных с мочеиспусканием в группах наблюдения

Table 5

Comparative dynamics of the results of indicators related to urination in the observation groups

| Показатели | | VO (n = 14) | VOM (n = 12) | DO (n = 12) | p |
|--------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|--|
| Q max | | | | | |
| I визит | M ± SD | 8 ± 2,8 | 4,8 ± 4,5 | 7 ± 3,6 | 0,468 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 9 [5,3; 10,2] | 4,8 [1,6; 7] | 7 [3,5; 10,5] | |
| | min-max | 3,6–10,5 | 1,6–8 | 3–11 | |
| II визит | M ± SD | 16,78 ± 1,6 | 18 ± 2 | 17,7 ± 1,8 | 0,217 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 16,5 [15; 18] | 18 [16,2; 19] | 18 [16; 19] | |
| | min-max | 15–20 | 15–22 | 14–20 | |
| <i>p</i> | | 0,001* | 0,022* | 0,001* | |
| Q ave | | | | | |
| I визит | M ± SD | 4,36 ± 2,1 | 2,75 ± 3,1 | 3,4 ± 2 | 0,585 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 5 [2,1; 6,25] | 2,75 [0,5; 4,2] | 3 [1,6; 5,5] | |
| | min-max | 1,3–6,5 | 0,5–5 | 1,5–6 | |
| II визит | M ± SD | 10,4 ± 1,65 | 10,7 ± 1,8 | 10,9 ± 1,8 | 0,766 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 10 [9; 12] | 11 [9,2; 12] | 11 [10; 12] | |
| | min-max | 7–13 | 8–14 | 7–14 | |
| <i>p</i> | | 0,01* | 0,03* | 0,01* | |
| OOM | | | | | |
| I визит | M ± SD | 134 ± 27 | 150 ± 70 | 150 ± 76 | 0,982 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 130 [110; 160] | 150 [100; 170] | 140 [825; 227] | |
| | min-max | 100–170 | 100–00 | 70–250 | |
| II визит | M ± SD | 16,8 ± 6,7 | 2,5 ± 0,5 | 11,8 ± 7,2 | 0,159 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 5 [2; 6] | 2 [0; 5] | 9 [6; 11] | |
| | min-max | 0–70 | 0–20 | 0–50 | |
| <i>p</i> | | 0,001* | 0,01* | 0,001* | |
| IPSS | | | | | |
| I визит | M ± SD | 18,8 ± 2,9 | 22 | 15 ± 10 | 0,487 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 18 [17; 21] | 22 [22; 22] | 18 [4,25; 22,75] | |
| | min-max | 17–24 | 22–22 | 0–24 | |
| II визит | M ± SD | 10,7 ± 3,47 | 10,92 ± 3,26 | 8,91 ± 2,1 | 0,271 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 10 [8; 13,5] | 12 [7,25; 14] | 9 [7; 11] | |
| | min-max | 6–17 | 6–14 | 6–12 | |
| <i>p</i> | | 0,0001* | 0,02* | 0,177 | |
| Qol | | | | | |
| I визит | M ± SD | 5,64 ± 0,5 | 5,33 ± 0,6 | 5,5 ± 0,5 | 0,433 |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 6 [5; 6] | 5 [5; 6] | 6 [5; 6] | |
| | min-max | 5–6 | 4–6 | 5–6 | |
| II визит | M ± SD | 2 ± 0,6 | 1,3 ± 0,7 | 1,27 ± 0,7 | 0,014** <i>p</i> ₁₋₃ = 0,023** |
| | Me [Q ₁ ; Q ₃] | 2 [2; 2,25] | 1,5 [1; 2] | 1 [1; 2] | |
| | min-max | 1–3 | 0–2 | 0–3 | |
| <i>p</i> | | 0,0001* | 0,001* | 0,0001* | |

Прим.: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Краскела-Уоллиса

**различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно апостериорному попарному сравнительному анализу с поправкой Бонферрони

Notes: *differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the Kruskal-Wallis test

**differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to post-hoc pairwise comparison analysis with Bonferroni correction

Таблица 6

Количественная и качественная характеристики отдаленных послеоперационных осложнений – межгрупповое сравнение

Table 6

Quantitative and qualitative characteristics of late postoperative complications – intergroup comparison

| Осложнения | VO, n = 14 (%) | VOm, n = 12 (%) | DO, n = 12, (%) | p |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Контрактура шейки мочевого пузыря | 0 (0,0) | 1 (8,3) | 1 (8,3%) | 0,54 |
| Конкременты мочевого пузыря | 1 (7,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0,164 |
| Псевдодивертикул уретры | 3 (21,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0,061 |
| Преходящая ЭД | 3 (21,4) | 0 (0,0) | 2 (16,7) | 0,54 |
| Эякуляторная дисфункция | 2 (14,3) | 0 (0,0) | 1 (8,3) | 0,403 |
| Постмикционный дриблинг | 5 (35,7) | 1 (8,3) | 1 (8,3) | 0,11 |
| Парестезии в полости рта | 1 (7,1) | 1 (8,3) | 0 (0,0) | 0,609 |
| Рецидивирующая ИМП | 2 (14,3%) | 2 (16,7%) | 1 (8,3%) | 0,823 |

Таблица 7

Рецидивы в группах пациентов после уретропластики (критерий Фишера)

Table 7

Relapses in groups of patients after urethroplasty (Fisher criterion)

| Рецидив | Да: n (%) | Нет: (%) | p_1 | p_2 |
|-------------|-----------|------------|--------|-------|
| VO, n = 14 | 4 (28,6) | 10 (71,4) | 0,045* | 0,065 |
| VOm, n = 12 | 0 (0,0) | 12 (100,0) | | |
| DO, n = 12 | 3 (25,0) | 9 (75,0) | | |

данных проводили при помощи точного критерия Фишера и/или хи квадрат (χ^2) Пирсона. В случаях, когда было $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми.

Результаты

При изучении интраоперационных показателей пациентов (табл. 4) можно сделать вывод, что операции с вентральным доступом достоверно показали меньшую продолжительность в сравнении с дорсальной техникой, операция VOm имела достоверно меньший объем кровопотери, чем DO.

При оценке динамики групповых параметров, связанных с мочеиспусканием (табл. 5), по всем показателям внутри каждой группы получена статистически значимая положительная динамика. При межгрупповом сравнении получена значимость различий между группами VO и DO по параметру QoL.

При сравнении осложнений у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде межгрупповые сравнения статистически значимых различий не показали (табл. 6). Однако обращает на себя внимание значительное количество пациентов с постмикционным дриблингом в 1-й группе – 5 (35,7%) по сравнению с другими группами. Пациенты после операции VOm указали на наименьшее число осложнений, не отметив случаев эякуляторной дисфункции и вновь возникшей ЭД. Также у них не было данных за конкременты мочевого пузыря и псевдодивертикул уретры в области фиксации БГ.

При оценке показателя рецидива СУ после операции он был выявлен у 7 пациентов (18,9%). Таким

образом, первичная эффективность хирургического лечения рецидивных протяженных стриктур бульбозного отдела уретры составила 81,1%. Среднее время до возникновения рецидива – 26,5 ± 6,7 мес. (медиана 26,5 [5;26,5], минимум-максимум 5–48 мес.).

При проведении множественного сравнительного анализа между группами не было статистически значимых различий ($p = 0,134$) по частоте возникновения первого рецидива: в случае VO – 4 человека (28,6%), DO – 3 (25%), в группе VOm рецидивов СУ за период наблюдения не выявлено. Однако, согласно точному критерию Фишера, были получены статистически значимые различия по частоте развития рецидива между группами VO/VOm (табл. 7).

Все рецидивы СУ были представлены короткими (1–2 мм) стенозами в области фиксации БГ к стенке уретры. Всем 7 пациентам выполнена ВОУТ.

При дальнейшем наблюдении повторный рецидив был выявлен только у 2-х (5,4%) человек. Таким образом, у 94,6% пациентов рецидива не отмечено (35 человек). Среднее время до возникновения второго рецидива составило 3,5 ± 0,7 мес. (медиальное значение 3,5 [3; 3,5], минимум-максимум 3–4 мес.).

Ликвидация второго рецидива после операции VO осуществлена с использованием операции Kulkarni, после операции DO больному выполнена операция VOm. Таким образом, вторичная эффективность операции VO была 92,9%, VOm – 100%, DO – 91,7%.

После проведения повторных хирургических вмешательств дальнейших рецидивов СУ за период наблюдения пациентов в данных группах не выявлено.

Обсуждение

Еще в 1996 г. G. Barbagli и соавт. пришли к выводу, что при операции ventral onlay отсутствие механической поддержки БГ и недостаточное кровоснабжение трансплантата приводят к более высокому риску развития уретрокожного свища, псевдодивертикула, способствуют возникновению дриблинга мочи после мочеиспускания и эякуляторной дисфункции [11].

В дальнейшем K. Wang и соавт. проанализировали в своем метаанализе 49 публикаций, посвященных уретропластике с использованием БГ и свободного кожного графта по методикам dorsal и ventral onlay при стриктурах бульбозной уретры. Авторы пришли к выводу, что БГ в этом случае является лучшим материалом, чем кожный трансплантат, и не нашли различий между dorsal и ventral методиками при реконструкции уретры БГ. При применении кожного графта, по их мнению, операции dorsal были успешнее [12].

M. J. Mellon и R. Bihrl сообщили о своем опыте хирургического лечения 107 пациентов с протяженными рецидивными СУ, которым была выполнена уретропластика БГ по методике VO. Частота повторных операций составила 20,6%, несостоятельность трансплантата и осложнения обычно возникали во время первого года после операции [13].

По данным других авторов, в группе из 32 пациентов, которым была выполнена уретропластика в бульбозном отделе уретры по методике VO, наблюдали 1 случай уретрокожного свища, 1 случай некроза трансплантата и 4 рецидива СУ [14]. В сходном исследовании, включившем в себя 38 пациентов, СУ рецидивировала у 7 человек, в основном в первый год после операции. Пациентам впоследствии выполнены 3 повторные уретропластики с БГ и одна БОУТ, 3 пациента отказались от операции [15].

P. Vasudeva и соавт. провели сравнительное исследование по двум onlay методикам в 2-х равных группах (по 40 человек) оперированных пациентов. Они не обнаружили статистически значимой разницы в результатах этих операций по основным показателям. Эффективность операций в данном исследовании составила 92,5% для DO и 90% для VO [16].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, первичная эффективность аугментационной уретропластики составила 81,1%. Однако рецидивы заболевания распределились неравномерно, демонстрируя их отсутствие в группе больных, которым выполнена VOM. В этой же группе не наблюдали симптоматики эякуляторной и эректильной дисфункции, конкрементов мочевого пузыря и псевдодивертикулов уретры. Постмикционный дриблинг у этих пациентов был выражен в меньшей степени по сравнению со стандартной техникой VO.

По нашему мнению, модификация стандартной операции VO улучшает васкуляризацию БГ за счет

более плотной его фиксации к спонгиозному телу. Это также обеспечивает профилактику образования уретрокожных свищей, как результата некроза БГ. Более надежная фиксация БГ и отказ от рассечения бульбоспонгиозной мышцы снижает вероятность возникновения постмикционного дриблинга и формирования псевдодивертикула.

Заключение

Таким образом, onlay уретропластика буккальным графтом демонстрирует высокую эффективность – 81,1% при хирургическом лечении рецидивных протяженных стриктур бульбозного отдела передней уретры. Модификация операции ventral onlay позволяет улучшить результаты стандартной операции.

Литература/References

1. Morey AF, Fenton AS, Aviles R, et al. Sequelae of anterior urethral stricture disease in 175 men: the case for early definitive treatment. *J Urol*. 2004;171(4):64. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(18\)37506-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(18)37506-2)
2. Singh O, Gupta SS, Arvind NK. Anterior urethral strictures: a brief review of the current surgical treatment. *Urol Int*. 2010;86:1–10. <https://doi.org/10.1159/000319501>
3. Barbagli G, Lazzeri M. Surgical treatment of anterior urethral stricture diseases: brief overview. *Int Braz J Urol*. 2007;33(4):461–469. PMID: 17767749. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000400002>
4. Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В. и др. Эффективность хирургического лечения протяженных и субтотальных стриктур уретры у мужчин. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):95–97.
5. Kogan MI, Krasulin VV, Mitusov VV, et al. Efficacy of surgical treatment of extended and subtotal urethral strictures in men. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013;8(2):95–97. (In Russ.)
6. Barbagli G, Guazzoni G, Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients. *Eur Urol*. 2008;53(4):828–833. PMID: 18243497. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.01.041>
7. Акпаяк IC, Shuaibu SI, Ofoha CG, et al. Dorsal onlay buccal mucosa graft urethroplasty for bulbar urethral stricture: a single centre experience. *Pan Afr Med J*. 2020;36:305. PMID: 33282088. PMID: PMC7687486. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.305.21398>
8. Patterson JM, Chapple CR. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*. 2008;53:1162–1171. PMID: 18609764. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.011>
9. Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM, et al. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. *J Urol*. 2010;183(2):613–617. PMID: 20018318. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.018>
10. Angermeier KW, Rourke KF, Dubey D, et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: evaluation and follow-up. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S8–17. PMID: 24275285. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2013.09.011>
11. Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н. и др. Совершенствование методики операции ventral onlay с использованием буккального графта в хирургии стриктур уретры. *Урология*. 2021;S5:355.
12. Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON et al. Improving the technique of ventral onlay surgery using a buccal graft in surgery for urethral strictures. *Urology*. 2021;S5:355. (In Russ.)

11. Barbagli G, Selli C, Tosto A, et al. Dorsal free graft urethroplasty. *J Urol*. 1996;155(1):123–126. PMID: 7490808.
12. Wang K, Miao X, Wang L, et al. Dorsal onlay versus ventral onlay urethroplasty for anterior urethral stricture: a meta-analysis. *Urol Int*. 2009;83(3):342–348. PMID: 19829038. <https://doi.org/10.1159/000241680>
13. Mellon MJ, Bihrlle R. Ventral onlay buccal mucosa urethroplasty: a 10-year experience. *Int J Urol*. 2014;21(2):190–193. PMID: 23980634. <https://doi.org/10.1111/iju.12236>
14. Fichtner J, Filipas D, Fisch M, et al. Long-term outcome of ventral buccal mucosa onlay graft urethroplasty for urethral stricture repair. *Urology*. 2004;64(4):648–650. PMID: 15491691. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.05.011>
15. Heinke T, Gerharz EW, Bonfig R, et al. Ventral onlay urethroplasty using buccal mucosa for complex stricture repair. *Urology*. 2003;61(5):1004–1007. PMID: 12736024. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02523-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02523-2)
16. Vasudeva P, Nanda B, Kumar A, et al. Dorsal versus ventral onlay buccal mucosal graft urethroplasty for long-segment bulbar urethral stricture: A prospective randomized study. *Int J Urol*. 2015;22(10):967–971. PMID: 26138109. <https://doi.org/10.1111/iju.12859>

Сведения об авторах

Волков Андрей Александрович, к. м. н., научный сотрудник, начальник хирургического центра, Госпиталь для ветеранов войн (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Будник Николай Валерьевич, к. м. н., начальник, Госпиталь для ветеранов войн (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Мустапаев Ирбайхан Даниялович, врач-уролог, хирургический центр, Госпиталь для ветеранов войн (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4974-4310>

Березенцев Никита Романович, студент педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2430-3332>

Меметова Алина Сервировна, студентка лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1804-5229>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Andrey A. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Head of the Surgical Center, Hospital for War Veterans (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Nikolay V. Budnik, Cand. Sci. (Med.), Head of Hospital for War Veterans (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Irbaykhan D. Mustapaev, Urologist, Surgical Center, Hospital for War Veterans (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4974-4310>

Nikita R. Berezentsev, Student, Faculty of Pediatrics, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2430-3332>

Alina S. Memetova, Student, Preventive-treatment Faculty, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1804-5229>

Conflict of interest: *none declared.*

Благодарности:

выражаем благодарность Кижеватовой Е. А. за помощь в статистической обработке данных

Acknowledgments: *we express our gratitude to E.A. Kizhevatova for her help in statistical data processing*



К вопросу о профилактике желудочно-кишечных кровотечений у обожженных, получающих терапию омепразолом

© **Е.В. Зиновьев¹, Д.О. Вагнер^{1,2*}, Е.К. Букаткина²**

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

* Д.О. Вагнер, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, 77wagner77@mail.ru

Поступила в редакцию 23 ноября 2021 г. Исправлена 31 января 2022 г. Принята к печати 1 февраля 2022 г.

Резюме

Актуальность: Частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с обширными ожогами может достигать 10%.

Цель исследования: Изучение факторов риска желудочно-кишечных кровотечений и эффективности профилактической антисекреторной терапии у тяжелообожженных, получающих ингибиторы протонной помпы.

Материал и методы: В исследование вошли 270 пострадавших с ожогами более 10% поверхности тела, у которых были изучены 13 потенциальных факторов риска желудочно-кишечных кровотечений. Все пациенты получали терапию омепразолом в режиме 40 мг № 1 внутривенно или 20 мг № 2 перорально. Полученные данные обрабатывались в программах Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS 20.0.

Результаты: Значимыми факторами риска желудочно-кишечных кровотечений оказались гипотония, требующая назначения вазопрессорной терапии (дофамин $\geq 0,5$ мкг/кг/мин или норадреналин $\geq 0,5$ мкг/кг/мин) в течение 2-х и более суток ($\chi^2 = 5,126$; $p = 0,024$), и глубокие ожоги более 50% поверхности тела ($\chi^2 = 7,031$; $p = 0,008$). Частота развития желудочно-кишечных кровотечений составила 4%. Выявленные случаи оказались гемодинамически незначимыми, во всех наблюдениях их источником были острые язвы. Рецидивов кровотечения не наблюдалось, выполнения повторных эндоскопических исследований или хирургического гемостаза также не потребовалось. Развившиеся кровотечения не оказали существенного влияния на вероятность наступления летального исхода.

Заключение: Применение ингибиторов протонной помпы позволяет минимизировать частоту и интенсивность желудочно-кишечных кровотечений, а также избежать жизнеугрожающих осложнений при их развитии. Усиленный режим профилактики показан пострадавшим с глубокими ожогами более 50% поверхности тела, у которых ожоговая болезнь сопровождается развитием стойкой гипотонии, требующей проведения вазопрессорной поддержки.

Ключевые слова: ожоги, ожоговая болезнь, желудочно-кишечные кровотечения, факторы риска

Цитировать: Зиновьев Е.В., Вагнер Д.О., Букаткина Е.К. К вопросу о профилактике желудочно-кишечных кровотечений у обожженных, получающих терапию Омепразолом. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(2):46–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-46-50>

On the prevention of gastrointestinal bleeding in burned patients treated with omeprazole

© **Evgeny V. Zinoviev¹, Denis O. Vagner^{1,2*}, Ekaterina K. Bukatkina²**

¹ Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

² North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Denis O. Vagner, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3, Budapeshtskaya str., Saint-Petersburg, 192242, 77wagner77@mail.ru

Received: November 23, 2021. Received in revised form: January 31, 2022. Accepted: February 1, 2022.

Abstract

Background: The incidence of gastrointestinal bleeding in patients with severe burns can reach up to 10%.

Objective: Evaluation of the risk factors for gastrointestinal bleeding and of the effectiveness of stress ulcer prophylaxis in patients with severe burns receiving proton pump inhibitors.

Material and methods: The study included the results of treatment of 270 patients with burns more than 10% of total body surface area (TBSA), in whom 13 potential risk factors for gastrointestinal bleeding were studied. All patients received omeprazole therapy with 40 mg № 1 intravenous or 20 mg № 2 orally. The data obtained were processed in Microsoft Office Excel 2007 and IBM SPSS 20.0.



Results: Significant risk factors for gastrointestinal bleeding were hypotension requiring treatment with vasopressors (dopamine $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or norepinephrine $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) for 2 or more days ($\chi^2 = 5.126$; $p = 0.024$) and full thickness burns with more than 50% of total body surface area ($\chi^2 = 7.031$; $p = 0.008$). The incidence of gastrointestinal bleeding was 4%. These bleedings were hemodynamically insignificant; in all cases, acute ulcers were the cause for them. There were no recurrences of bleeding and no repeated endoscopy or surgical treatment was required. The developed bleeding did not have a significant effect on mortality.

Conclusion: Using proton pump inhibitors minimizes the frequency and intensity of gastrointestinal bleeding and also prevents life-threatening complications during their development. More complex prevention of stress ulceration is necessary for patients with full thickness burns more than 50% of TBSA which develop hypotension requiring long-term vasopressor therapy.

Keywords: burns, burn disease, gastrointestinal bleeding, risk factors

Cite this article as: Zinoviev E.V., Vagner D.O., Bukatkina E.K. On the prevention of gastrointestinal bleeding in burned patients treated with Omeprazole. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):46–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-46-50>

Введение

На сегодняшний день искусственную вентиляцию легких и коагулопатию принято считать независимыми предикторами желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов в критических состояниях [1–3]. В 2013 г. коллективом авторов Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе опубликовано исследование, посвященное анализу ЖКК у пострадавших с обширными ожогами кожи [4]. В соответствии с полученными результатами частота развития ЖКК у тяжелообожженных составила 12%. В ходе дальнейших исследований были изучены 15 потенциальных предикторов ЖКК, информационно значимыми из которых оказались только два: терапия глюкокортикостероидами ($p = 0,007$) и гипотония, требующая вазопрессорной поддержки ($p = 0,001$) [5]. Однако не всем включенным в исследование пациентам проводилась идентичная антисекреторная терапия. Так, 41% пострадавших получали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин), 28% – ингибиторы протонной помпы (омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол), у остальных 31% пациентов профилактическая антисекреторная терапия не проводилась. По данным многих аналитических исследований, частота использования ингибиторов протонной помпы для профилактики стресс-индуцированных кровотечений непрерывно растет во всем мире, что требует проведения новых исследований на более однородных группах пациентов [6–8].

Цель исследования

Изучение факторов риска желудочно-кишечных кровотечений и эффективности профилактической антисекреторной терапии у пострадавших с обширными ожогами, получающих ингибиторы протонной помпы.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении ожоговой реанимации Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с января 2019 по декабрь 2020 г.

Критериями включения в исследование стали:

- 1) термические ожоги более 10% поверхности тела;
- 2) профилактическая антисекреторная терапия омепразолом в режиме 40 мг № 1 внутривенно или 20 мг № 2 перорально.

Критериями исключения из исследования послужила длительность лечения в реанимационном отделении менее 3-х суток.

У всех пострадавших в качестве факторов риска ЖКК были рассмотрены такие параметры, как пол, возраст, площадь поражения кожного покрова, длительность догоспитального периода и продолжительность лечения в реанимационном отделении. Помимо этого, изучены ulcerогенные эффекты сопутствующих ожогам патологий: ингаляционной травмы II–III степени, отравления угарным газом (концентрация карбоксигемоглобина в крови более 20%) и алкогольного опьянения (концентрация этанола в крови или моче более 0,5‰). Кроме того, было проанализировано влияние вазопрессорной терапии (дофамин $\geq 10 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{мин}$ или норадреналин $\geq 0,5 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{мин}$), терапии глюкокортикоидами (преднизолон $\geq 60 \text{ мг}/\text{сутки}$ или гидрокортизон $\geq 8 \text{ мг}/\text{сутки}$), коагулопатии (тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и МНО $> 2,0$), а также дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ИВЛ длительностью более 48 ч.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS 20.0 методами описательной и непараметрической статистики. Для описания количественных данных использовали медиану с верхним и нижним квартилем (Me , Q_1 ; Q_3), для анализа номинальных данных – критерий согласия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, для анализа количественных – критерий Манна-Уитни (U) [9].

Результаты исследования

Приведенным критериям исследования соответствовали 270 пострадавших (186 мужчин и 84 женщины). Возраст пациентов приходился на диапазон от 20 до 91 года, медиана возраста составила 55 лет (Q_1 ; Q_3 –42; 67 лет). Общая площадь повреждения кожного покрова колебалась от 10 до 96% поверхности тела (Me – 35%, Q_1 ; Q_3 –32; 55%), площадь глубоких ожогов – от 0 до 78% (Me – 13%, Q_1 ; Q_3 –7; 25%).

В 78% (211/270) наблюдений поражающим фактором являлось пламя, у 22% (59/270) пациентов причиной ожога были горячие жидкости. Среди 211 пострадавших от воздействия пламени ингаляционная травма II или III степени диагностирована в 88 (42%) случаях, отравление угарным газом – у 59 (28%) человек. 65 из 270 (24%) обожженных на момент поступления в стационар находились в состоянии алкогольного опьянения. За время лечения в отделении реанимации у 54% (146/270) пациентов развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения продленной респираторной поддержки. Показания к назначению высоких доз кортикостероидов и вазопрессоров выявлены у 8 (22/270) и 10% (27/270) пострадавших соответственно. Летальность среди вошедших в исследование обожженных составила 34% (92/270), средняя продолжительность лечения выживших пациентов – 52 сут., скончавшихся – 17 сут.

За время исследования гастродуоденальные кровотечения диагностированы у 12 из 270 (4%) пострадавших. Все выявленные случаи оказались гемодинамически незначимыми, то есть не сопровождались одномоментным снижением гемоглобина более чем на 20 г/л и артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. В 8 из 12 случаев дебют кровотечений пришелся на 1–5-е сутки от момента травмы, то есть на период ожогового шока или сразу после выхода из него. У остальных 4-х пострадавших кровотечения развились в периоде септикотоксемии. Во всех случаях источником кровотечения были единичные или множественные острые язвы (у 7 пациентов локализованные в желудке, у 5 – в двенадцатиперстной кишке). Ни одного кровотечения из хронических язв за время проведения исследования выявлено не было. Источники кровотечения по классификации J.A. Forrest (1974) распределились следующим образом: IA – 1, ПА – 3, ПС – 5, III – 3 случая. С целью достижения или усиления спонтанного гемостаза использовали коагуляцию, инъекции раствором адреналина, орошение аминокaproновой кислотой или перекисью водорода в различных комбинациях. Рецидивы кровотечения выявлены не были, выполнения повторных эндоскопических исследований или хирургического гемостаза не потребовалось. Летальность среди обожженных с перенесенными кровотечениями составила 42% (5 из 12 пострадавших).

По результатам анализа номинальных факторов риска не обнаружено существенного влияния половой принадлежности ($p = 0,882$), отсрочки противошоковой терапии ($p = 0,110$), алкогольного опьянения ($p = 0,426$), отравления угарным газом ($p = 0,640$) и ингаляционной травмы ($p = 0,994$) на вероятность развития ЖКК у тяжелообожженных. При использовании критерия согласия Пирсона высокий уровень

прогностической значимости получен в отношении искусственной вентиляции легких ($\chi^2 = 3,827$; $p = 0,050$), коагулопатии ($\chi^2 = 3,951$; $p = 0,041$), гормонотерапии ($\chi^2 = 4,327$; $p = 0,036$) и вазопрессорной поддержки ($\chi^2 = 7,597$; $p = 0,006$). Однако применение поправки Йейтса снизило уровень значимости для ИВЛ, коагулопатии и терапии кортикостероидами ниже порогового значения в $p = 0,05$. В то же время использование данной поправки подтвердило, что стойкая гипотония, требующая назначения вазопрессорной терапии, является значимым предиктором ЖКК у тяжелообожженных ($\chi^2 = 5,126$; $p = 0,024$).

По результатам анализа количественных данных не было обнаружено влияния возраста пострадавших ($p = 0,976$), длительности лечения ($p = 0,889$) и общей площади ожогов ($p = 0,266$) на частоту развития ЖКК. При этом выявлена связь тенденции увеличения вероятности развития ЖКК с возрастанием площади глубоких ожогов (U-критерий Манна-Уитни = 990,0; $p = 0,035$). В дальнейшем для уточнения площади глубокого ожога, при которой кратно возрастает вероятность развития ЖКК, был повторно применен критерий Пирсона с поправкой Йейтса. Полученные данные позволяют предположить, что существенное увеличение риска ЖКК можно ожидать у пострадавших с глубокими ожогами более 50% поверхности тела ($\chi^2 = 7,031$; $p = 0,008$).

Обсуждение

Полученная частота выявления ЖКК (4%) сопоставима с результатами большинства ранее опубликованных исследований [3, 10, 11]. Все развившиеся кровотечения не носили жизнеугрожающий характер, не потребовали назначения трансфузионной терапии и не оказали существенного влияния на исход ожоговой болезни. Соответственно, рутинную терапию ингибиторами протонной помпы можно признать достаточно эффективной для профилактики ЖКК у тяжелообожженных.

В ходе исследования нами не обнаружено существенного влияния дыхательной недостаточности и коагулопатии на частоту развития ЖКК. Исходя из полученных результатов, значимым предиктором кровотечений у тяжелообожженных оказалась стойкая гипотония, требующая назначения вазопрессорной поддержки. Помимо этого, нам удалось подтвердить выявленную другими исследователями корреляцию между тяжестью ожоговой травмы и вероятностью развития ЖКК [10–13].

Проведенный анализ факторов риска позволяет выделить малочисленную группу (менее 5%) пациентов, которым стандартной терапии ингибиторами протонной помпы может оказаться недостаточно. К такой категории можно отнести крайне тяжелых пострадавших с глубокими повреждениями более 50% поверхности

тела, у которых ожоговая болезнь сопровождается развитием стойкой гипотонии. Такие пациенты потенциально могут нуждаться в более мощной антисекреторной поддержке. Наиболее перспективными для применения у них представляются две следующие схемы: непрерывная инфузия омепразола в течение всего времени проведения вазопрессорной поддержки из расчета 4 мг/час либо комбинированная антисекреторная терапия в виде сочетания утренней и вечерней дозы ингибиторов протонной помпы с ночной дозой блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [8, 14].

Заключение

Антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы позволяет достаточно эффективно проводить профилактику ЖКК у большей части пострадавших с обширными ожогами. Усиленный режим профилактики показан пострадавшим с глубокими повреждениями более 50% поверхности тела, у которых ожоговая болезнь сопровождается развитием стойкой гипотонии, требующей проведения вазопрессорной поддержки.

Литература/References

1. Sijacki AD, Popovic N, Karamorkovic A, et al. Risk factors for bleeding from stress ulcer in severely injured and critically ill persons. *Acta Chir Jugosl.* 2007;54(1):77–81. PMID: 17633866. <https://doi.org/10.2298/acj0701077s>
2. Avendaño-Reyes JM, Jaramillo-Ramirez H. Prophylaxis for stress ulcer bleeding in the intensive care unit. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79(1):50–55. PMID: 24629722. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.05.004>
3. Kim YJ, Koh DH, Park SW, et al. Upper gastrointestinal bleeding in severely burned patients: a case-control study to assess risk factors, causes and outcome. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(136):2256–2259. PMID: 25699363.
4. Вагнер Д.О., Шлык И.В., Вербицкий В.Г. Факторы риска гастроуденальных кровотечений у пострадавших с тяжелой термической травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2013;172(1):55–59. PMID: 23805229.
5. Вагнер Д.О., Шлык И.В., Вербицкий В.Г. Факторы риска гастроуденальных кровотечений у пострадавших с тяжелой термической травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2013;172(1):55–59. (In Russ.). PMID: 23805229.
6. Вагнер Д.О., Крылов К.М., Вербицкий В.Г., и др. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с обширными термическими ожогами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;3:42–48. PMID: 29560958. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018342-48>
7. Вагнер Д.О., Крылов К.М., Вербицкий В.Г., et al. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients with advanced burns. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;3:42–48. (In Russ.). PMID: 29560958. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018342-48>
8. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, et al. Stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1395–1405. PMID: 27163192. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001872>
9. Santos YAPD, Younes-Ibrahim MS, Crozatti LL, et al. Adherence to a stress ulcer prophylaxis protocol by critically ill patients: a prospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(1):37–42. PMID: 32401969. PMID: PMC7206951. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200007>
10. Buendgens L, Koch A, Tacke F. Preventions of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risk and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World J Crit Care Med.* 2016;5(1):57–64. PMID: 26855894. PMID: PMC473356. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.57>
11. Леонов В.П. Требования и рекомендации по описанию и использованию статистического анализа в исследованиях. *Инновационная медицина Кубани.* 2019;13(1):72–76.
12. Leonov VP. Requirements and recommendations for description and usage of statistical analysis in studies. *Innovative medicine of Kuban.* 2019;13(1):72–76. (In Russ.).
13. Choi YH, Lee JH, Shin JJ, et al. A revised risk analysis of stress ulcers in burn patients receiving ulcer prophylaxis. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(4):250–255. PMID: 27752605. PMID: PMC5052912. <https://doi.org/10.15441/ceem.15.076>
14. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта при ожоговой травме. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;12:38–45. PMID: 33301252. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012138>
15. Alekseev AA, Bobrovnikov AE. Erosive and ulcerative lesions of gastrointestinal tract in patients with burns. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;12:38–45. (In Russ.). PMID: 33301252. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012138>
16. Шарипов М.А., Абдуллоев Д.А., Набиев М.Х. Диагностика и профилактика острых гастродуоденальных кровотечений у обожженных. *Здравоохранение Таджикистана.* 2017;335(4):58–63.
17. Sharipov MA, Abdulloev DA, Nabiyeov MH. Gastroduodenal bleeding in patients with severe thermal burns. *Health Care of Tajikistan.* 2017;335(4):58–63. (In Russ.).
18. Хакимов Э.А. Оценка эффективности профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности у тяжелообожженных. *Инновационная медицина Кубани.* 2019;13(1):28–35.
19. Khakimov EA. Analysis of prevention and treatment for multi-organ failure syndrome in hard burnt patients. *Innovative medicine of Kuban.* 2019;13(1):28–35. (In Russ.).
20. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on Omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1335–1339. PMID: 9834259. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70010-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70010-1)

Сведения об авторах

Зиновьев Евгений Владимирович, д. м. н., профессор, руководитель отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Вагнер Денис Олегович, к. м. н., врач-хирург отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; ассистент кафедры общей хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7241-4008>

Букаткина Екатерина Константиновна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-4767-8180>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Evgeny V. Zinoviev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Thermal Injuries Unit, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Denis O. Vagner, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Thermal Injuries Unit, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; Assistant of the General Surgery

Department, North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7241-4008>

Ekaterina K. Bukatkina, 5th year student of Medical Faculty of North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-4767-8180>

Conflict of interest: *none declared.*



Минеральный и костный метаболизм у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

© Ю.Л. Зейналов^{1*}, Г.В. Дьячкова², А.В. Бурцев², И.В. Сутягин², К.А. Дьячков²

¹ Госпиталь Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, Баку, Республика Азербайджан

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия

*Ю.Л. Зейналов, Госпиталь Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, AZ1000, пос. Бадамдар, Сабайльский район, г. Баку, ул. Мектебли, 1, z.l.yusif@rambler.ru

Поступила в редакцию 15 февраля 2022 г. Исправлена 28 февраля 2022 г. Принята к печати 5 марта 2022 г.

Резюме

Цель работы: Анализ результатов изучения минерального обмена и маркеров костеобразования у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации.

Материал и методы: На основе ретроспективного одноцентрового исследования у 30 больных сколиозом до операции изучали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон, кальций суточной мочи), фосфора, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP в крови), дезоксиридинолин утренней мочи, уровень в крови 25(OH)D. Все пациенты были разделены на 3 группы: с величиной деформации 25–40° (группа 1), 40–60° (группа 2) и 60–80° (группа 3) (n = 30). Средний возраст во всех группах составил 18,5 ± 4,7 года.

Результаты: У больных идиопатическим сколиозом щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели в 1-й группе, что свидетельствовало о более высокооборотном типе костного ремоделирования при дефицитном уровне 25(OH)D. Более высокая экскреция дезоксиридинолина и снижение показателей фосфора в крови у больных с деформацией 60–80° позволяют предположить нарушение соотношения процессов синтеза и резорбции в костной ткани.

Заключение: Изучение минерального обмена и всех основных маркеров костеобразования позволило создать более полную картину состояния обменных процессов в костной ткани, получить достоверные данные о влиянии некоторых из них на характер костного ремоделирования и величину деформации позвоночника.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, кальциевый обмен, маркеры костеобразования

Цитировать: Зейналов Ю.Л., Дьячкова Г.В., Бурцев А.В., Сутягин И.В., Дьячков К.А. Минеральный и костный метаболизм у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от величины деформации. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):51–58. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-51-58>

Mineral and bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

© Yusif L. Zeynalov^{1*}, Galina V. Diachkova², Alexander V. Burtsev², Ilya V. Sutyagin², Konstantin A. Diachkov²

¹ Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan, Baku, Republic of Azerbaijan

² National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

*Yusif L. Zeynalov, Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan, Baku, Sabail district, Badamdar village, 1, Mektebli str., Azerbaijan, AZ1000, z.l.yusif@rambler.ru

Received: February 15, 2022. Received in revised form: February 28, 2022. Accepted: March 5, 2022.

Abstract

Objective: Analysis of the results of the study of mineral metabolism and bone formation markers in patients with idiopathic scoliosis, depending on the magnitude of the deformity.

Material and methods: Based on the retrospective single-center study in 30 patients diagnosed with scoliosis the preoperative parameters of calcium metabolism (total and ionized calcium, parathyroid hormone, 24-hour urine calcium), phosphorus, bone formation markers (alkaline phosphatase, osteocalcin, P1NP in the blood), deoxypyridinoline in morning urine, blood levels of 25(OH)D have been analyzed. The patients were divided into 3 groups: with a deformity of 25–40° (group 1), 40–60° (group 2) and 60–80° (group 3) (n = 30). The mean age in all groups was 18.5 ± 4.7.

Results: In patients with idiopathic scoliosis, alkaline phosphatase and P1NP significantly exceeded normal values in the first group, which indicated a more high-turnover type of bone remodeling with a deficient level of 25(OH)D. A higher excretion of deoxypyridinoline and a decrease in phosphorus in blood in patients with a deformity of 60–80° suggest a violation of the ratio of the processes of synthesis and resorption in bone tissue.



Conclusion: The study of mineral metabolism and all the main markers of bone formation made it possible to obtain a more complete picture of the state of metabolic processes in bone tissue, to obtain reliable data on the effect of some of them on the nature of bone remodeling and the magnitude of spinal deformity.

Keywords: idiopathic scoliosis, calcium metabolism, markers of bone formation

Cite this article as: Zeynalov Y.L., Diachkova G.V., Burtsev A.V., Sutyagin I.V., Diachkov K.A. Mineral and bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(2):51–58. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-51-58>

Введение

Существует достаточно большое количество исследований по изучению минеральной плотности кости (МПК) для решения вопроса о наличии остеопороза у больных идиопатическим сколиозом (ИС) [1–5]. Доказано наличие остеопении у больных ИС, признаки нарушения структуры кости, касающиеся как качества трабекул, так и архитектоники [6–8]. Установлено, что с увеличением степени деформации позвоночника у детей и подростков при ИС увеличивается частота выявления сниженной минеральной плотности костной ткани [1]. В 2016 г. В.Н.К. Уір и соавт. выявили, что у пациенток с ИС, имеющих низкую плотность костной ткани, риск прогрессирования увеличивается в зависимости от исходной величины деформации [3]. Исследование X. Sun и соавт. (2013) показало, что у пациенток с углом деформации по методу Кобба $32,3 \pm 6,6^\circ$ чаще обнаруживали девочек с остеопенией с более низкой степенью Risser, в сравнении с группой пациенток с меньшим углом деформации ($29,1 \pm 5,3^\circ$) [9]. Кроме того, проведены исследования уровня остеопротегерина (OPG) и остеокальцина (OST), паратгормона (fs-PTH), витамина D, состояния минерального обмена (кальций, фосфор) [4, 5, 10, 11–13]. В 2015 г. К. Ishida и соавт. изучали минеральную плотность кости и костный метаболизм у пациентов с ИС с использованием маркеров костного метаболизма BAP (Bone Alkaline Phosphatase) и TRAP5b (Tartrate-resistant Acid Phosphatase serum band 5). Пациенты с ИС с высокими значениями TRAP5b имели более низкий Z-критерий, чем пациенты с нормальными значениями этого маркера. Авторы связывают более высокую скорость резорбции кости с низкой плотностью костной ткани у пациентов с ИС [4].

В 2020 г. А. Herdea и соавт. опубликовали вывод, что положительная корреляция между витамином D и уровнем кальция вместе с отрицательной корреляцией с углом Кобба являются основанием для обязательного изучения уровня витамина D у всех пациентов с ИС [11]. Данные о значимой корреляции угла Кобба с Z-критерием ($r = -0,39$, $p = 0,02$) найдены в работе L. Saçan и соавт. [5]. В проведенных исследованиях изучены отдельные фрагменты минерального обмена и маркеров костеобразования, не во всех из них четко прослежена взаимосвязь нарушений минерального обмена или минеральной плотности костной ткани с величиной деформации позвоночника, что послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель работы

Анализ результатов изучения минерального обмена и маркеров костеобразования у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации.

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. У 30 больных сколиозом, разделенных на 3 группы: с величиной деформации $25-40^\circ$ (1-я группа), $40-60^\circ$ (2-я группа) и $60-80^\circ$ (3-я группа) ($n = 30$) до операции изучали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон, кальций суточной мочи), уровень фосфора, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP в крови), дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи, уровень в крови 25 (ОН)D. Средний возраст больных во всех группах составил $18,5 \pm 4,7$ года. При отдельном определении среднего возраста в 1-й группе отмечено некоторое отличие от 2-й и 3-й ($16,1 \pm 2,4$ года).

Больные обследованы во время подготовки к операции по устранению идиопатического сколиоза в 2018–2020 гг. в специализированной клинике. Критерии включения в исследование: возраст пациентов на момент обследования от 14 до 20 лет; наличие идиопатического сколиоза груднопоясничного отдела позвоночника; деформация позвоночника в пределах от 25 до 80° по Кобба. Критерии исключения: деформация позвоночника $< 20^\circ$ и $> 80^\circ$, возраст пациентов < 14 и > 20 лет, врожденный или нейромышечный сколиоз. Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе VITROS 5.1FS (Orto Clinical Diagnostics Johnson & Johnson company), исследование гормонов – на автоматических анализаторах VITROS® ECIQ, mini Vidas, автоматизированной системе Cobas E411. Для определения степени деформации все пациенты обследованы методом рентгенографии и компьютерной томографии. Работа осуществлялась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Все больные или их законные представители подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности. Статистическую обработку проводили с помощью программы AtteStat (64-разрядная ОС) [9]. Проверку нормальности распределения количественных данных выполняли с использованием

критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления различий между группами по количественным показателям применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Уровень статистической значимости различий при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

Определение концентрации кальция и фосфора у больных идиопатическим сколиозом обосновано связью их с обменом паратгормона, кальцитонина, активной формой витамина D3. Изучение показателей минерального обмена и маркеров костеобразования проведено нами в зависимости от величины деформации, поскольку есть исследования, свидетельствующие о взаимосвязи снижения МПК и прогрессирующей деформации, а все перечисленные выше показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования влияют на состояние костной ткани позвонков [1, 4, 6].

При изучении кальция мочи достоверных отличий по группам не выявлено, но во 2-й и 3-й группах его

содержание было несколько ниже нормы. Что касается кальция крови, то в 3-й группе этот показатель был достоверно ниже, чем в первых двух (рис. 1).

Также определен уровень ионизированного кальция, как более информативного показателя, по сравнению с общим кальцием, для диагностики гиперкальциемических состояний. У пациентов 2-й группы показатель был выше, чем в 1-й и 3-й (рис. 2).

Дополнительно с определением кальция крови изучены показатели фосфора в крови, поскольку концентрация фосфора зависит от реабсорбции фосфатов в канальцах почек, соотношения процессов синтеза и резорбции в костной ткани. В 3-й группе показатель был достоверно ниже (рис. 3).

Исследование маркеров костного формирования показало, что уровень щелочной фосфатазы в 1-й группе был повышен, во 2-й и 3-й укладывался в референсные значения (рис. 4).

Показатель одного из маркеров костеобразования P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) достоверно снижался по мере увеличения

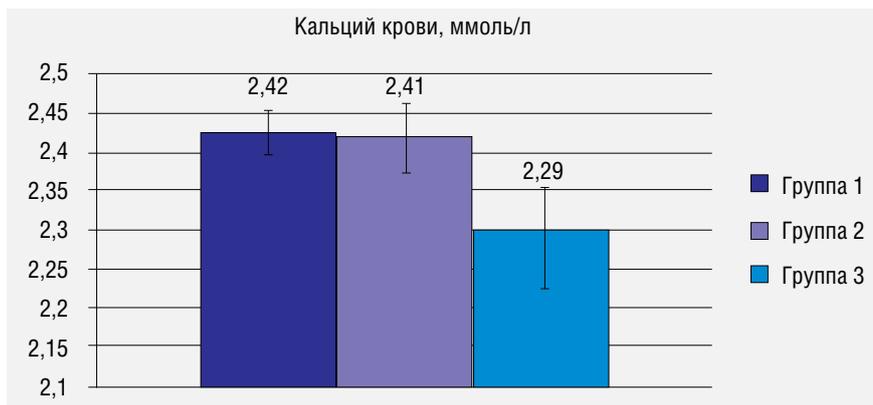


Рисунок 1. Диаграмма содержания кальция крови у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Figure 1. Diagram of the amount of blood calcium in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

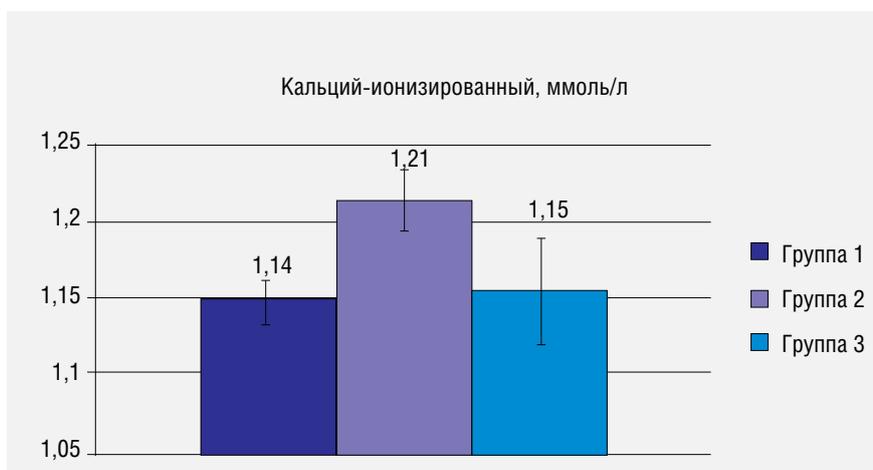


Рисунок 2. Диаграмма содержания ионизированного кальция крови у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Figure 2. Diagram of the amount of ionized blood calcium in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

деформации позвоночника. В 1-й группе был повышен, что свидетельствовало о нарушенном соотношении разрушения и формирования костного матрикса, увеличении продукции коллагена 1-го типа и, соответственно, P1NP, характерного для высокооборотного типа костного ремоделирования. Во 2-й и 3-й группах P1NP был в пределах нормы (рис. 5).

Кроме того, было проведено исследование уровня витамина D (25-ОН D3) для выявления вторичного гиперпаратиреоза, маркером которого он является, что сопровождается остеокластической резорбцией кости, снижением ее плотности и изменением архитектоники [14, 16, 23]. По нашим данным, содержание витамина D (25-ОН D3) указывало на дефицит в 1-й и 2-й группах (< 20 нг/мл), было недостоверно выше, но недостаточным в 3-й группе (концентрация 25 (ОН)D от 20 до 30 нг/мл) (рис. 6).

Определение остеокальцина (ОК), как наиболее чувствительного маркера метаболизма костной ткани

было продиктовано необходимостью выявления метаболической активности остеобластов костной ткани. Остеокальцин относится к продуктам нового синтеза, а не освобождения его при резорбции кости. ОК является показателем уровня костного метаболизма в целом, а также возможным прогностическим индикатором более тяжелого течения заболевания костей. Во всех 3-х группах ОК был в пределах нормы без достоверных различий (рис. 7).

ДПИД относится к продуктам деградации коллагена костной ткани и является высокоспецифичным маркером резорбции костной ткани. Быстро реагирует на изменения в ремоделировании кости, «информирует» об активности процесса, является ранним диагностическим критерием. В нашем исследовании более высокая экскреция ДПИД выявлена в 3-й группе, что свидетельствует о более высокой скорости резорбции кости у пациентов данной группы (рис. 8).

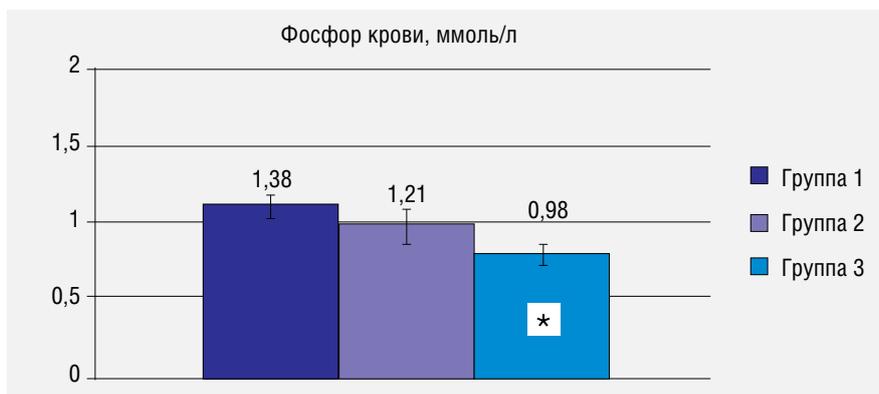


Рисунок 3. Диаграмма содержания фосфора крови у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Прим.: (* – $p < 0,05$)

Figure 3. Diagram of the amount of blood phosphorus in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Notes: (* – $p < 0.05$)



Рисунок 4. Диаграмма показателей щелочной фосфатазы у пациентов трех групп

Прим.: * – достоверные различия в 1-й группе от 2-й и 3-й ($p < 0,05$)

Figure 4. Diagram of alkaline phosphatase indices in patients of three groups

Notes: * – significant differences in the first group from the second and third ($p < 0.05$)

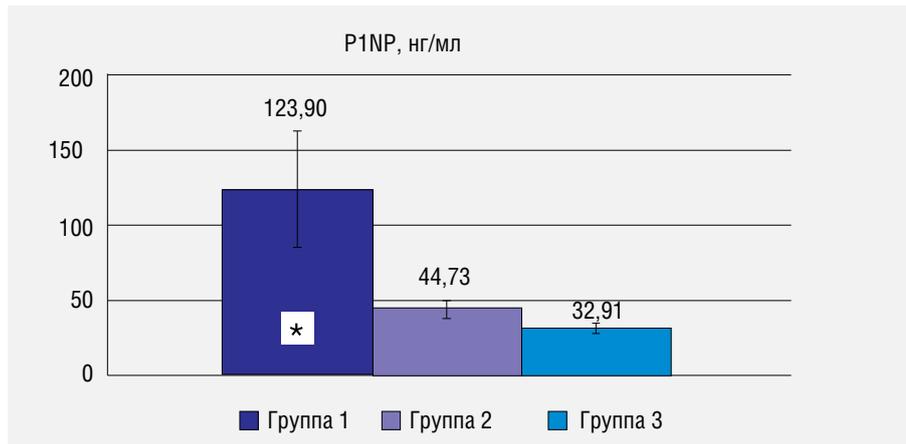


Рисунок 5. Гистограмма показателей P1NP у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации
 Figure 5. Histogram of P1NP parameters in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Прим.: * – достоверные различия в первой группе от второй и третьей ($p < 0,05$)

Notes: * – significant differences in the first group from the second and third ($p < 0.05$)

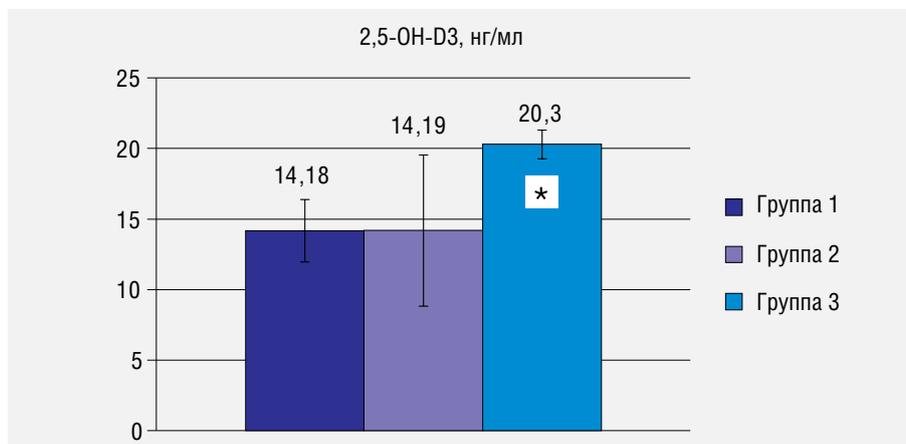


Рисунок 6. Гистограмма, отражающая содержание витамина D (25-ОН D3) у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации сколиотической дуги. Группы 1 и 2 – дефицит, группа 3 – недостаточность (* – $p < 0,05$)

Figure 6. Histogram showing the amount of vitamin D (25-OH D3) in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the scoliotic curve deformity. Groups 1 and 2 – deficiency, group 3 – insufficiency (* – $p < 0.05$)

Определение паратиреоидного гормона было обусловлено тем, что он относится к одному из основных регуляторов кальциевого обмена в организме. Снижает выделение кальция и увеличивает выделение фосфора из организма с мочой, действуя на канальцы почек. Способствует поступлению кальция и фосфата из костей в кровь, угнетая активность остеобластов; активируя остециты и остеокласты, способствует увеличению пула остеокластов. В обследованных группах больных уровень ПТГ достоверно не различался (рис. 9).

Обсуждение результатов

Результаты работы показали, что у больных идиопатическим сколиозом щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели в 1-й группе, тогда как во 2-й и 3-й они были в пределах нормы. Это свидетельствует о более высокооборотном типе костного ремоделирования у больных данной группы и необходимости дополнительных предоперационных обследований, в частности, изучения минеральной

плотности позвонков. Следует заметить, что в 1-й группе средний возраст был несколько ниже, чем во 2-й и 3-й, чем можно объяснить полученные данные в работе Е. Н. Бахтиной и соавт. (2016), где указано, что у всех детей с ИС уровень 25 (ОН)D был снижен до дефицита [14]. Учитывая, что уровень в крови 25 (ОН)D был дефицитным в 1-й группе и недостаточным во 2-й и 3-й, у всех пациентов может иметь место вторичный гиперпаратиреоз, приводящий к остеокластической резорбции кости, снижению ее плотности и изменению архитектоники. Возможно, в данной ситуации требуется коррекция содержания витамина D, однако это должно быть объектом специального исследования. В работе А. Herdea и соавт. (2020), изучение уровня витамина D и кальция проведено у 101 пациента с ИС (средний возраст $11,61 \pm 2,33$) Средний угол Кобба составил $26,21 \pm 12,37^\circ$. Уровень витамина D – $24 \text{ нг/мл} \pm 9,64$. Значения кальция были в пределах нормы, в среднем $9,82 \text{ мг/дл} \pm 0,42$. Группа мужчин показала более низкие уровни витамина D по сравнению с группой женщин

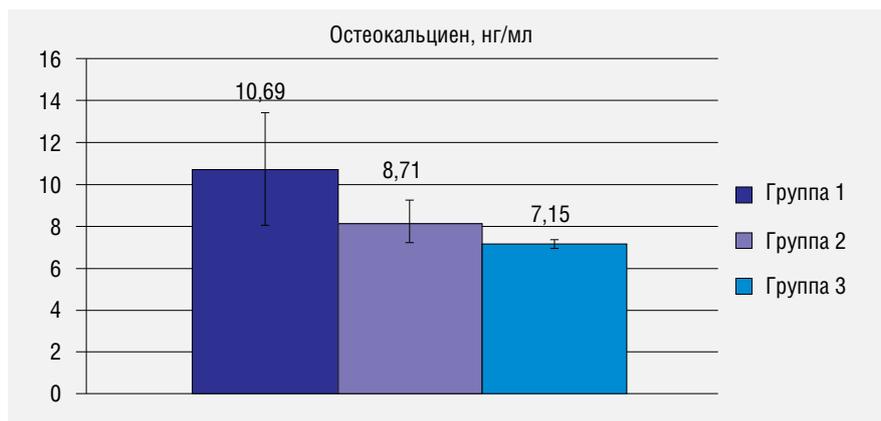


Рисунок 7. Гистограмма, отражающая содержание остеокальцина у больных идеопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Figure 7. Histogram showing the amount of osteocalcin in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

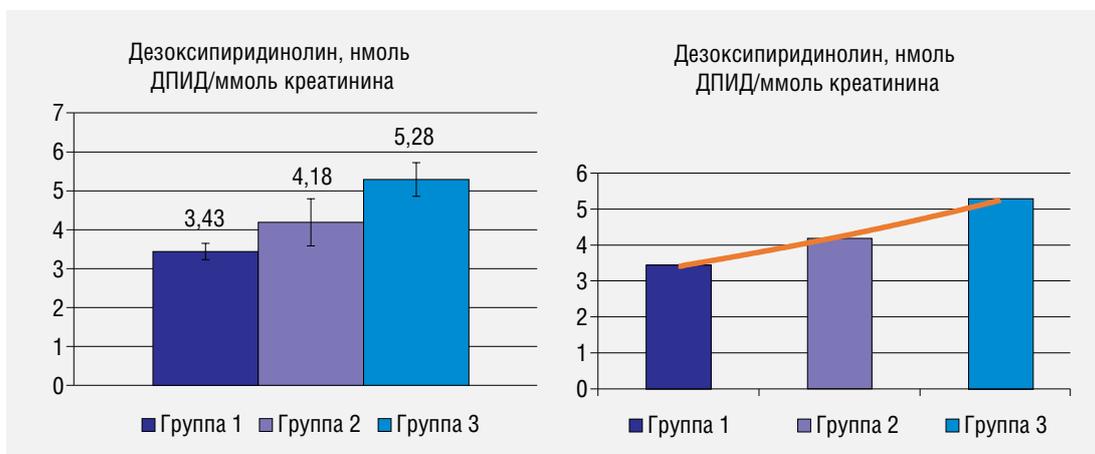


Рисунок 8. Гистограмма, отражающая содержание ДПД у больных идеопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации. Показатели достоверно повышаются в группах 1 и 3, коррелируя с тяжестью сколиоза

Figure 8. Histogram showing the amount of DPD in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity. The indicators significantly increase in groups 1 and 3, correlating with the severity of scoliosis

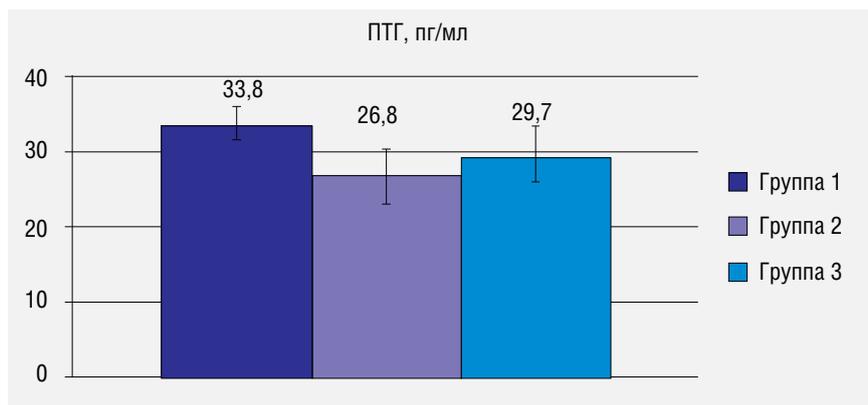


Рисунок 9. Уровень паратиреоидного гормона у больных идеопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Figure 9. The level of parathyroid hormone in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

(19,6 против 25,45 нг/мл) ($p = 0,02$). Уровень витамина D положительно коррелировал с уровнем кальция ($p = 0,01$, $r = 0,973$), а также с возрастом пациента ($p < 0,001$, $r = 0,158$). Угол Кобба отрицательно коррелировал с уровнем витамина D в сыворотке ($p < 0,01$, $r = -0,472$), что совпадает с нашими данными. Авторы считают,

что положительная корреляция между уровнем витамина D и кальцием вместе с отрицательной корреляцией с углом Кобба является еще одним доказательством того, что пациентов с ИС следует регулярно обследовать на содержание витамина D, которые могут влиять на прогрессирование сколиотической дуги [11].

Таблица

Показатели минерального обмена и некоторых маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Table

Indicators of mineral metabolism and some markers of bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

| Показатель | Величина деформации ($n = 30$) | | |
|------------------------|----------------------------------|--|---|
| | 25–40 ° | 40–60 ° | Больше 60 ° |
| Кальций мочи | норма | Ниже нормы | |
| Кальций крови (общий) | норма | норма | концентрация достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах |
| Кальций ионизированный | норма | концентрация достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах | норма |
| Фосфор | норма | норма | концентрация достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах |
| Щелочная фосфатаза | выше нормы ¹ | норма | норма |
| Остеокальцин | норма | норма | норма |
| PINP | выше нормы ² | норма | норма |
| ДПИД | норма | показатели достоверно повышаются, коррелируя с тяжестью сколиоза | |
| 25 (ОН)D | дефицит ³ | недостаточно | недостаточно |
| Паратгормон | норма | норма | норма |

^{1,2} – достоверные отличия от нормы ($p < 0,01$);

³ – дефицит в сравнении с референсными данными

^{1,2} – significant difference from the norm ($p < 0.01$);

³ – deficit compared to reference data

Аналогичная связь продемонстрирована в статье L. Sağan и соавт., где указано, что пациенты с ИС имели значительно более низкие уровни витамина D, кальция и значения Z-критерия, чем здоровые лица, выявлена значительная корреляция угла Кобба с Z-критерием ($r = -0,39, p = 0,02$) [5]. Изучение остеокальцина и рецептор activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) у больных ИС показало их более высокие значения, чем в контрольной группе [15]. Интенсивная экскреция ДПИД выявлена в 3-й группе, что свидетельствует о более высокой скорости резорбции кости у пациентов данной группы. Показатели фосфора в крови также были снижены в 3-й группе, что подтверждает нарушение соотношения процессов синтеза и резорбции в костной ткани с выраженной деформацией позвоночника (60–80 °). Показатели паратгормона не имели достоверных различий в группах с нормой, что совпадает с мнением A. Gozdzińska и соавт. (2016) [13].

Заключение

Изучение минерального обмена и всех основных маркеров костеобразования позволили получить более полную картину состояния обменных процессов в костной ткани у больных ИС и достоверные данные о влиянии некоторых из них на характер костного ремоделирования и величину деформации позвоночника, что должно учитываться в определении объема диагностических исследований, предоперационной подготовке и реабилитационно-восстановительных мероприятиях после лечения. Это свидетельствует о практической значимости работы, которая заключается

в необходимости дополнительных обследований пациентов идиопатическим сколиозом до операции, учитывая нарушение минерального обмена и изменение маркеров костеобразования для коррекции содержания витамина 25(ОН)D и контроля за состоянием минеральной плотности кости, которые являются важными предикторами для оценки качества кости и профилактики резорбтивных изменений в области имплантов.

Выводы

1. Достоверное превышение нормальных показателей щелочной фосфатазы и PINP у больных идиопатическим сколиозом в 1-й группе свидетельствует о более высокооборотном типе костного ремоделирования и необходимости дополнительных предоперационных обследований, в частности, изучения минеральной плотности позвонков для предотвращения осложнений после введения имплантов.

2. Учитывая, что уровень в крови 25(ОН)D был дефицитным в 1-й группе и недостаточным во 2-й и 3-й, приводящий к остеокластической резорбцией кости, снижению ее плотности и изменению архитектоники, возможно, требуется коррекция содержания витамина D с одновременным контролем паратгормона.

3. Более высокая экскреция ДПИД, наряду со снижением показателей фосфора крови в 3-й группе, свидетельствуют о нарушении соотношения процессов синтеза и резорбции костной ткани и должны сопровождаться рекомендацией о проведении денситометрии для определения минеральной плотности кости.

Литература/References

1. Матюшин А.Ф., Умарходжаев Ф.Р., Искандаров М.М. Характерные показатели минеральной плотности костной ткани в зависимости от тяжести течения идиопатического сколиоза у детей. *Евразийский вестник педиатрии*. 2019;3(3):150–154.
2. Matyushin AF, Umardhodzhaev FR, Iskandarov MM. Characteristic indices of bone tissue mineral density depending on the severity of idiopathic scoliosis in children. *Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2019;3(3):150–154. (In Russ.).
3. Almomen FA, Altaweel AM, Abunadi AK, et al. Determining the correlation between Cobb angle severity and bone mineral density in women with adolescent idiopathic scoliosis. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;16(3):365–368. PMID: 34140863. PMCID: PMC8178678. <http://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.12.019>
4. Yip BHK, Yu FWP, Wang Z, et al. Prognostic Value of Bone Mineral Density on Curve Progression: A Longitudinal Cohort Study of 513 Girls with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Sci Rep*. 2016;6:39220. PMID: 27991528. PMCID: PMC5171643. <http://doi.org/10.1038/srep39220>
5. Ishida K, Aota Y, Mitsugi N, et al. Relationship between bone density and bone metabolism in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2015;10:9. PMID: 25949272. PMCID: PMC4422325. <http://doi.org/10.1186/s13013-015-0033-z>
6. Çağan L, Cerbu S, Amaricai E, et al. Assessment of Static Plantar Pressure, Stabilometry, Vitamin D and Bone Mineral Density in Female Adolescents with Moderate Idiopathic Scoliosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):2167. PMID: 32214036. PMCID: PMC7143889. <http://doi.org/10.3390/ijerph17062167>
7. Chen H, Zhang J, Wang Y, et al. Abnormal lacuno-canalicular network and negative correlation between serum osteocalcin and Cobb angle indicate abnormal osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB J*. 2019;33(12):13882–13892. PMID: 31626573. PMCID: PMC6894095. <http://doi.org/10.1096/fj.201901227R>
8. Tam EM, Yu FW, Hung VW, et al. Are volumetric bone mineral density and bone micro-architecture associated with leptin and soluble leptin receptor levels in adolescent idiopathic scoliosis? - A case-control study. *PLoS One*. 2014;9(2):e87939. PMID: 24516571. PMCID: PMC3916359. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087939>
9. Wang ZW, Lee WY, Lam TP, et al. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2017;26(6):1586–1594. PMID: 26846315. <http://doi.org/10.1007/s00586-016-4422-7>
10. Sun X, Wu T, Liu Z, et al. Osteopenia predicts curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in girls treated with brace treatment. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(4):366–371. PMID: 23653023. <http://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31827b7b5f>
11. Ng SY, Bettany-Saltikov J, Cheung IYK, et al. The role of Vitamin D in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Asian Spine J*. 2018;12:1127–1145. PMID: 30322242. PMCID: PMC6284127. <http://doi.org/10.31616/asj.2018.12.6.1127>
12. Herdea A, Charkaui A, Ulici A. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(2):260–264. PMID: 32728404. PMCID: PMC7378343. <http://doi.org/10.25122/jml-2020-0101>
13. Beling A, Hresko MT, DeWitt L, et al. Vitamin D levels and pain outcomes in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing spine fusion. *Spine Deform*. 2021;9(4):997–1004. PMID: 33683641. <http://doi.org/10.1007/s43390-021-00313-7>
14. Goździalska A, Jaśkiewicz J, Knapik-Czajka M, et al. Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis.

Spine (Phila Pa 1976). 2016;41(8):693–697. PMID: 27064335. <http://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001286>

14. Бахтина Е.Н., Родионова С.С., Кулешов А.А., и др. Особенности костного метаболизма у больных с идиопатическим сколиозом (предварительное сообщение). *Остеопороз и остеопатия*. 2016;19(2):71. <http://doi.org/10.14341/osteo2016271-71>

Bakhtina EN, Rodionova SS, Kuleshov AA, et al. Features of bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis (preliminary report). *Osteoporosis and osteopathy*. 2016;19(2):71. (In Russ.). <http://doi.org/10.14341/osteo2016271-71>

15. Chiru M. Adolescent idiopathic scoliosis and osteopenia). *Maedica (Bucur)*. 2011;6(1):17–22. PMID: 21977185. PMCID: PMC3150025.

Сведения об авторах

Зейналов Юсиф Латифович, к. м. н., ортопед-вертебролог, Госпиталь Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан). <http://orcid.org/0000-0002-6390-0423>

Дьячкова Галина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Бурцев Александр Владимирович, д. м. н., исполняющий обязанности директора, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8968-6528>

Сутягин Илья Вячеславович, врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3998-6781>

Дьячков Константин Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий рентгеновским отделением, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-5105-3378>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Yusif L. Zeynalov, Cand. Sci. (Med.), orthopedist-vertebrologist, Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan). <http://orcid.org/0000-0002-6390-0423>

Galina V. Diachkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Alexander V. Burtsev, Dr. Sci. (Med.), Acting Director, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8968-6528>

Ilya V. Sutyagin, Resident doctor, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3998-6781>

Konstantin A. Diachkov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of Radiology Department, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-8490-3052>

Conflict of interest: none declared.



Mineral and bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

© Yusif L. Zeynalov^{1*}, Galina V. Diachkova², Alexander V. Burtsev², Ilya V. Sutyagin², Konstantin A. Diachkov²

¹ Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan, Baku, Republic of Azerbaijan

² National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

*Yusif L. Zeynalov, Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan, Baku, Sabail district, Badamdar village, 1, Mektebli str., Azerbaijan, AZ1000, z.l.yusif@rambler.ru

Received: February 15, 2022. Received in revised form: February 28, 2022. Accepted: March 5, 2022.

Abstract

Objective: Analysis of the results of the study of mineral metabolism and bone formation markers in patients with idiopathic scoliosis, depending on the magnitude of the deformity.

Material and methods: Based on the retrospective single-center study in 30 patients diagnosed with scoliosis the preoperative parameters of calcium metabolism (total and ionized calcium, parathyroid hormone, 24-hour urine calcium), phosphorus, bone formation markers (alkaline phosphatase, osteocalcin, P1NP in the blood), deoxypyridinoline in morning urine, blood levels of 25(OH)D have been analyzed. The patients were divided into 3 groups: with a deformity of 25–40° (group 1), 40–60° (group 2) and 60–80° (group 3) (n = 30). The mean age in all groups was 18.5 ± 4.7.

Results: In patients with idiopathic scoliosis, alkaline phosphatase and P1NP significantly exceeded normal values in the first group, which indicated a more high-turnover type of bone remodeling with a deficient level of 25(OH)D. A higher excretion of deoxypyridinoline and a decrease in phosphorus in blood in patients with a deformity of 60–80° suggest a violation of the ratio of the processes of synthesis and resorption in bone tissue.

Conclusion: The study of mineral metabolism and all the main markers of bone formation made it possible to obtain a more complete picture of the state of metabolic processes in bone tissue, to obtain reliable data on the effect of some of them on the nature of bone remodeling and the magnitude of spinal deformity.

Keywords: idiopathic scoliosis, calcium metabolism, markers of bone formation

Cite this article as: Zeynalov Y.L., Diachkova G.V., Burtsev A.V., Sutyagin I.V., Diachkov K.A. Mineral and bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):51–58. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-51-58>

Минеральный и костный метаболизм у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от величины деформации

© Ю.Л. Зейналов^{1*}, Г.В. Дьячкова², А.В. Бурцев², И.В. Сутягин², К.А. Дьячков²

¹ Госпиталь Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, Баку, Республика Азербайджан

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия

*Ю.Л. Зейналов, Госпиталь Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики, AZ1000, пос. Бадамдар, Сабайльский район, г. Баку, ул. Мектебли, 1, z.l.yusif@rambler.ru

Поступила в редакцию 15 февраля 2022 г. Исправлена 28 февраля 2022 г. Принята к печати 5 марта 2022 г.

Резюме

Цель работы: Анализ результатов изучения минерального обмена и маркеров костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от величины деформации.

Материал и методы: На основе ретроспективного одноцентрового исследования у 30 больных сколиозом до операции изучали показатели кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, паратгормон, кальций суточной мочи), фосфора, маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP в крови), дезоксипиридинолин утренней мочи, уровень в крови 25(OH)D. Все пациенты были разделены на 3 группы: с величиной деформации 25–40° (группа 1), 40–60° (группа 2) и 60–80° (группа 3) (n = 30). Средний возраст во всех группах составил 18,5 ± 4,7 года.

Результаты: У больных идиопатическим сколиозом щелочная фосфатаза и P1NP достоверно превышали нормальные показатели в 1-й группе, что свидетельствовало о более высокооборотном типе костного ремоделирования при дефицитном уровне 25(OH)D. Более высокая экскреция дезоксипиридинолина и снижение показателей фосфора в крови у больных с деформацией 60–80° позволяют предположить нарушение соотношения процессов синтеза и резорбции в костной ткани.



Заключение: Изучение минерального обмена и всех основных маркеров костеобразования позволило создать более полную картину состояния обменных процессов в костной ткани, получить достоверные данные о влиянии некоторых из них на характер костного ремоделирования и величину деформации позвоночника.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, кальциевый обмен, маркеры костеобразования

Цитировать: Зейналов Ю.Л., Дьячкова Г.В., Бурцев А.В., Сутягин И.В., Дьячков К.А. Минеральный и костный метаболизм у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от величины деформации. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):51–58. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-51-58>

Introduction

There is a fairly large number of studies on bone mineral density (BMD) to address the issue of the presence of osteoporosis in patients with idiopathic scoliosis (IS) [1–5]. The presence of osteopenia in patients with IS has been proven, as well as signs of the bone structure infraction, concerning both the quality of trabeculae and architectonics [6–8]. It has been established that with the spinal deformity degree increase in children and adolescents with IS, the frequency of detection of reduced bone mineral density increases [1]. In 2016 B.H.K. Yip et al. found that in patients with IS that have low bone density, progression risk increases depending on the initial magnitude of deformity [3]. Research carried out by X. Sun et al. (2013) showed, that in patients with a deformity angle $32.3 \pm 6.6^\circ$ according to the Cobb method, girls with osteopenia with a lower Risser stage were found more often than in a group of patients with a smaller deformity angle ($29.1 \pm 5.3^\circ$) [9]. In addition, the level of osteoprotegerin (OPG) and osteocalcin (OST), parathyroid hormone (f-PTH), vitamin D, and the state of mineral metabolism (calcium, phosphorus) have been also studied [4, 5, 10, 11–13]. In 2015 K. Ishida et al. studied bone mineral density and bone metabolism in patients with IS using the markers of bone metabolism – BAP (bone alkaline phosphatase) and TRAP5b (tartrate-resistant acid phosphatase serum band 5). Patients with IS that showed high TRAP5b levels had lower Z-score than patients with normal levels of TRAP5b. The authors attribute a higher rate of bone resorption to low bone density in patients with IS [4].

In 2020 A. Herdea et al. published a conclusion that a positive correlation between vitamin D and calcium along with a negative correlation to Cobb angle is the basis for compulsory study of vitamin D levels in all patients with IS [11]. Data on measuring the correlation of the Cobb angle to the Z-score ($r = -0.39$, $p = 0.02$) were found in the work of L. Cağan et al. [5]. In the conducted studies individual fragments of mineral metabolism and bone formation markers were studied. Not all of them clearly stated the correlation between mineral metabolism disorders or bone mineral density and the degree of spinal deformity which became the basis for this research.

Objective

Analysis of the results of the study of mineral metabolism and bone formation markers in patients with idiopathic scoliosis, depending on the magnitude of the deformity. Mean age in all groups was 18.5 ± 4.7 years.

Material and Methods

A retrospective single-center study has been carried out. In 30 patients with scoliosis, divided into three groups: with a deformity of $25\text{--}40^\circ$ (Group 1), $40\text{--}60^\circ$ (Group 2) and $60\text{--}80^\circ$ (Group 3) ($n = 30$) calcium metabolism indicators were studied before surgery (total and ionized calcium, parathormone, 24-hour urine calcium), phosphorus, bone formation markers (alkaline phosphatase, osteocalcin, P1NP in the blood), deoxypyridinoline (DPD) in morning urine, blood levels of 25(OH)D. Mean age of patients in all groups was 18.5 ± 4.7 . During a separate determination of the mean age in the 1st group a slight difference from the 2nd and 3rd groups appeared (16.1 ± 2.4 years). The patients were examined during preparation for elimination of idiopathic scoliosis surgery in 2018–2020 in a specialized clinic. Criteria for inclusion in the study: patients' age at the time of examination from 14 to 20 years; thoracolumbar spine idiopathic scoliosis; spinal deformity from 25 to 80° according to Cobb angle. Exclusion criteria: spine deformity less than 20° and more than 80° , patients' age less than 14 and more than 20, congenital or neuromuscular scoliosis. Biochemical studies were carried out on an automatic analyzer VITROS 5.1FS (Orto Clinical Diagnostics Johnson & Johnson company), hormones study – on automatic analyzers VITROS® ECIQ, mini Vidas, automated system Cobas E 411. To determine the deformity magnitude all patients were examined by radiography and computed tomography. The work was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans” as amended in 2013. All patients or their legal representatives signed an informed consent for the publication of data without personal identification. Statistical processing was performed using the AtteStat program (64-bit OS) [9]. The normality check of the quantitative data distribution was performed using the Kolmogorov–Smirnov test. To identify differences between groups in terms of quantitative indicators, Student's t-test with Bonferroni correction was used. Statistical significance level of differences when testing statistical hypotheses equaled $p < 0.05$.

Results

Calcium and phosphorus concentration determination in patients with idiopathic scoliosis is justified by their connection with the exchange of parathyroid hormone, calcitonin, and the active form of vitamin D3.

Mineral metabolism and markers of bone formation indicators study was carried out by us depending on the magnitude of the deformity, since there are studies indicating that a decrease in BMD affects the progression of deformity, and all the mentioned above indicators of calcium metabolism and markers of bone formation affect the state of the bone tissue of the vertebrae [1, 4, 6].

No significant differences were found between groups during the examination of urine calcium, but in the 2nd and 3rd groups its level was slightly below the norm. As for blood calcium, in the 3rd group this indicator was significantly lower than in the first two (figure 1).

Ionized calcium level was also determined as a more informative indicator, in comparison to the examination of total calcium for diagnosis of hypercalcemia conditions. Patients in the 2nd group showed a higher level than in group 1 and 3 (figure 2).

Along with the determination of blood calcium levels, indicators of phosphorus in the blood were studied, since phosphorus concentration depends on the reabsorption

of phosphates in renal tubules, the ratio of the synthesis processes and resorption in bone tissue (figure 3).

Bone formation markers study showed that the level of alkaline phosphatase in the 1st group was increased, while in the 2nd and 3rd groups it was within the reference values (figure 4).

One of the bone formation marker indicators – P1NP (procollagen type 1 N-terminal propeptide) significantly decreased as spinal deformity increased. The levels in the 1st group were higher than the norm, which indicated a disturbed ratio of destruction and formation of bone matrix, an increase of the type 1 collagen production, and therefore, of P1NP, which is characteristic for a high-turnover type of bone formation. In the 2nd and 3rd groups its level was within the normal range (figure 5).

In addition, the study of the level of vitamin D (25-OH D3) was carried out to identify secondary hyperparathyroidism, which is accompanied by osteoclastic bone resorption, its density decrease and architectonics change [14]. According to our data, the amount of vitamin D (25-OH D3)

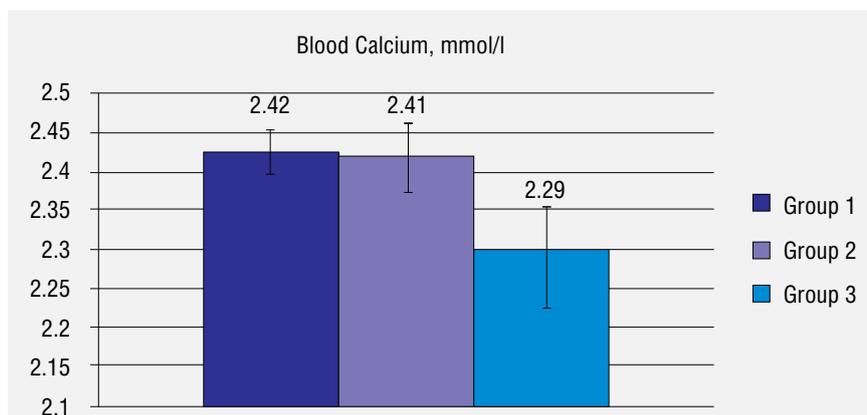


Figure 1. Diagram of the amount of blood calcium in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Рисунок 1. Диаграмма содержания кальция крови у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

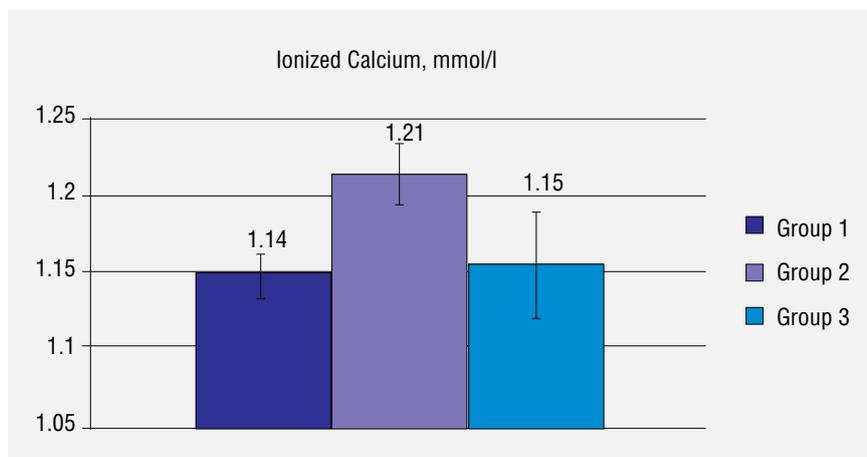


Figure 2. Diagram of the amount of ionized blood calcium in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Рисунок 2. Диаграмма содержания ионизированного кальция крови у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

indicated a deficiency in the 1st and 2nd groups (< 20 ng/ml, deficiency), it was unreliably higher, but insufficient in the 3rd group (levels of 25(OH)D from 20 to 30 ng/ml) (figure 6).

The definition of osteocalcin (OC), as the most sensitive marker of bone tissue metabolism was due to the need of identification of the metabolic activity of bone tissue osteoblasts. Osteocalcin is a product of new synthesis, not of the release during the bone resorption. OC is an indicator of the bone metabolism level in general, as well as a possible prognostic indicator of more severe bone disease. In all 3 groups osteocalcin was within the normal range without significant differences (figure 7).

Deoxypyridinoline (DPD) is a product of degradation of bone tissue collagen and is a highly specific marker of bone tissue resorption. It quickly responds to changes in bone remodeling, informs about the process activity, is an early diagnostic criterion. A higher excretion of DPD was

revealed in the 3rd group, which indicated a higher rate of bone resorption in patients of this group (figure 8).

The indication of parathyroid hormone was due to the fact that it is one of the main regulators of calcium metabolism in the body. It reduces calcium excretion and increases excretion of phosphorus from the body through the urine, affecting renal tubules. It contributes to the flow of calcium and phosphate from the bones into the blood, inhibiting osteoblasts activity; it helps to increase the pool of osteoclasts by activating osteocytes and osteoclasts. In the examined groups of patients, the PTH level did not differ sufficiently (figure 9).

Discussion

The results of the study showed that in patients with IS alkaline phosphatase and P1NP significantly exceeded normal values in the 1st group, while in the 2nd and the 3rd were within the norm range. This indicates a higher

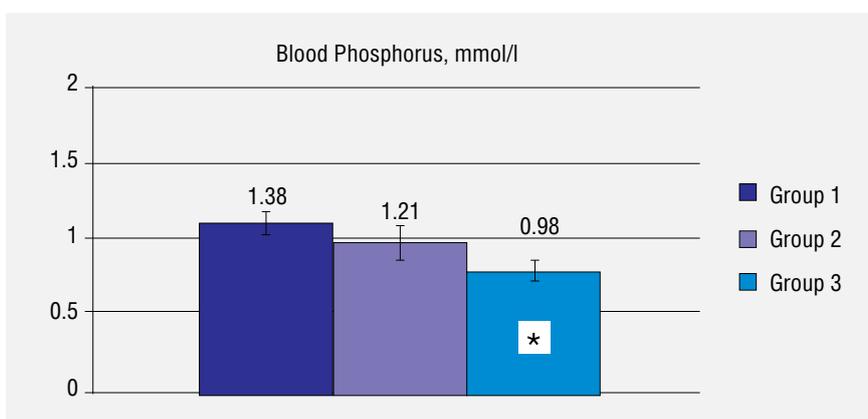


Figure 3. Diagram of the amount of blood phosphorus in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity
 Note: (* – p < 0.05)

Рисунок 3. Диаграмма содержания фосфора крови у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации
 Прим.: (* – p < 0,05)

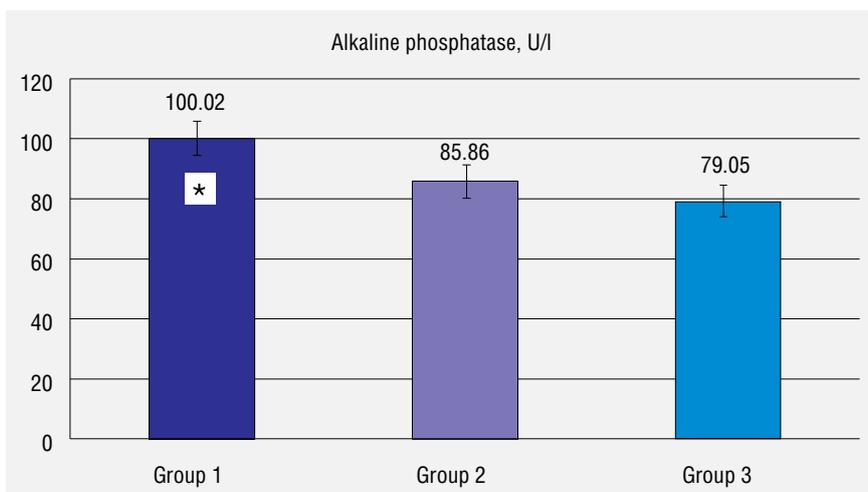


Figure 4. Diagram of alkaline phosphatase indices in patients of three groups
 Note: * – significant differences in the first group from the second and third (p < 0.05)

Рисунок 4. Диаграмма показателей щелочной фосфатазы у пациентов трех групп
 Прим.: * – достоверные отличия в первой группе от второй и третьей (p < 0,05)

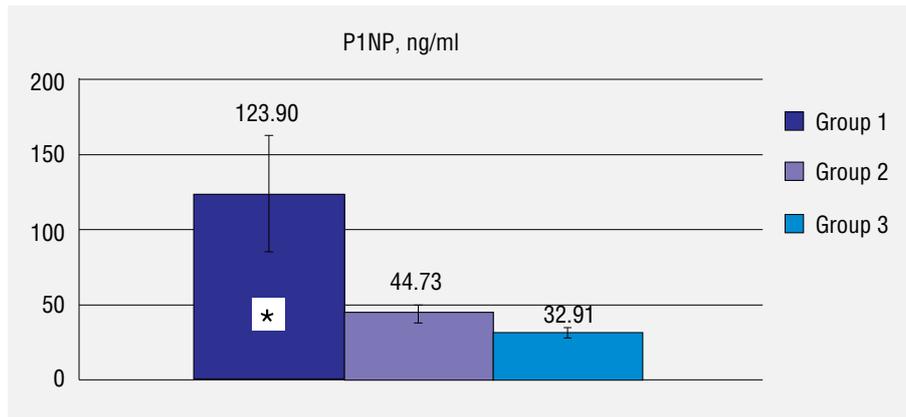


Figure 5. Histogram of P1NP parameters in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Note: * – significant differences in the first group from the second and third ($p < 0.05$)

Рисунок 5. Гистограмма показателей P1NP у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Прим.: * – достоверные отличия в первой группе от второй и третьей ($p < 0,05$)

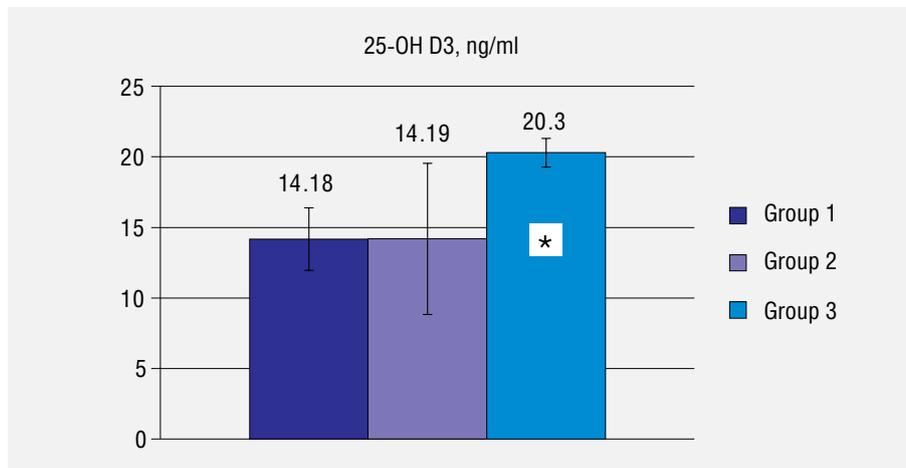


Figure 6. Histogram showing the amount of vitamin D (25-OH D3) in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the scoliotic curve deformity. Groups 1 and 2 – deficiency, group 3 – insufficiency (* – $p < 0.05$)

Рисунок 6. Гистограмма, отражающая содержание витамина D (25-OH D3) у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации сколиотической дуги. Группы 1 и 2 – дефицит, группа 3 – недостаточность (* – $p < 0,05$)

turnover in patients of this group and shows the need for additional preoperative examinations, in particular, the study of the mineral density of the vertebrae. It should be mentioned that in the 1st group the mean age was lower than in the 2nd and the 3rd, which could explain the data obtained, since in E.N. Bakhtina et al. (2016) work, it was also stated that in all children with IS the level of 25(OH)D was reduced to a deficiency [14]. Considering the fact that the level of 25(OH)D in the blood was deficient in the 1st group and insufficient in the 2nd and 3rd, secondary hyperparathyroidism can occur in all patients, which could lead to osteoclastic bone resorption, its density decrease and architectonics change. There might be a necessity to correct the amount of vitamin D, but this should be the object of a special study. In the work of A. Herdea et al. (2020), vitamin D and calcium levels were studied in 101 patients with IS (mean age 11.61 ± 2.33). The mean Cobb angle was $26.21^\circ \pm 12.37^\circ$. Vitamin D level – 24 ng/ml

± 9.64 . Calcium levels were in the norm range, average numbers – $9.82 \text{ mg/dl} \pm 0.42$. Vitamin D levels in the group of men were lower than in the group of women (19.6 to 25.45 ng/ml) ($p = 0.02$). Vitamin D levels positively correlated with calcium levels ($p = 0.01$, $r = 0.973$), as well as the patients age ($p < 0.001$, $r = 0.158$). Cobb angle negatively correlated with vitamin D level in serum ($p < 0.01$, $r = -0.472$), which matches our data. The authors believe that the positive correlation between vitamin D levels and calcium, along with the negative correlation with Cobb angle can be further evidence that patients with IS should regularly be examined for vitamin D levels, that could affect the progression of the scoliotic curve [11].

A similar correlation was demonstrated in the work of L. Cațan et al, where it is stated that patients with IS had significantly lower vitamin D levels, calcium and Z-score indicators, than healthy individuals, a significant correlation of the Cobb angle with the Z-score was found

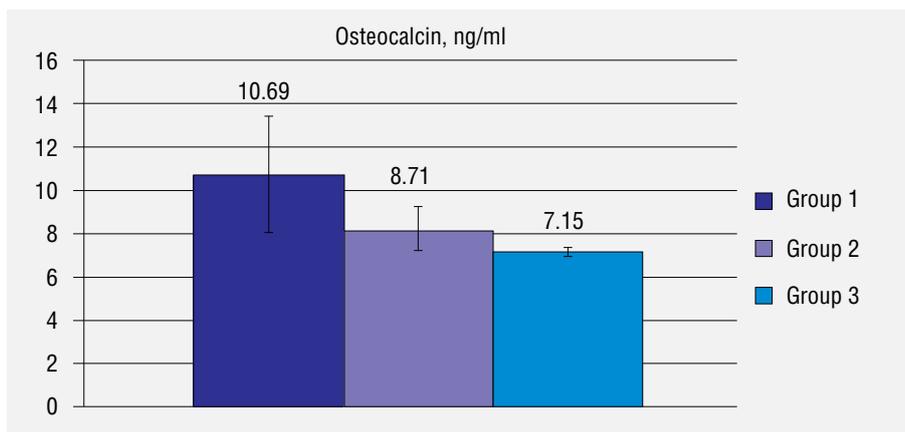


Figure 7. Histogram showing the amount of osteocalcin in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Рисунок 7. Гистограмма, отражающая содержание остеокальцина у больных идеопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

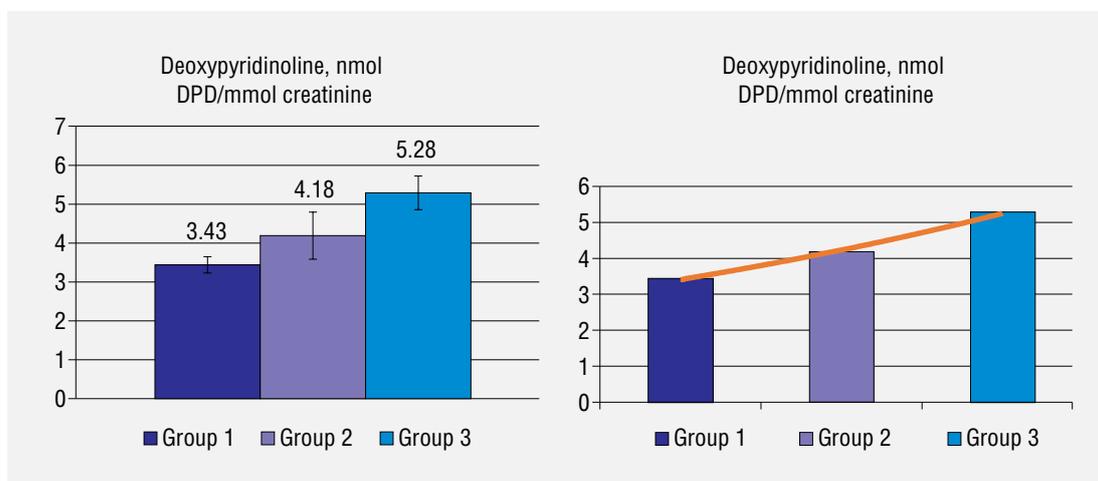


Figure 8. Histogram showing the amount of DPD in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity. The indicators significantly increase in groups 1 and 3, correlating with the severity of scoliosis

Рисунок 8. Гистограмма, отражающая содержание ДПИД у больных идеопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации. Показатели достоверно повышаются в группах 1 и 3, коррелируя с тяжестью сколиоза

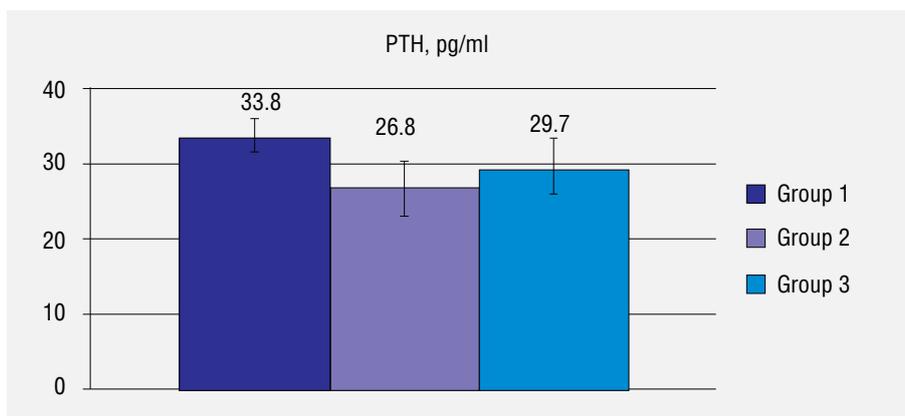


Figure 9. The level of parathyroid hormone in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity

Рисунок 9. Уровень паратиреоидного гормона у больных идеопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации

Table

Indicators of mineral metabolism and some markers of bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity (n = 30)

Таблица

Показатели минерального обмена и некоторых маркеров костного метаболизма у больных идиопатическим сколиозом, в зависимости от величины деформации (n = 30)

| Indicator | Magnitude of deformity | | |
|-------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | 25–40 ° | 40–60 ° | More than 60 ° |
| Urine calcium | Norm | Below the norm range | |
| Blood calcium (general) | Norm | Norm | Concentration is significantly higher, than in the 1 st and 2 nd groups |
| Ionized calcium | Norm | Concentration is significantly higher, than in the 1 st and 2 nd groups | Norm |
| Phosphorus | Norm | Norm | Concentration is significantly lower, than in the 1 st and 2 nd groups |
| Alkaline phosphatase | Above the norm range ¹ | Norm | Norm |
| Osteocalcin | Norm | Norm | Norm |
| P1NP | Above the norm range ² | Norm | Norm |
| DPD | Norm | Indicators significantly increase, correlating with the scoliosis severity | |
| 25(OH)D | Deficiency ³ | Insufficient | Insufficient |
| PTH | Norm | Norm | Norm |

^{1,2} – significant difference from the norm ($p < 0.01$);

³ – deficit compared to reference data

^{1,2} – достоверные отличия от нормы ($p < 0,01$);

³ – дефицит в сравнении с референсными данными

($r = -0.39$, $p = 0.02$) [5]. The study of osteocalcine and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in IS patients showed their higher values, than in the control group [15]. A higher excretion of DPD was found in the 3rd group, which indicates a higher rate of bone resorption in patients of this group. Phosphorus levels in the blood were also reduced in the 3rd group, which confirms the ratio disturbance of the processes of synthesis and resorption in bone tissue with severe spinal deformity (60–80 °). The parameters of PTH did not have significant differences with the norm in the groups, which coincides with the opinion of A. Gozdzińska et al (2016) [13].

The study of mineral metabolism and all the main bone formation markers made it possible to obtain a more complete picture of the state of metabolic processes in bone tissue in patients with IS and reliable data on the ways some of them affect the nature of bone remodeling and the magnitude of spinal deformity, which should be taken into consideration during the determination of the scope of diagnostic studies, preoperative preparation and rehabilitation and recovery activities after treatment process. This indicates the practical significance of this work, which shows the necessity of additional preoperative examinations of patients with idiopathic scoliosis, considering the mineral metabolism disorders

and bone formation markers change for the amount of vitamin D correction and control of bone mineral density, which is an important predictor for assessing bone quality and prevention of resorptive changes in the implants area.

Conclusions

1. A significant excess of norm values of alkaline phosphatase and P1NP in patients with idiopathic scoliosis in the 1st group indicates a more high-turnover type of bone remodeling and the necessity of additional preoperative examinations, in particular vertebrae mineral density study to prevent complication after the implant insertion.

2. Considering the fact, that the level of 25(OH)D in the blood was deficient in the 1st group and insufficient in the 2nd and 3rd, leading to osteoclastic bone resorption, its density decrease and architectonics change it might be necessary to correct the amount of vitamin D with simultaneous control of parathyroid hormone levels.

3. A higher DPD excretion, along with the decrease of phosphorus in blood in patients of the 3rd group, indicates a ratio disturbance in the processes of synthesis and resorption of bone tissue and should be accompanied by a recommendation to conduct densitometry to determine bone mineral density.

References/Литература

- Matyushin AF, Umarchodzaev FR, Iskandarov MM. Characteristic indices of bone tissue mineral density depending on the severity of idiopathic scoliosis in children. *Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2019;3(3):150–154. (In Russ.).
- Матюшин А.Ф., Умарходжаев Ф.Р., Искандаров М.М. Характерные показатели минеральной плотности костной ткани в зависимости от тяжести течения идиопатического сколиоза у детей. *Евразийский вестник педиатрии*. 2019;3(3):150–154.
- Almomen FA, Altaweel AM, Abunadi AK, et al. Determining the correlation between Cobb angle severity and bone mineral density in women with adolescent idiopathic scoliosis. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;16(3):365–368. PMID: 34140863. PMCID: PMC8178678. <http://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.12.019>
- Yip BHK, Yu FWP, Wang Z, et al. Prognostic Value of Bone Mineral Density on Curve Progression: A Longitudinal Cohort Study of 513 Girls with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Sci Rep*. 2016;6:39220. PMID: 27991528. PMCID: PMC5171643. <http://doi.org/10.1038/srep39220>
- Ishida K, Aota Y, Mitsugi N, et al. Relationship between bone density and bone metabolism in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2015;10:9. PMID: 25949272. PMCID: PMC4422325. <http://doi.org/10.1186/s13013-015-0033-z>
- Çağan L, Cerbu S, Amaricai E, et al. Assessment of Static Plantar Pressure, Stabilometry, Vitamin D and Bone Mineral Density in Female Adolescents with Moderate Idiopathic Scoliosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):2167. PMID: 32214036. PMCID: PMC7143889. <http://doi.org/10.3390/ijerph17062167>
- Chen H, Zhang J, Wang Y, et al. Abnormal lacuno-canalicular network and negative correlation between serum osteocalcin and Cobb angle indicate abnormal osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB J*. 2019;33(12):13882–13892. PMID: 31626573. PMCID: PMC6894095. <http://doi.org/10.1096/fj.201901227R>
- Tam EM, Yu FW, Hung VW, et al. Are volumetric bone mineral density and bone micro-architecture associated with leptin and soluble leptin receptor levels in adolescent idiopathic scoliosis? - A case-control study. *PLoS One*. 2014;9(2):e87939. PMID: 24516571. PMCID: PMC3916359. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087939>
- Wang ZW, Lee WY, Lam TP, et al. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2017;26(6):1586–1594. PMID: 26846315. <http://doi.org/10.1007/s00586-016-4422-7>
- Sun X, Wu T, Liu Z, et al. Osteopenia predicts curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in girls treated with brace treatment. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(4):366–371. PMID: 23653023. <http://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31827b7b5f>
- Ng SY, Bettany-Saltikov J, Cheung IYK, et al. The role of Vitamin D in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Asian Spine J*. 2018;12:1127–1145. PMID: 30322242. PMCID: PMC6284127. <http://doi.org/10.31616/asj.2018.12.6.1127>
- Herdea A, Charkaoui A, Ulici A. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(2):260–264. PMID: 32728404. PMCID: PMC7378343. <http://doi.org/10.25122/jml-2020-0101>
- Beling A, Hresko MT, DeWitt L, et al. Vitamin D levels and pain outcomes in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing spine fusion. *Spine Deform*. 2021;9(4):997–1004. PMID: 33683641. <http://doi.org/10.1007/s43390-021-00313-7>
- Goździalska A, Jaśkiewicz J, Knapik-Czajka M, et al. Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(8):693–697. PMID: 27064335. <http://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001286>
- Bakhtina EN, Rodionova SS, Kuleshov AA, et al. Features of bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis (preliminary report). *Osteoporosis and osteopathy*. 2016;19(2):71. (In Russ.). <http://doi.org/10.14341/osteo2016271-71>
- Бахтина Е.Н., Родионова С.С., Кулешов А.А., и др. Особенности костного метаболизма у больных с идиопатическим сколиозом (предварительное сообщение). *Остеопороз и остеопатия*. 2016;19(2):71. <http://doi.org/10.14341/osteo2016271-71>
- Chiru M. Adolescent idiopathic scoliosis and osteopenia). *Maedica (Bucur)*. 2011;6(1):17–22. PMID: 21977185. PMCID: PMC3150025.

Author credentials

Yusif L. Zeynalov, Cand. Sci. (Med.), orthopedist-vertebrologist, Hospital of the Military Medical Department of the State Security Service of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan). <http://orcid.org/0000-0002-6390-0423>

Galina V. Diachkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Alexander V. Burtsev, Dr. Sci. (Med.), Acting Director, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8968-6528>

Plya V. Sutyagin, Resident doctor, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3998-6781>

Konstantin A. Diachkov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of Radiology Department, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-5105-3378>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Зейналов Юсиф Латифович, к. м. н., ортопед-вертебролог, Госпиталь Военно-Медицинского Управления Службы Государственной Безопасности Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан). <http://orcid.org/0000-0002-6390-0423>

Дьячкова Галина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Бурцев Александр Владимирович, д. м. н., исполняющий обязанности директора, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8968-6528>

Сутягин Илья Вячеславович, врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3998-6781>

Дьячков Константин Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий рентгеновским отделением, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-5105-3378>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Использование имплантата с антибактериальным покрытием в лечении перипротезной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента

© Н.С. Николаев^{1,2}, Л.И. Малюченко^{1*}, А.С. Карпухин¹, В.В. Яковлев¹, А.Л. Максимов¹, Е.В. Григорьева¹, Н.И. Рожков³

¹ Федеральний центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия

² Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. ИЛ. Илизарова, Курган, Россия

* Л.И. Малюченко, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования 428020, Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, 33, leonidmalyuchenko@icloud.com

Поступила в редакцию 1 февраля 2022 г. Исправлена 22 февраля 2022 г. Принята к печати 15 марта 2022 г.

Резюме

Актуальность: Частота инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных в два раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Ревизионное эндопротезирование по поводу перипротезной инфекции лидирует (64%) среди причин ранних ревизионных вмешательств. Продолжается поиск путей повышения эффективности санитизирующего этапа лечения, в том числе за счет антибактериальных покрытий компонентов эндопротеза.

Цель работы: Продемонстрировать случай лечения перипротезной инфекции у ВИЧ-положительного пациента с использованием спейсера и бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, покрытого линейными Sp1-углеродными цепями и серебром. Через 123 мес. после эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу диспластического коксартроза 3 ст. у ВИЧ-инфицированной пациентки, 42 лет, развилась нестабильность вертлужного компонента с ростом *Staphylococcus aureus* в пунктатах. Выполнена ревизия с удалением эндопротеза и установкой артикулирующего спейсера с добавлением антибиотиков. Через 12 нед. произошел рецидив перипротезной инфекции, в пунктатах выявлен *Enterococcus faecalis*. В ходе ревизионного эндопротезирования установлен артикулирующий спейсер, покрытый двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированный серебром, на основе бедренного компонента Zimmer CRT и костного цемента с добавлением антибиотиков. Спустя 3 мес. выполнен второй этап ревизионного эндопротезирования с имплантацией индивидуального вертлужного и бедренного компонентов, покрытых двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром.

Заключение: Через 4 мес. после операции больная вернулась к труду, через 12 мес. отмечены удовлетворительные функциональные результаты. Использование компонентов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, у ВИЧ-позитивной пациентки с рецидивами перипротезной инфекции позволило купировать инфекционный процесс, улучшить функцию конечности и повысить качество жизни.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, ревизионное эндопротезирование, антибактериальное покрытие, артикулирующий спейсер, антибиотикорезистентность, ВИЧ-инфекция

Цитировать: Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Карпухин А.С., Яковлев В.В., Максимов А.Л., Григорьева Е.В., Рожков Н.И. Использование имплантата с антибактериальным покрытием в лечении перипротезной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):59–66. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-59-66>

The use of an antibacterial implant in the treatment of periprosthetic infection in an HIV-positive patient

© Nikolay S. Nikolaev^{1,2}, Leonid I. Malyuchenko^{1*}, Aleksey S. Karpukhin¹, Vadim V. Yakovlev¹, Alexander L. Maksimov¹, Elena V. Grigor'eva¹, Nikita I. Rozhkov³

¹ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

² Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

³ National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

* Leonid I. Malyuchenko, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, F. Gladkova str., 33, Cheboksary, 428020, leonidmalyuchenko@icloud.com

Received: February 1, 2022. Received in revised form: February 22, 2022. Accepted: March 15, 2022.

Abstract

Background: The frequency of occurrence of infectious complications after hip arthroplasty in HIV-infected patients is extremely high. Revision arthroplasty for periprosthetic infection is the leader (64%) among the causes of early revision interventions. The search for ways to increase the efficiency of the sanitizing stage of treatment due to antibacterial coatings of the endoprosthesis components continues.



Objective: Demonstration of a clinical case of treatment of periprosthetic infection in an HIV-positive patient using a spacer and a femoral component of a hip joint endoprosthesis coated with linear Sp1 carbon chains and silver. 123 months after hip arthroplasty for stage 3 dysplastic coxarthrosis in HIV-positive patient of 42 years old developed an instability of the acetabular component with the growth of *Staphylococcus aureus* in punctates. A revision was performed with the removal of the endoprosthesis and the installation of an articulating spacer with the addition of antibiotics. 12 weeks later, a recurrence of periprosthetic infection occurred, and *Enterococcus faecalis* was detected in punctates. During re-endoprosthetics, there was an installation of an articulating spacer covered with a two-dimensionally ordered linear-chain carbon doped with silver, based on the Zimmer CPT femoral component and bone cement with antibiotics addition. After 3 months, the second stage of revision arthroplasty was performed with implantation of an individual acetabular component and a femoral component coated with two-dimensionally ordered linear-chain carbon doped with silver.

Conclusion: 4 months after the operation the patient returned to work, 12 months later the functional results were satisfactory. The use of components coated with two-dimensionally ordered linear-chain carbon doped with silver in an HIV-positive patient with recurrent periprosthetic infection made it possible to stop the infectious process, improve limb function and the quality of life.

Keywords: periprosthetic infection, revision arthroplasty, antibacterial coating, articulating spacer, antibiotic resistance, HIV infection
Cite this article as: Nikolaev N.S., Malyuchenko L.I., Karpukhin A.S., Yakovlev V.V., Maksimov A.L., Grigor'eva E.V., Rozhkov N.I. The use of an antibacterial implant in the treatment of periprosthetic infection in an HIV-positive patient. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(2):59–66. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-59-66>

Введение

Хирургическое лечение патологии тазобедренного сустава в объеме его эндопротезирования (ЭП), благодаря увеличению спроса на этот вид медицинской помощи на фоне роста заболеваемости коксартрозами и хорошим результатам операции, богатому накопленному опыту таких вмешательств, становится достаточно освоенным рядовым методом. Вместе с этим рост числа артропластик бедра неизбежно влечет за собой увеличение повторных, вызванных различными осложнениями, ревизионных операций: их удельный вес составляет от 13 до 18% от числа первичных ЭП [1–3]. У пациентов, перенесших ревизию, до 15 раз чаще встречаются инфекционные и механические (вывихи, перипротезные переломы) осложнения [4–5].

По данным регистра эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, глубокая инфекция является основной причиной ревизионных вмешательств в первые 5 лет после первичного ЭП (64%) [6, 7].

В последние годы для лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава все чаще стали использовать спейсеры, покрытые линейными Sp1-углеродными цепями и серебром, обладающие выраженной способностью предотвращать образование микробной биопленки [8]. Антибактериальные свойства серебра делают его наиболее используемым в биомедицине металлом вследствие широкого спектра антимикробного действия и меньшей бактериальной резистентности, чем традиционные антибактериальные лекарственные препараты [9].

Повторное хирургическое вмешательство на фоне перипротезной инфекции осложняется наличием сформировавшихся костных дефектов и мышечным дефицитом, возникающим вследствие ограничения объема движений в суставе по причине болевого синдрома. Различные методики ревизионного ЭП тазобедренного сустава эффективно устраняют болевой синдром, до определенной степени восстанавливают

объем движений в суставе, в целом улучшая качество жизни пациентов и их удовлетворенность проведенным лечением. Однако благоприятный прогноз осложняют предшествующие оперативные вмешательства, каждое последующее из которых способствует возникновению и прогрессированию инфекционного очага, а также различным видам дислокации в суставе. Результаты повторных операций в таких случаях менее предсказуемы с позиций полноценного восстановления двигательных функций.

Еще более сложной задачей для врача травматолога-ортопеда является первичная и повторная артропластика тазобедренного сустава у пациентов с хроническими инфекциями, особенно на фоне вторичного иммунодефицита, как это бывает, в частности, у больных ВИЧ-инфекцией.

По данным на 31.12.2020 г., в России было зарегистрировано почти 1,5 млн случаев иммунологически верифицированного диагноза «ВИЧ-инфекция», в том числе 1,1 млн россиян, живущих с ВИЧ. Современная диагностика и антиретровирусная терапия, назначаемая на ранних стадиях заболевания, приводят к увеличению доли пациентов с ВИЧ в возрастной группе 50 лет и старше. Именно эта категория пациентов часто нуждается в замене крупного сустава и имеет наиболее высокий риск развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Данные о частоте развития перипротезной инфекции (и ее рецидивов) после артропластики у ВИЧ-положительных пациентов сильно разнятся: от 15,3% у одних авторов [10] до 21% – у других [11].

Необходимо отметить недостаточное количество клинических наблюдений, отсутствие ясной картины и однозначного мнения о результатах и осложнениях после артропластики крупных суставов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель работы

Продемонстрировать случай лечения перипротезной инфекции у ВИЧ-положительного пациента

с использованием спейсера и бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, покрытого линейными Sp1-углеродными цепями и серебром.

Клинический случай

Описан клинический случай лечения перипротезной инфекции у пациентки с ВИЧ-положительным статусом. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г. (перевод на русский язык), Рекомендациями по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (раздел II Е «Защита участников исследования»). Больная дала письменное информированное согласие на применение имплантата с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, и публикацию клинического наблюдения.

Пациентка Т., 42 лет, с 1994 г. предъявляла жалобы на боли в левом тазобедренном суставе, ограничение движений в суставе, использование при ходьбе трости, затруднения при самообслуживании. В июне 2009 г. пациентка обратилась в Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, где был диагностирован левосторонний диспластический коксартроз 3 ст. с выраженным болевым синдромом (рис. 1), по поводу которого выполнено оперативное лечение – бесцементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом фирмы Zimmer (вертлужный компонент Trilogy 48 с дополнительной

фиксацией винтом 20 мм, вкладыш Cross linked Standard, бедренный компонент Alloclassic SLO 1, головка Versys 28/+7). Послеоперационный период и реабилитация протекали без особенностей, пациентка вернулась к труду. Контрольная рентгенограмма представлена на рис. 2.

Через 123 мес. после первичной операции (сентябрь 2019 г.) состояние пациентки ухудшилось, нарушилась опороспособность, при ходьбе пришлось использовать костыли, появились стойкие функциональные ограничения в левом тазобедренном суставе. На рентгенограмме выявлена нестабильность вертлужного компонента с миграцией вверх и медиально (рис. 3), подтвержденная с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (рис. 4).

Под ультразвуковой навигацией троекратно выполнены пункции левого тазобедренного сустава. Во всех образцах отмечены высокий цитоз (22500–25450 клеток в 1 мкл), нейтрофилез (97%), лимфоцитоз (1%), моноцитоз (2%). Согласно II международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции (2018), норма цитоза с наличием эндопротеза тазобедренного сустава – до 3 тыс. клеток в 1 мкл. При микроскопии обнаружены кокки; микробиологическое исследование выявило во всех пунктатах рост *Staphylococcus aureus*. При исследовании мазка из носа обнаружен рост *Staphylococcus epidermidis* Methicillin-Resistant *Staphylococcus Epidermidis* (MRSE). В общем анализе крови – увеличение СОЭ (40 мм/час), повышение пресепсина (448 пг/мл). Функциональные нарушения по шкале Harris Hip Score оценены в 26 баллов; шкале EQ-5D-5L – 0,155; опроснику EQ VAS – в 30%; визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) – в 9 баллов. Диагностирована септическая нестабильность вертлужного компонента



Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки Т. до операции
Figure 1. Preoperative plain radiograph of the left hip joint of patient T.



Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки Т. после операции
Figure 2. Postoperative plain radiograph of the left hip joint of patient T.

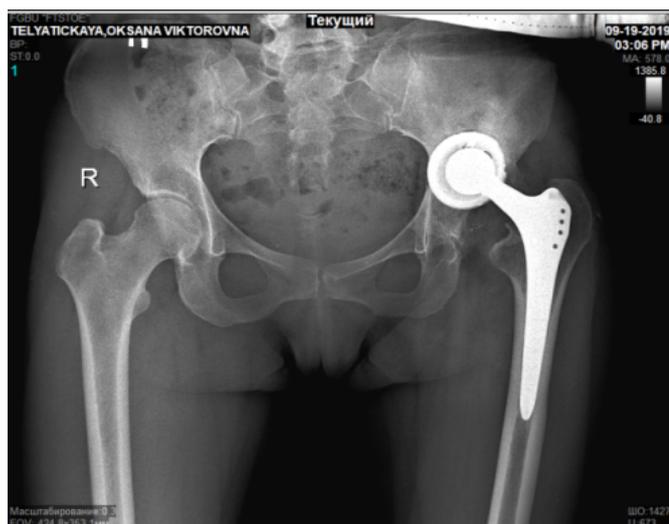


Рисунок 3. Обзорная рентгенограмма костей таза пациентки Т. через 123 мес. после первичного эндопротезирования
 Figure 3. Plain radiograph of the pelvic bones of patient T. 123 months after primary arthroplasty

эндопротеза левого тазобедренного сустава на фоне хронического вирусного гепатита С; ВИЧ-инфекции 4 Б стадии, в фазе ремиссии, на фоне антиретровирусной терапии. Определены показания для двухэтапного ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава.

На первом этапе ревизии интраоперационно подтверждена нестабильность вертлужного компонента, наличие центрального дефекта вертлужной впадины неправильной формы размерами 6×2 см, дефекта задне-верхней стенки вертлужной впадины типа II

В-С (по Paprosky), бедренный компонент стабилен. Установлены цементный артикулирующий спейсер внешним диаметром 46 мм, внутренним 32 мм, на 60 гр цемента с добавлением 4 гр ванкомицина, и перестерилизованный бедренный компонент Zimmer CPT 1, головка Zimtron 32/S (рис. 5).

Удаленные компоненты эндопротеза подвергались обработке в ультразвуковой машине BRANSON 8510 (США) в течение 5 мин при частоте 40 ± 2 кГц и мощности $0,22 \pm 0,04$ Вт/см² с дальнейшим микробиологическим исследованием полученных смывов, показавшим рост *Staphylococcus aureus*. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана с назначением патоген-специфичной антибактериальной терапии.

Через 12 недель после выписки больная вновь обратилась с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений, выраженный болевой синдром в левом тазобедренном суставе. Лабораторно-инструментальные исследования показали увеличение СОЭ (69 мм/час), повышение Д-димера (650 нг/мл) и СРБ (6,5 мг/л). Оценка по шкале Harris Hip Score – 64 балла; шкале EQ-5D-5L – 0,661; EQ VAS – 60%; ВАШ – 5 баллов. В пунктате левого тазобедренного сустава – цитоз (3,5 тыс. клеток в 1 мкл), нейтрофилез (95%), лимфоцитоз (5%), при микроскопии обнаружены кокки. Микробиологическое исследование пунктата выявило рост *Enterococcus faecalis*. Было принято решение о повторной ревизионной операции (выполнена в апреле 2020 г.) Проведено удаление спейсера



Рисунок 4. МСКТ левого тазобедренного сустава с построением 3D реконструкции у пациентки Т. через 123 мес. после оперативного лечения:
 а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция

Figure 4. MSCT of the left hip joint with the 3D reconstruction in patient T. 123 months after surgical treatment: a – frontal projection, b – sagittal projection



Рисунок 5. Обзорная рентгенограмма костей таза пациентки Т. после установки артикулирующего спейсера на первом этапе ревизионного эндопротезирования
 Figure 5. Plain radiograph of the pelvic bones of patient T. after the installation of an articulating spacer at the first stage of revision arthroplasty



Рисунок 6. Контрольные рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. после установки респейсера (прямая проекция)
 Figure 6. Control radiographs of the left hip joint of the patient T. after the installation of the respacer (direct projection)

и дебридмент, установлены артикулирующий респейсер (аналогичен установленному на первом этапе ревизии) и перестерилизованный бедренный компонент Zimmer CPT 1 с покрытием из двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, головка Zimtron 32/L (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана с назначением патоген-специфичной антибактериальной терапии.

При данном типе дефекта вертлужной впадины (II В-С по Paprosky) использование компонентов эндопротеза серийного производства не позволило бы восстановить биомеханику и анатомию тазобедренного сустава, в связи с чем было принято решение изготовить индивидуальный вертлужный компонент. С учетом анамнеза пациентки, количества предыдущих оперативных вмешательств, с целью профилактики вывиха головки эндопротеза применено комбинирование вертлужного компонента с двойной мобильностью и индивидуального вертлужного компонента. Для профилактики перипротезной инфекции использовался бедренный компонент с покрытием двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром (ДУ ЛЦУ+Ag). Выбор обоснован доказанной бактерицидной активностью в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, способностью предотвращать формирование микробных биопленок, высокой механической устойчивостью, отсутствием цитотоксического эффекта [12].

Перед вторым этапом ревизии маркеры воспаления в анализах крови не выявлены, в пунктате левого тазобедренного сустава цитоз – 320 клеток в 1 мкл, пунктаты стерильные.

В августе 2020 г. выполнено ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава, дефект вертлужной впадины замещен индивидуальным 3D компонентом с цементированием в него системы с двойной мобильностью (Smith & Nephew POLARCUP Shell Cemented 47 mm) на костном цементе (DePuy CMW 3–20 гр с гентамицином) с добавлением ванкомицина 1,0 г. С использованием костного цемента (DePuy CMW 3–40 г с гентамицином) техникой «цемент-на-цемент» имплантирован бедренный компонент (Zimmer CPT Cemented stem) с покрытием ДУ ЛЦУ+Ag, установлена головка (Zimmer Zimtron Femoral Head Medium 28 mm) (рис. 7).

Спустя 12 мес. рентгенологических признаков нестабильности или миграции компонентов эндопротеза не выявлено. Послеоперационный рубец – без признаков воспаления. Объем движений в левом тазобедренном суставе на момент написания статьи: сгибание до 100°, разгибание до 10°, отведение до 30°, приведение до 15°, ротация внутренняя 20°, наружная 30°. Оценки по шкале Harris Hip Score – 93 балла; шкале EQ-5D-5L – 1,000; EQ VAS = 95%; ВАШ – 1 балл. Локального либо системного токсического действия серебра не выявлено. Опорная нагрузка на левую нижнюю конечность – в полном объеме, длина нижних конечностей одинаковая. Пациентка вернулась к труду.



Рисунок 7. Контрольные рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. после имплантации постоянного эндопротеза (прямая проекция)

Figure 7. Control radiographs of the left hip joint of patient T. after implantation of a permanent endoprosthesis (direct projection)

Обсуждение

По данным исследования Калифорнийского университета США (2002–2008 гг.), частота инфекционных осложнений после артропластики крупных суставов у ВИЧ-инфицированных составляет 0,6% и вдвое превышает показатель ВИЧ-негативных пациентов [13].

Краткосрочные наблюдения N. Lubega не обнаружили особенностей в послеоперационном периоде у 14 пациентов с положительным ВИЧ-статусом, перенесших 18 тотальных артропластик [14].

По данным других исследователей, в период 2011–2015 гг. развитие осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава происходило примерно с одинаковой частотой как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных пациентов [15].

Н. С. Федорова доказала, что при зубопротезировании бюгельными протезами из кобальтохромового сплава, покрытого ДУ ЛЦУ+AgSp1, улучшается их биосовместимость, в 1,48 раза повышается твердость поверхностных слоев металлического каркаса, отмечается выраженная коррозионная устойчивость [16]. Д. А. Маллин при изучении длительно (4–7 лет) находящихся в человеческом организме ультратонких полимерных пластин, покрытых ДУ ЛЦУ Sp1 и использовавшихся в отоларингологической практике, показал бактерицидную роль углеродного покрытия полимерных имплантатов, применяемых в тимпанопластике [17]. В работах В. В. Трубина изучалась

реакция мягких тканей крыс на введение имплантатов из различных металлов без покрытия и покрытых линейно-цепочечным углеродом. Было отмечено, что карбиносодержащее покрытие улучшает биосовместимость имплантатов из различных материалов [18]. В. Г. Бабаев и соавт. сообщают, что благодаря своим структурным и биологическим свойствам ДУ ЛЦУ обладают высокой адгезией к подложке, прочностью, упругостью и хорошей биосовместимостью. ДУ ЛЦУ легко подвергаются легированию различными химическими элементами, позволяя придавать поверхностям дополнительные физико-химические свойства [19].

В клиническом исследовании Д. В. Тапальского и соавт. *in vitro* выявлен выраженный поверхностный бактерицидный эффект покрытий ДУ ЛЦУ+Ag в отношении микроорганизмов нескольких таксономических групп, не зависящий от их устойчивости к антибактериальным препаратам. Установлена способность покрытия к полному предотвращению формирования микробных биопленок антибиотикорезистентными клиническими изолятами *S. aureus* и *P. aeruginosa*; механическая устойчивость серебро-содержащего покрытия с сохранением уровня поверхностной бактерицидной активности даже после продолжительной абразивной обработки. Покрытия на основе ДУ ЛЦУ не вызывали цитотоксических эффектов [20].

Однако описания опыта использования индивидуального бедренного компонента с «антибиопленочным» покрытием в качестве постоянной конструкции, тем более у ВИЧ-положительного пациента с высоким риском периоперационных инфекционных осложнений, в научной литературе нами не найдено.

Н. С. Николаев и соавт. в исследовании *in vivo* показали статистически достоверно лучшие результаты лечения перипротезной инфекции при использовании спейсеров с имплантатами, покрытыми ДУ ЛЦУ+Ag, в сравнении с традиционной методикой лечения [14], что позволило нам успешно применить данную методику с установкой постоянного компонента в отношении пациентки из группы повышенного инфекционного риска.

Заключение

Применение индивидуального 3D вертлужного компонента в комбинации с двойной мобильностью и использование бедренного компонента с покрытием двумерно-упорядоченного линейно-цепочечным углеродом с фиксацией костным цементом с добавлением антибиотика позволило купировать инфекционный процесс, улучшить функцию конечности и повысить качество жизни у ВИЧ-положительной пациентки.

Литература/References

1. Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., Рукин Я.А. и др. Применение индивидуальных вертлужных компонентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(4):114–121. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121>
2. Kavalersky GM, Murylev VYu, Rukin YaA, et al. Customized acetabular components in revision hip arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(4):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121>
3. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., и др. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2013;(3):167–190. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--3-167-190>
4. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, et al. Data of hip arthroplasty registry of Vreden Institute for the period 2007–2012 years. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013;(3):167–190. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--3-167-190>
5. Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Преображенская Е.В. и др. Применение индивидуальных вертлужных компонентов в эндопротезировании тазобедренного сустава при посттравматическом коксартрозе. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):207–213. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213>
6. Nikolaev NS, Malyuchenko LI, Preobrazhenskaya EV, et al. Use of customized acetabular components for hip joint arthroplasty in posttraumatic coxarthrosis. *The genius of orthopedics*. 2019;25(2):207–213. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213>
7. Badarudeen S, Shu AC, Ong KL, et al. Complications after revision total hip arthroplasty in the medicare population. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1954–1958. PMID: 28236550. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.01.037>
8. Коваленко А.Н., Джавадов А.А., Шубняков И.И. и др. Среднесрочные результаты использования индивидуальных конструкций при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(3):37–46. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-37-46>
9. Kovalenko AN, Dzhavadov AA, Shubnyakov II, et al. Med-term outcomes of using custom-made implants for revision hip arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(3):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-37-46>
10. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н. и др. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(2):5–13. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13>
11. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, et al. The structure of early revisions after hip replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13>
12. Slullitel PA, Oñativia JI, Buttaro MA, et al. State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute peri-prosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2018;3(7):434–441. PMID: 30233819. PMCID: PMC6129958. <http://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170032>
13. Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н. и др. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):98–108. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108>
14. Nikolaev NS, Lyubimova LV, Pchelova NN, et al. Treatment of Periprosthetic Infection with Silver-Doped Implants Based on Two-Dimensional Ordered Linear Chain Carbon. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(4):98–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108>
15. Brennan SA, Fhoghlu CNi, Devitt BM, et al. Silver nanoparticles and their orthopaedic applications. *Bone Joint J*. 2015;97–B(5):582–589. PMID: 25922449. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B5.33336>
16. Тряпичников А.С., Ермаков А.М., Ключин Н.М. и др. Результаты лечения перипротезной инфекции крупных суставов у ВИЧ-позитивных больных. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):117–125. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-117-125>
17. Tryapichnikov AS, Ermakov AM, Klyushin NM, et al. Treatment outcomes of periprosthetic joint infection in HIV-positive patients. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(4):117–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-117-125>
18. Parvizi J, Sullivan TA, Pagnano MW, et al. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients: an alarming rate of early failure. *J Arthroplasty*. 2003;18(3):259–264. PMID: 12728415. <https://doi.org/10.1054/arth.2003.50094>
19. Николаев Н.С., Кочаков В.Д., Новиков Н.Д. *Способ нанесения покрытия на устройства и инструменты для остеосинтеза, ортопедические имплантаты из металла*. Патент РФ на изобретение № 2697855 от 21 августа 2019.
20. Nikolaev NS, Kochakov VD, Novikov ND. *Method of coating application on devices and instruments for osteosynthesis, orthopedic implants from metal*. Russian patent no. 2697855. August 21, 2019. (In Russ.).
21. Lin CA, Kuo AC, Takemoto S. Comorbidities and Perioperative Complications in HIV-Positive Patients Undergoing Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(11):1028–1036. PMID: 23780541. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00269>
22. Lubega N, Mkandawire NC, Sibande GC, et al. Joint replacement in Malawi. *J Bone Joint Surg*. 2009;91–B(3):341–343. PMID: 19258609. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B3.21706>
23. Шильников В.А., Байбородов А.Б., Денисов А.О. и др. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4).
24. Shil'nikov VA, Bayborodov AB, Denisov AO, et al. Results of hip arthroplasty in patients with HIV infection. *Modern problems of science and education*. 2018;(4). (In Russ.).
25. Федорова Н.С., Новиков Н.Д., Карпунина А.В. Применение наноструктурированного углерода в дентальной имплантации. Инновационные технологии как фактор обеспечения конкурентоспособности регионов. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции*. Чебоксары; 2009:173–176.
26. Fedorova NS, Novikov ND, Karpunina AV. Application of nanostructured carbon in dental implantation. Innovative technologies as a factor in ensuring the competitiveness of regions. *All-Russian scientific-practical conference proceedings*. Cheboksary; 2009:173–176. (In Russ.).
27. Маллин Д.А. *Использование имплантатов с линейно-цепочечным углеродным покрытием в тимпанопластике*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007:27.
28. Mallin DA. *Use of implants with linear chain carbon coating in tympanoplasty*. Cand. Sci. (Med.) thesis abstract. Moscow; 2007:27. (In Russ.).
29. Трубин В.В., Кочаков В.Д., Новиков Н.Д. Имплантаты с покрытием из линейно-цепочечного углерода

в челюстно-лицевой хирургии. *Современные достижения бионаноскопии: Вторая международная конференция. Сборник тезисов*. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова; 2008:42–43.

Trubin VV, Kochakov VD, Novikov ND. Linear chain carbon coated implants in maxillofacial surgery. *Modern advances in bionanoscropy: Second international conference. Proceedings*. Moscow: Lomonosov MSU; 2008:42–43. (In Russ.).

19. Бабаев В.Г., Новиков Н.Д., Гусева М.Б. и др. Пленки линейно-цепочечного углерода – упорядоченные ансамбли квантовых нитей – материал для наноэлектроники. *Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век*. 2010;2(1):53–68.

Babaev VG, Novikov ND, Guseva MB, et al. Linear-chain carbon films – ordering ensemble of quantum wire – material for nanoelectronic. *Journal Nanotechnology: development and applications – XXI Century*. 2010;2(1):53–68. (In Russ.).

20. Тапальский Д.В., Николаев Н.С., Овсянкин А.В. и др. Покрyтия на основе двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углерода для защиты титановых имплантатов от микробной колонизации. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(2):111–120. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-111-120>

Tapalski DV, Nikolaev NS, Ovsyankin AV, et al. Coatings based on two-dimensionally ordered linear chain carbon for protection of titanium implants from microbial colonization. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(2):111–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-111-120>

Сведения об авторах

Николаев Николай Станиславович, д. м. н., профессор, главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

Малюченко Леонид Игоревич, врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4199-7954>

Карпукhin Алексей Сергеевич, заведующий травматолого-ортопедическим отделением, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2882-9748>

Яковлев Вадим Валерьевич, заведующий травматолого-ортопедическим отделением, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3467-1959>

Максимов Александр Леонидович, врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7501-9879>

Григорьева Елена Валерьевна, врач анестезиолог-реаниматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7792-5912>

Никита Игоревич Рожков, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-1848-9839>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Nikolay S. Nikolaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Head of Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

Leonid I. Malyuchenko, Traumatologist-orthopedist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4199-7954>

Aleksey S. Karpukhin, Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2882-9748>

Vadim V. Yakovlev, Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3467-1959>

Alexander L. Maksimov, Traumatologist-orthopedist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7501-9879>

Elena V. Grigor'eva, Anesthesiologist-resuscitator, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7792-5912>

Nikita I. Rozhkov, Postgraduate student, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-1848-9839>

Conflict of interest: none declared.



The use of an antibacterial implant in the treatment of periprosthetic infection in an HIV-positive patient

© Nikolay S. Nikolaev^{1,2}, Leonid I. Malyuchenko^{1*}, Aleksey S. Karpukhin¹, Vadim V. Yakovlev¹, Alexander L. Maksimov¹, Elena V. Grigor'eva¹, Nikita I. Rozhkov³

¹ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

² Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

³ National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

* Leonid I. Malyuchenko, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, F. Gladkova str., 33, Cheboksary, 428020, leonidmalyuchenko@icloud.com

Received: February 1, 2022. Received in revised form: February 22, 2022. Accepted: March 15, 2022.

Abstract

Background: The frequency of occurrence of infectious complications after hip arthroplasty in HIV-infected patients is extremely high. Revision arthroplasty for periprosthetic infection is the leader (64%) among the causes of early revision interventions. The search for ways to increase the efficiency of the sanitizing stage of treatment due to antibacterial coatings of the endoprosthesis components continues.

Objective: Demonstration of a clinical case of treatment of periprosthetic infection in an HIV-positive patient using a spacer and a femoral component of a hip joint endoprosthesis coated with linear Sp1 carbon chains and silver. 123 months after hip arthroplasty for stage 3 dysplastic coxarthrosis in HIV-positive patient of 42 years old developed an instability of the acetabular component with the growth of *Staphylococcus aureus* in punctates. A revision was performed with the removal of the endoprosthesis and the installation of an articulating spacer with the addition of antibiotics. 12 weeks later, a recurrence of periprosthetic infection occurred, and *Enterococcus faecalis* was detected in punctates. During re-endoprosthesis, there was an installation of an articulating spacer covered with a two-dimensionally ordered linear-chain carbon doped with silver, based on the Zimmer CPT femoral component and bone cement with antibiotics addition. After 3 months, the second stage of revision arthroplasty was performed with implantation of an individual acetabular component and a femoral component coated with two-dimensionally ordered linear-chain carbon doped with silver.

Conclusion: 4 months after the operation the patient returned to work, 12 months later the functional results were satisfactory. The use of components coated with two-dimensionally ordered linear-chain carbon doped with silver in an HIV-positive patient with recurrent periprosthetic infection made it possible to stop the infectious process, improve limb function and the quality of life.

Keywords: periprosthetic infection, revision arthroplasty, antibacterial coating, articulating spacer, antibiotic resistance, HIV infection

Cite this article as: Nikolaev N.S., Malyuchenko L.I., Karpukhin A.S., Yakovlev V.V., Maksimov A.L., Grigor'eva E.V., Rozhkov N.I. The use of an antibacterial implant in the treatment of periprosthetic infection in an HIV-positive patient. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):59–66. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-59-66>

Использование имплантата с антибактериальным покрытием в лечении перипротезной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента

© Н.С. Николаев^{1,2}, Л.И. Малюченко^{1*}, А.С. Карпукхин¹, В.В. Яковлев¹, А.Л. Максимов¹, Е.В. Григорьева¹, Н.И. Рожков³

¹ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия

² Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. И.Л. Илизарова, Курган, Россия

* Л.И. Малюченко, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования 428020, Чебоксары, ул. Ф. Gladkova, 33, leonidmalyuchenko@icloud.com

Поступила в редакцию 1 февраля 2022 г. Исправлена 22 февраля 2022 г. Принята к печати 15 марта 2022 г.

Резюме

Актуальность: Частота инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных больных в два раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Ревизионное эндопротезирование по поводу перипротезной инфекции лидирует (64%) среди причин ранних ревизионных вмешательств. Продолжается поиск путей повышения эффективности санитизирующего этапа лечения, в том числе за счет антибактериальных покрытий компонентов эндопротеза.

Цель работы: Продемонстрировать случай лечения перипротезной инфекции у ВИЧ-положительного пациента с использованием спейсера и бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, покрытого линейными Sp1-углеродными цепями



и серебром. Через 123 мес. после эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу диспластического коксартроза 3 ст. у ВИЧ-инфицированной пациентки, 42 лет, развилась нестабильность вертлужного компонента с ростом *Staphylococcus aureus* в пунктатах. Выполнена ревизия с удалением эндопротеза и установкой артикулирующего спейсера с добавлением антибиотиков. Через 12 нед. произошел рецидив перипротезной инфекции, в пунктатах выявлен *Enterococcus faecalis*. В ходе ревизионного протезирования установлен артикулирующий спейсер, покрытый двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированный серебром, на основе бедренного компонента Zimmer СРТ и костного цемента с добавлением антибиотиков. Спустя 3 мес. выполнен второй этап ревизионного эндопротезирования с имплантацией индивидуального вертлужного и бедренного компонентов, покрытых двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром.

Заключение: Через 4 мес. после операции больная вернулась к труду, через 12 мес. отмечены удовлетворительные функциональные результаты. Использование компонентов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, у ВИЧ-позитивной пациентки с рецидивами перипротезной инфекции позволило купировать инфекционный процесс, улучшить функцию конечности и повысить качество жизни.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, ревизионное эндопротезирование, антибактериальное покрытие, артикулирующий спейсер, антибиотикорезистентность, ВИЧ-инфекция

Цитировать: Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Карпухин А.С., Яковлев В.В., Максимов А.Л., Григорьева Е.В., Рожков Н.И. Использование имплантата с антибактериальным покрытием в лечении перипротезной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):59–66. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-59-66>

Introduction

Surgical treatment of the hip joint pathology in the scope of its arthroplasty is becoming an ordinary method due to the demand for this type of medical care in the conditions of the incidence of coxarthrosis increase, the good results of the operation and the rich accumulated experience of such interventions. At the same time an increase in the number of hip arthroplasties inevitably entails an increase in repeated revision surgeries caused by various complications: their share ranges from 13 to 18% of the number of primary arthroplasties [1–3]. In patients, who have undergone revision surgeries, infectious and mechanical complications (dislocations, periprosthetic fractures) occur up to 15 times more often [4–5].

According to the endoprosthesis registry of the Federal State Budgetary Institution “Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden” of the Ministry of Health of Russia, deep infection is the main reason for revision interventions in the first 5 years after primary endoprosthesis (64%) [6, 7].

In recent years, the use of spacers coated with linear Sp1-carbon chains and silver, which have a pronounced ability to prevent the formation of microbial biofilm, in the treatment of the hip joint periprosthetic infection has increased [8]. The antibacterial properties of silver make it the most used metal in biomedicine due to its wide spectrum of antimicrobial activity and lower bacterial resistance than traditional antibacterial medications [9].

Repeated surgical intervention in the conditions of periprosthetic infection is complicated by the bone defects and muscle deficiency that occurred due to the limited range of motion in the joint due to pain. Various methods of revision hip joint arthroplasty effectively eliminate pain, restore motion range of the joint to a certain extent, generally improving life quality of patients and their satisfaction with the treatment. However, a favorable prognosis is complicated by previous surgical interventions. Following surgeries contribute to the occurrence and progression of the focus of infection, as well as various types of dislocation in the joint. The results of repeated

operations in such cases are less predictable in terms of a full recovery of motor functions.

An even more difficult task for a traumatologist-orthopedist is primary and repeated hip arthroplasty in patients with chronic infections, especially in conditions of secondary immunodeficiency, which happens, in particular, in patients with HIV infection.

As of December 31, 2020, almost 1.5 million cases of immunologically verified diagnosis “HIV infection” were registered in Russian Federation, as well as 1.1 million of people living with HIV. Modern diagnostics and antiretroviral therapy, prescribed in the early stages of the disease, lead to an increase in the number of patients with HIV in the age group of 50 years and older. This category of patients often needs a large joint replacement and has the highest risk of developing postoperative infectious complications.

Data on the incidence of periprosthetic infection (and its relapses) after arthroplasty in HIV-positive patients vary greatly: from 15.3% according to some authors [10] to 21% according to others [11].

The insufficient number of clinical observations, the lack of a clear picture and an unambiguous opinion about the results and complications after the large joints arthroplasty in HIV-infected patients should be noted.

Objective

Demonstration of a case of a periprosthetic infection treatment in an HIV-positive patient using a spacer and a femoral component of a hip endoprosthesis coated with linear Sp1-carbon chains and silver.

Clinical case

A clinical case of periprosthetic infection treatment in an HIV-positive patient is described. The study was carried out in accordance with the ethical standards stated in the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” (2013), Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly

Work in Medical Journals prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (section II E “Protection of Research Participants”). The patient gave written informed consent to the use of an implant coated with silver-doped two-dimensionally ordered linear chain carbon and publication of a clinical observation.

Patient T., 42 years old, since 1994 complained about the pain and limited movement of the left hip joint, use of a cane when walking, and difficulties in self-care. In June 2009, the patient was admitted to the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty where she was diagnosed with left-sided dysplastic coxarthrosis of stage 3 with severe pain syndrome (figure 1), which was surgically treated with cementless left hip arthroplasty with a Zimmer endoprosthesis (acetabular component Trilogy 48 with additional fixation with a 20 mm screw, Cross linked Standard liner, Alloclassic SLO 1 femoral component, Versys 28/+7 head). The postoperative period and rehabilitation were uneventful, the patient returned to work. The control radiograph is shown in figure 2.

123 months after the primary operation (September 2019), the patient’s condition deteriorated, her support ability decreased, she had to use crutches when walking, persistent functional limitations appeared in the left hip joint. The radiograph revealed instability of the acetabular component with upward and medial migration (figure 3), confirmed by multislice computed tomography (MSCT) (figure 4).

Punctures of the left hip joint were performed three times with ultrasound navigation. All samples showed high levels of cytosis (22500–25450 cells per 1 μ l), neutrophilia (97%), lymphocytosis (1%), and monocytosis (2%). According to the 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection, the rate of cytosis with the presence of a hip joint endoprosthesis is

up to 3,000 cells per 1 μ l. Microscopy revealed cocci; microbiological examination revealed the growth of *Staphylococcus aureus* in all punctates. A nasal swab analyses revealed growth of *Staphylococcus epidermidis* Methicillin-Resistant *Staphylococcus Epidermidis* (MRSE). The complete blood count showed an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) (40 mm/h), an increase in presepsin (448 pg/ml). Functional impairments according to the Harris Hip Score equaled 26 points; to the EQ-5D-5L scale – 0.155; to the questionnaire EQ VAS – 30%; visual analog scale of pain (VAS) – 9 points. Septic instability of the acetabular component of the left hip joint endoprosthesis was diagnosed against the background of chronic viral hepatitis C; HIV infection stage 4B, in remission, against the background of antiretroviral therapy. The indications for two-stage revision arthroplasty of the left hip joint were determined.

At the first stage of the revision, the instability of acetabular component was intraoperatively confirmed, as well as the presence of the central defect of the acetabulum of irregular shape measuring 6×2 cm, and a defect of the posterior-superior wall of the acetabulum type II B–C (according to Paprosky). The femoral component was found to be stable. A cement articulating spacer with an outer diameter of 46 mm and an inner diameter of 32 mm was installed with addition of 4 g of vancomycin per 60 g of cement. The installation of the resterilized Zimmer CPT 1 femoral component, a Zimtron 32/S head (figure 5) was also performed.

The removed endoprosthesis components were processed in a BRANSON 8510 ultrasound machine (USA) for 5 minutes at a frequency of 40 ± 2 kHz and a power of 0.22 ± 0.04 W/cm² with the following microbiological examination of the obtained swabs, which showed the increase of *Staphylococcus aureus*. The postoperative



Figure 1. Preoperative plain radiograph of the left hip joint of patient T.

Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки Т. до операции

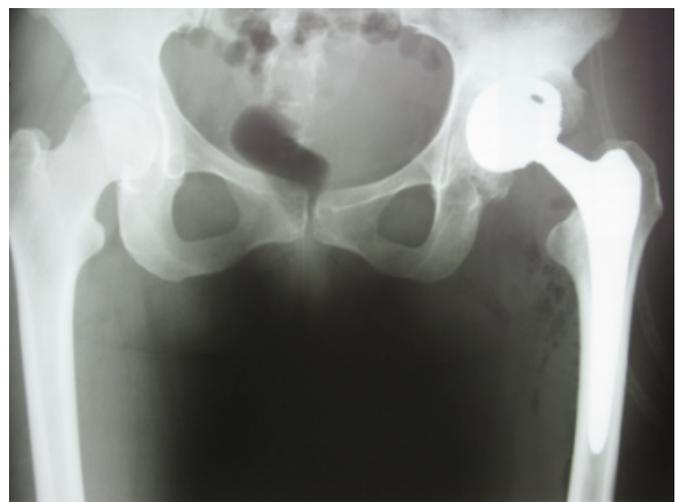


Figure 2. Postoperative plain radiograph of the left hip joint of patient T.

Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки Т. после операции

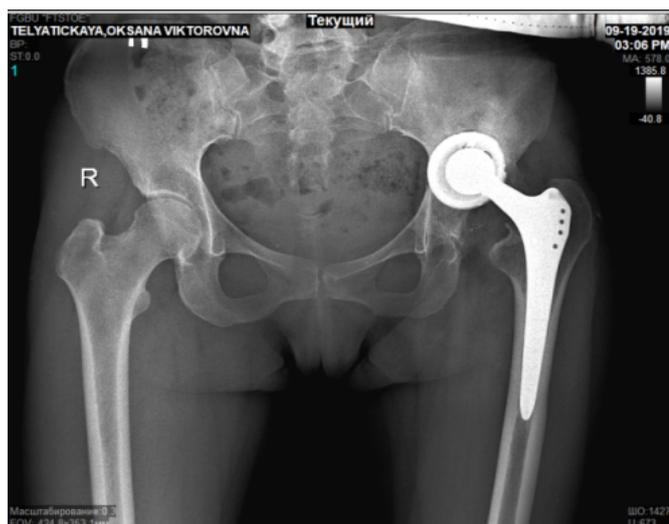


Figure 3. Plain radiograph of the pelvic bones of patient T. 123 months after primary arthroplasty

Рисунок 3. Обзорная рентгенограмма костей таза пациентки Т. через 123 мес. после первичного эндопротезирования

period was uneventful, the patient was discharged with the prescription of pathogen-specific antibacterial therapy.

12 weeks after discharge, the patient complained again about the body temperature increase to febrile values, as well as about the pronounced pain syndrome in the left hip joint. Laboratory and instrumental studies showed an increase in ESR (69 mm/h), an increase in D-dimer (650 ng/ml) and C-reactive protein (CRP) (6.5 mg/l). According to the Harris Hip Score the condition equaled 64 points; to the EQ-5D-5L scale – 0.661; EQ

VAS – 60%; VAS – 5 points. In the left hip joint punctate – cytosis (3.5 thousand cells per 1 μ l), neutrophilia (95%), lymphocytosis (5%), microscopy revealed cocci. Microbiological examination of the punctate revealed the increase of *Enterococcus faecalis*. It was decided to repeat the revision surgery (performed in April 2020). The spacer removal and debridement were performed, an articulating spacer (similar to the one installed at the first stage of the revision) and a resterilized Zimmer CPT 1 femoral component coated with silver-doped two-dimensionally ordered linear chain carbon, a Zimtron 32/L head (figure 6) were installed.

The postoperative period was uneventful, the patient was discharged with the prescription of pathogen-specific antibacterial therapy.

With this type of acetabular defect (II B–C according to Paprosky), the use of mass-produced endoprosthesis components would not allow restoring the biomechanics and anatomy of the hip joint, and therefore the decision was made to manufacture an individual acetabular component. Considering the patient’s history and the number of previous surgical interventions, in order to prevent dislocation of the endoprosthesis head, a combination of an acetabular component with dual mobility and an individual acetabular component was used. To prevent periprosthetic infection, a femoral component coated with silver-doped two-dimensionally ordered linear chain carbon (TDOLCC+Ag) was used. The choice is justified by the proven bacterial activity against antibiotic-resistant strains of microorganisms,



a

Figure 4. MSCT of the left hip joint with the 3D reconstruction in patient T. 123 months after surgical treatment: a – frontal projection, b – sagittal projection

Рисунок 4. МСКТ левого тазобедренного сустава с построением 3D реконструкции у пациентки Т. через 123 мес. после оперативного лечения:

a – фронтальная проекция, b – сагиттальная проекция



b



Figure 5. Plain radiograph of the pelvic bones of patient T. after the installation of an articulating spacer at the first stage of revision arthroplasty

Рисунок 5. Обзорная рентгенограмма костей таза пациентки Т. после установки артикулирующего спейсера на первом этапе ревизионного эндопротезирования

the ability to prevent the microbial biofilms formation, high mechanical resistance, and the absence of a cytotoxic effect [12].

Before the second stage of the revision, inflammation markers were not detected in blood tests, in the left hip joint punctate, cytositis was 320 cells per 1 μ l, the punctures were sterile. In August 2020, revision arthroplasty of the left hip joint was performed, the acetabular defect was replaced with an individual 3D component with cementation of a dual mobility system (Smith & Nephew POLARCUP Shell Cemented 47 mm) with bone cement (DePuy CMW 3–20 g with gentamicin) with the addition of vancomycin 1.0 g. Using bone cement (DePuy CMW 3–40 g with gentamicin) and the cement-in-cement technique, a femoral component (Zimmer CPT Cemented stem) was implanted with a TDOLCC+Ag coating, a head (Zimmer Zimtron Femoral Head Medium 28 mm) was installed (figure 7).

After 12 months radiographic features of instability or endoprosthesis components migration were not revealed. Postoperative scar was with no signs of inflammation. Range of motion in the left hip joint at the time of conducting this research: flexion up to 100°, extension up to 10°, abduction up to 30°, adduction up to 15°, internal rotation 20°, external rotation 30°. According to the Harris Hip Score the condition equaled 93 points; to the EQ-5D-5L scale – 1,000; to EQ VAS – 95%; to VAS – 1. Local or systematic toxic effects of silver were not detected. The pressure on the left lower limb is full, the lower limbs are of the same length. The patient returned to work.

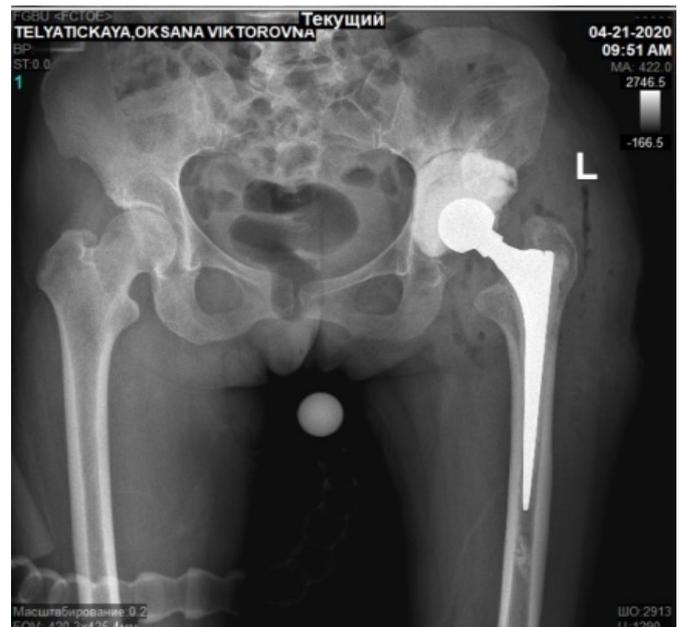


Figure 6. Control radiographs of the left hip joint of the patient T. after the installation of the respacer (direct projection)

Рисунок 6. Контрольные рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. после установки респейсера (прямая проекция)

Discussion

According to a study by the University of California, USA (2002–2008), the incidence of infectious complications after arthroplasty of large joints in HIV-infected patients is 0.6%, which is twice as high as in HIV-negative



Figure 7. Control radiographs of the left hip joint of patient T. after implantation of a permanent endoprosthesis (direct projection)

Рисунок 7. Контрольные рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. после имплантации постоянного эндопротеза (прямая проекция)

patients [13]. Short-term observations of N. Lubega, et al. did not reveal any specific features in the postoperative period in 14 HIV-positive patients who underwent 18 total arthroplasties [14]. According to other researchers, in the period 2011–2015 the development of complications after hip arthroplasty occurred with approximately similar frequency in both HIV-positive and HIV-negative patients [15].

N.S. Fedorova, et al. proved that during dental prosthetics with clasp prosthesis made of cobalt-chromium alloy coated with TDOLCC+AgSp1, their biocompatibility improves, the hardness of the surface layers of the metal frame is 1.48 times higher and pronounced corrosion resistance is noted [16]. D.A. Mallin, when studying long-term present (4–7 years) ultrathin polymer plates coated with TDOLCC Sp1 and used in otolaryngological practice, showed the bactericidal role of the polymer implants carbon coating used in tympanoplasty [17]. V.V. Trubin in his works studied the reaction of soft tissues of rats to the installation of implants made of various metals without coating and coated with linear chain carbon. It has been noted that a carbene-containing coating improves the biocompatibility of implants made of various materials [18]. V.G. Babaev et al. report that, due to their structural and biological properties, TDOLCCs have high adhesion to the substrate, strength, elasticity, and good biocompatibility. TDOLCC is easily subjected to doping with various chemical elements, allowing one to impart additional physical and chemical properties to different surfaces [19].

In a clinical study by D.V. Tapalsky et al. *in vitro*, a pronounced surface bactericidal effect of TDOLCC+Ag coatings on microorganisms of several taxonomic groups, independent of their resistance to antibacterial drugs, was revealed. The ability of the coating to completely prevent the microbial biofilms formation by antibiotic-resistant clinical isolates of *S. aureus* and *P. aeruginosa* has been established. Mechanical stability of the silver-containing coating while maintaining the level of surface bactericidal activity even after prolonged abrasive treatment has also been revealed. Coatings based on TDOLCC did not cause any cytotoxic effects [20].

However, the experience of using an individual femoral component with an “anti-biofilm” coating as a permanent construction, especially in an HIV-positive patient with a high risk of perioperative infectious complications, was not found in the scientific literature.

N.S. Nikolaev et al. in an *in vivo* study showed statistically significantly better results in the treatment of periprosthetic infection when using spacers with implants coated with TDOLCC+Ag in comparison with the traditional method of treatment [14], which allowed us to successfully apply this method with the installation of a permanent component in relation to a patient from the increased infectious risk group.

Conclusion

The use of an individual 3D acetabular component in combination with dual mobility and the use of a femoral component coated with two-dimensionally ordered linear chain carbon with bone cement fixation with the addition of an antibiotic made it possible to stop the infectious process, improve limb function and improve the quality of life in an HIV-positive patient.

References/Литература

1. Kavalersky GM, Murylev VYu, Rukin YaA, et al. Customized acetabular components in revision hip arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(4):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121>
- Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., Рукин Я.А. и др. Применение индивидуальных вертлужных компонентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(4):114–121. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121>
2. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, et al. Data of hip arthroplasty registry of Vreden Institute for the period 2007–2012 years. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013;(3):167–190. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--3-167-190>
- Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., и др. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2013;(3):167–190. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--3-167-190>
3. Nikolaev NS, Malyuchenko LI, Preobrazhenskaya EV, et al. Use of customized acetabular components for hip joint arthroplasty in posttraumatic coxarthrosis. *The genius of orthopedics*. 2019;25(2):207–213. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213>
- Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Преображенская Е.В. и др. Применение индивидуальных вертлужных компонентов в эндопротезировании тазобедренного сустава при посттравматическом коксартрозе. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):207–213. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213>
4. Badarudeen S, Shu AC, Ong KL, et al. Complications after revision total hip arthroplasty in the medicare population. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1954–1958. PMID: 28236550. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.01.037>
5. Kovalenko AN, Dzhavadov AA, Shubnyakov II, et al. Med-term outcomes of using custom-made implants for revision hip arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(3):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-37-46>
- Коваленко А.Н., Джавадов А.А., Шубняков И.И. и др. Среднесрочные результаты использования индивидуальных конструкций при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(3):37–46. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-37-46>
6. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, et al. The structure of early revisions after hip replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13>
- Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н. и др. Структура ранних ревизий эндопротезирования

тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(2):5–13. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13>

7. Slullitel PA, Oñativia JI, Buttaro MA, et al. State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute peri-prosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2018;3(7):434–441. PMID: 30233819. PMCID: PMC6129958. <http://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170032>

8. Nikolaev NS, Lyubimova LV, Pchelova NN, et al. Treatment of Periprosthetic Infection with Silver-Doped Implants Based on Two-Dimensional Ordered Linear Chain Carbon. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(4):98–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108>

Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н. и др. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):98–108. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108>

9. Brennan SA, Fhoghlú CNí, Devitt BM, et al. Silver nanoparticles and their orthopaedic applications. *Bone Joint J*. 2015;97–B(5):582–589. PMID: 25922449. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B5.33336>

10. Tryapichnikov AS, Ermakov AM, Klyushin NM, et al. Treatment outcomes of periprosthetic joint infection in HIV-positive patients. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(4):117–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-117-125>

Тряпичников А.С., Ермаков А.М., Ключин Н.М. и др. Результаты лечения перипротезной инфекции крупных суставов у ВИЧ-позитивных больных. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):117–125. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-117-125>

11. Parvizi J, Sullivan TA, Pagnano MW, et al. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients: an alarming rate of early failure. *J Arthroplasty*. 2003;18(3):259–264. PMID: 12728415. <https://doi.org/10.1054/arth.2003.50094>

12. Nikolaev NS, Kochakov VD, Novikov ND. *Method of coating application on devices and instruments for osteosynthesis, orthopedic implants from metal*. Russian patent no. 2697855. August 21, 2019. (In Russ.).

Николаев Н.С., Кочаков В.Д., Новиков Н.Д. *Способ нанесения покрытия на устройства и инструменты для остеосинтеза, ортопедические имплантаты из металла*. Патент РФ на изобретение № 2697855 от 21 августа 2019.

13. Lin CA, Kuo AC, Takemoto S. Comorbidities and Perioperative Complications in HIV-Positive Patients Undergoing Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(11):1028–1036. PMID: 23780541. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00269>

14. Lubega N, Mkandawire NC, Sibande GC, et al. Joint replacement in Malawi. *J Bone Joint Surg*. 2009;91–B(3):341–343. PMID: 19258609. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B3.21706>

15. Shil'nikov VA, Bayborodov AB, Denisov AO, et al. Results of hip arthroplasty in patients with HIV infection. *Modern problems of science and education*. 2018;4. (In Russ.).

Шильников В.А., Байбородов А.Б., Денисов А.О. и др. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4.

16. Fedorova NS, Novikov ND, Karpunina AV. Application of nanostructured carbon in dental implantation. Innovative technologies as a factor in ensuring the competitiveness of regions. *All-Russian scientific-practical conference proceedings*. Cheboksary; 2009:173–176. (In Russ.).

Федорова Н.С., Новиков Н.Д., Карпунина А.В. Применение наноструктурированного углерода в дентальной имплантации. Инновационные технологии как фактор обеспечения конкурентоспособности регионов. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции*. Чебоксары; 2009:173–176.

17. Mallin DA. *Use of implants with linear chain carbon coating in tympanoplasty*. Cand. Sci. (Med.) thesis abstract. Moscow; 2007:27. (In Russ.).

Маллин Д.А. *Использование имплантатов с линейно-цепочечным углеродным покрытием в тимпанопластике*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007:27.

18. Trubin VV, Kochakov VD, Novikov ND. Linear chain carbon coated implants in maxillofacial surgery. *Modern advances in bionanoscipy: Second international conference. Proceedings*. Moscow: Lomonosov MSU; 2008:42–43. (In Russ.).

Трубин В.В., Кочаков В.Д., Новиков Н.Д. Имплантаты с покрытием из линейно-цепочечного углерода в челюстно-лицевой хирургии. *Современные достижения бионауки: Вторая международная конференция. Сборник тезисов*. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова; 2008:42–43.

19. Babaev VG, Novikov ND, Guseva MB, et al. Linear-chain carbon films – ordering ensemble of quantum wire – material for nanoelectronic. *Journal Nanotechnology: development and applications – XXI Century*. 2010;2(1):53–68. (In Russ.).

Бабаев В.Г., Новиков Н.Д., Гусева М.Б. и др. Пленки линейно-цепочечного углерода – упорядоченные ансамбли квантовых нитей – материал для наноэлектроники. *Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век*. 2010;2(1):53–68.

20. Tapalski DV, Nikolaev NS, Ovsyankin AV, et al. Coatings based on two-dimensionally ordered linear chain carbon for protection of titanium implants from microbial colonization. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(2):111–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-111-120>

Тапальский Д.В., Николаев Н.С., Овсянкин А.В. и др. Покрытия на основе двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углерода для защиты титановых имплантатов от микробной колонизации. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(2):111–120. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-111-120>

Author credentials

Nikolay S. Nikolaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Head of Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

Leonid I. Malyuchenko, Traumatologist-orthopedist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4199-7954>

Aleksey S. Karpukhin, Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2882-9748>

Vadim V. Yakovlev, Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3467-1959>

Alexander L. Maksimov, Traumatologist-orthopedist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7501-9879>

Elena V. Grigor'eva, Anesthesiologist-resuscitator, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, (Cheboksary, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7792-5912>

Nikita I. Rozhkov, Postgraduate student, National Pizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-1848-9839>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Николаев Николай Станиславович, д. м. н., профессор, главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

Малюченко Леонид Игоревич, врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4199-7954>

Карпухин Алексей Сергеевич, заведующий травматолого-ортопедическим отделением, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2882-9748>

Яковлев Вадим Валерьевич, заведующий травматолого-ортопедическим отделением, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3467-1959>

Максимов Александр Леонидович, врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7501-9879>

Григорьева Елена Валерьевна, врач анестезиолог-реаниматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7792-5912>

Рожков Никита Игоревич, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-1848-9839>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Применение клеток пуповинной крови и пуповины: достижения, проблемы и перспективы

© И.В. Гилевич^{1,2*}, И.С. Поляков^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.П. Сторожук^{2,3}, А.Г. Завгородняя²,
Е.А. Коломийцева¹, А.С. Сотниченко²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Родильный дом г. Краснодара, Краснодар, Россия

* И.В. Гилевич, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 25 февраля 2022 г. Исправлена 30 марта 2022 г. Принята к печати 31 марта 2022 г.

Резюме

В обзоре представлены биологические аспекты применения пуповинной крови, как ценного источника клеток. Описаны отличительные особенности гемопоэтических стволовых клеток, клеток иммунной системы, мезенхимальных стволовых клеток. Проведен анализ результатов клинических исследований и разработок терапевтических подходов с помощью клеток пуповинной крови и пуповины в лечении различных заболеваний.

В настоящее время основными клиническими направлениями исследований пуповинной крови являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, клеточная иммунотерапия опухолевых заболеваний, лечение неврологических заболеваний и регенеративная медицина.

Ключевые слова: пуповинная кровь, пуповина, гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, регенеративная медицина

Цитировать: Гилевич И.В., Поляков И.С., Порханов В.А., Сторожук А.П., Бодня В.Н., Завгородняя А.Г., Коломийцева Е.А., Сотниченко А.С. Применение клеток пуповинной крови и пуповины: достижения, проблемы и перспективы. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):67–76. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-67-76>

Application of cells of cord blood and umbilical cord: achievements, challenges and perspectives

© Irina V. Gilevich^{1,2*}, Igor S. Polyakov^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Alexander P. Storozhuk^{2,3},
Anna G. Zavgorodnyaya², Elena A. Kolomiytseva¹, Alexander S. Sotnichenko²

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Krasnodar Maternity Hospital, Krasnodar, Russian Federation

* Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, giliv@list.ru

Received: February 25, 2021. Received in revised form: March 30, 2022. Accepted: March 31, 2022.

Abstract

This review focuses on the biological aspects of the use of cord blood as a valuable source of cells. The distinctive features of hematopoietic stem cells, cells of the immune system, mesenchymal stem cells are described. The analysis of the results of clinical research and development of therapeutic approaches using cord blood cells and umbilical cord for the treatment of various diseases has been carried out.

Currently, the target area of cord blood research is hematopoietic stem cell transplantation, as well as cellular immunotherapy of tumor diseases, treatment of neurological diseases and regenerative medicine.

Keywords: cord blood, umbilical cord, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, regenerative medicine

Cite this article as: Gilevich I.V., Polyakov I.S., Porhanov V.A., Storozhuk A.P., Bodnya V.N., Zavgorodnyaya A.G., Kolomiytseva E.A., Sotnichenko A.S. Application of cells of cord blood and umbilical cord: achievements, challenges and perspectives. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):67–76. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-67-76>



Введение

Пуповинная кровь (ПК), ранее считавшаяся медицинскими отходами, в настоящее время признана ценным источником клеток для терапевтического использования [1]. Наиболее известным применением является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), которые обладают сходными свойствами со стволовыми клетками костного мозга (КМ). Сравнительно легкий способ сбора ПК и уникальные характеристики клеток раскрывают ее возможности для клеточной терапии. Особенности состава ПК являются «наивность» иммунных клеток, высокий процент содержания ГСК и клеток-предшественников, наличие негемопоэтических клеток [2, 3]. Известно, что ПК содержит мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), эпителиальные прогениторные клетки, CD34-негативные клетки с эмбрионально-подобными характеристиками (экспрессирующие OCT-4, Nanog, SSEA-3 и SSEA-4), способные дифференцироваться в производные всех 3-х зародышевых листков: мезо-, экто- и энтодермы, и нейрональные прогениторные клетки [1, 3, 4]. На сегодняшний день сбор единиц пуповинной крови осуществляется по всему миру (члены NETCORD охватывают все континенты), существует более 500 банков пуповинной крови [2].

История использования клеток пуповинной крови началась с конца 80-х гг. XX века. В 1988 г. в Париже профессор Элиан Глюкман выполнила первую успешную трансплантацию пуповинной крови между родственным донором и реципиентом – 6-летнему мальчику с анемией Фанкони [5]. Первая успешная трансплантация пуповинной крови между неродственным донором и реципиентом проведена в 1993 г. в рамках детской программы Университета Дьюка под руководством доктора Джоанн Курцберг. После этих знаменательных событий во всем мире пуповинная кровь активно используется для лечения многих заболеваний [6].

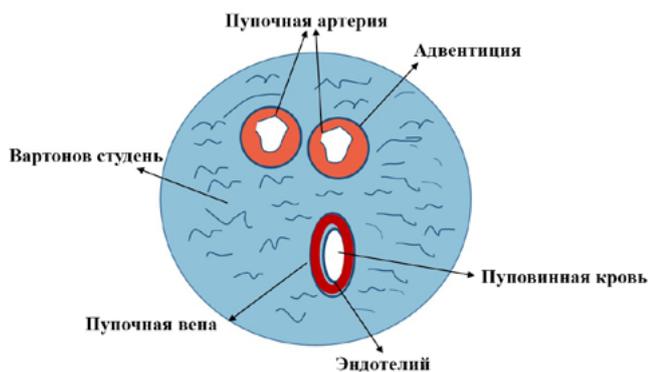


Рисунок 1. Строение пуповины
Figure 1. Umbilical cord structure

Строение

Пуповина (пупочный канатик) представляет собой образование, соединяющее эмбрион, а в дальнейшем плод с плацентой. На ранних стадиях развития эмбриона в пупочном канатике находятся две артерии, две вены и собственная капиллярная сеть, которые обеспечивают его питание. Затем остается одна вена, а капиллярная сеть утрачивается. В итоге пуповина зрелого плода содержит в себе три сосуда: две артерии и лишь одну вену, окруженных желеобразным веществом, называемым вартоновым студнем, покрытым простым эпителиальным слоем (рис. 1) [7]. По этим сосудам и течет пуповинная кровь. Вартоновый студень представляет собой слизистую соединительную ткань между амниотическим эпителием и пупочными сосудами внутри пуповины и обеспечивает гибкость пуповины, структурную поддержку сосудов, предотвращая их слипание [3, 7, 8].

Различные типы клеток могут быть выделены как из пуповинной крови, так и из самой пуповины. Каждый источник содержит свои уникальные типы стволовых клеток с различными характеристиками с точки зрения их относительной пластичности, пролиферативной способности, фенотипических особенностей и клеточных маркеров [3].

Гемопоэтические стволовые клетки

Гемопоэтические стволовые клетки развиваются во время эмбриогенеза и внутриутробной жизни в рамках сложного процесса, включающего множество анатомических участков и ниш (желточный мешок, область аорта-гонады-мезонефрос, плацента и печень плода), прежде чем они колонизируют костный мозг. ГСК ПК, как и все стволовые клетки, обладают мультипотентностью и самообновлением [3]. Мультипотентность означает способность дифференцироваться в функционально-специфические зрелые клетки крови. Самообновление подразумевает способность поддерживать собственную популяцию в результате асимметричного деления. По сравнению с клетками костного мозга, ГСК пуповинной крови являются менее зрелыми, имеют более длинные теломеры, обладают большей пролиферативной способностью, более низкой иммунологической реактивностью и меньшим риском развития реакции трансплантата против хозяина (РТПХ), чем ГСК, выделенные из костного мозга [4]. ГСК пуповинной крови человека морфологически представляет собой небольшую клетку с узким краем цитоплазмы, в которой митохондрии и эндоплазматический ретикулум слабо выражены. При культивировании *in vitro* они образуют более крупные колонии, стимулируются другими факторами роста и способны к интенсивному размножению и самообновлению, по сравнению с ГСК из других источников [9]. Характерной фенотипической

особенностью гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток является наличие антигена CD34. Частота CD34+ клеток в КМ взрослого человека оценивается приблизительно в 1–3% среди всех ядерных клеток. Содержание CD34+ клеток в ПК — около 1% [10].

Иммунокомпетентные клетки

Состав и свойства иммунных клеток ПК отличаются от периферической крови или костного мозга. Функциональные и физиологические параметры лимфоцитов в ПК можно сравнить с теми же клетками периферической крови взрослых [11]. Абсолютное количество Т-, В-клеток и натуральных киллеров (NK) на единицу объема и доля NK- и В-клеток выше в ПК, чем в периферической крови [11]. В среднем относительное содержание Т-клеток, NK-клеток и В-клеток составляет 61, 23 и 16% в ПК соответственно, тогда как в периферической крови их содержание соответствует 75, 13 и 12%. В ПК выделяют две популяции лимфоцитов (CD45dim и CD45bright), тогда как в периферической крови все лимфоциты представляют собой популяцию CD45bright [11]. Популяция CD45dim-лимфоцитов в ПК содержит более высокие фракции В- и NK-клеток, чем популяция CD45bright-лимфоциты. Содержание NK-клеток составляет около 30% среди всех лимфоцитов, при этом они менее дифференцированы, обладают более выраженным пролиферативным потенциалом, чем NK-клетки периферической крови. Эти клетки являются первыми иммунными клетками, которые восстанавливаются сразу после трансплантации ГСК. В ПК мало Т-клеток и большинство из них незрелые, что снижает частоту возникновения РТПХ [11]. Помимо этого, уровень экспрессии CXCR4 в NK-клетках ПК выше, чем в NK-клетках периферической крови, что предполагает лучший хоминг-эффект в костный мозг [11]. Согласно A. Nomura и соавт., CD56bright NK-клетки ПК секретируют более высокие уровни IFN- γ и повышенное количество CD69 при стимуляции IL-12 и IL-18, по сравнению с NK-клетками периферической крови [12]. В связи с этим NK-клетки ПК могут быть рассмотрены в качестве адоптивной клеточной терапии. Исследования показали, что NK-клетки ПК оказывали цитотоксическое действие против клеток рака молочной железы и шейки матки и продуцировали высокие уровни IFN- γ и TNF- α при культивировании *in vitro* [11].

Мезенхимальные стволовые клетки

Основными источниками мезенхимальных стволовых клеток являются костный мозг и жировая ткань. Помимо этого, МСК могут быть выделены из всех частей пуповины: пуповинной крови,

субэндотелиального слоя сосудов, периваскулярного пространства, вартонова студня и субамниотической зоны [13, 14]. В соответствии с International Society for Cellular Therapy (ISCT) клетки из компонентов пуповины обладают всеми необходимыми критериями МСК, которые были предложены для определения фибробластоподобных стволовых клеток, способных прикрепляться к пластику [15]. МСК, полученные из пуповинной крови, являются позитивными по маркерам: CD13, CD29, CD44, CD73 (SH3, SH4), CD90 и CD105 (SH2) и не экспрессируют CD14, CD31, CD34, CD45, CD51/61, CD64, CD106 и HLA-DR, а также обладают признаками адипогенной, остеогенной и хондрогенной дифференцировки [15, 16].

Однако в пуповинной крови МСК содержатся в невысоком проценте, что делает этот источник менее подходящим для клинического использования и требует оптимизации методов получения [17]. В отличие от пуповинной крови, из вартонова студня возможно выделить куда большее количество. Один образец вартонова студня объемом 5–10 мм³ может дать до 1 млрд МСК за 30 дней [18]. Как правило, используются 2 способа выделения клеток: ферментативный и метод эксплантов. При последующем культивировании, независимо от места и способа выделения клеток, они приобретают достаточную гомогенность.

Выделенные из перинатальной ткани МСК обладают определенными свойствами, необходимыми для их терапевтического применения: 1) способностью к дифференцировке. 2) МСК ингибируют пролиферацию иммунных клеток, таких как Т-клеток, В-клеток, индуцируют дифференцировку макрофагов из провоспалительных в противовоспалительные, уменьшают воспаление путем секреции интерлейкина-10 (IL-10) и интерлейкина-4 (IL-4). 3) Паракринные эффекты МСК обусловлены секрецией различных веществ: фактором роста кератиноцитов (KGF), фактором роста гепатоцитов (HGF), эпидермальным фактором роста (EGF) и др., и приводят к стимуляции регенерации ткани. 4) Противовоспалительный эффект связан с подавлением секреции интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактором некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-8 (IL-8), уменьшением воспаления и подавлением клеточного апоптоза. 5) Антифиброзная функция опосредована регуляцией соответствующих сигнальных путей и стимулированием ремоделирования сосудов. 6) МСК могут влиять на экспрессию микроРНК, длинных некодирующих и кольцевых РНК, косвенно регулируя свои гены-мишени, и тем самым способствуя достижению терапевтических эффектов [18].

Эндотелиальные прогениторные клетки

Эндотелиальные прогениторные клетки представляют собой клетки-предшественники, обладающие способностью дифференцироваться в зрелые

эндотелиальные клетки [7]. Пуповинная кровь содержит значительно больше ЭПК, чем периферическая кровь или костный мозг. ЭПК ПК способствуют формированию кровеносных сосудов, функционирующих стабильно и нормально с точки зрения кровотока, обладающих избирательной проницаемостью для макромолекул и цитокин-индуцированных лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий. Однако ограничивающим фактором является выделение ЭПК из первичного материала, что связано с отсутствием специфического маркера. Для получения ЭПК применяли клетки, дифференцированные из мононуклеарных клеток CD34+/CD133+/VEGFR2+, с использованием среды для стимуляции эндотелиальной дифференцировки [7].

Таким образом, пуповинная кровь и пупочный канатик представляют огромный интерес для исследователей, клиницистов с точки зрения возможностей. В таблице представлены объединенные данные по наиболее изученным и перспективным клеткам, выделяемым из перинатальных тканей (пуповинная кровь и пуповина).

Клинические исследования

По данным международного сайта регистрации клинических исследований (www.clinicaltrials.gov), проводится более 400 исследований с оценкой безопасности и эффективности клеток ПК и пупочного канатика при лечении различных заболеваний.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови

Традиционно аллогенная ПК используется для трансплантации ГСК при гематологических заболеваниях у детей, включая серповидноклеточную анемию, апластическую анемию [7, 19]. В этих ситуациях желаемый результат заключается в том, чтобы достичь приживления ГСК ПК и восстановить кроветворную и иммунную системы реципиента, следовательно

требуется использование схем иммуносупрессии и соответствие системы Human Leukocyte Antigen (HLA) между донором и реципиентом [20]. В условиях аллогенной трансплантации совпадение по системе HLA в сочетании с миелоаблацией перед трансплантацией снижает риск отторжения трансплантата, а посттрансплантационная иммуносупрессия может предотвратить РТПХ. Многие пациенты, направленные на трансплантацию гемопоэтических клеток, не имеют подходящего родственного донора, поэтому часто проводится поиск неродственного донора. Вероятность нахождения совместимого неродственного донора через реестры колеблется от 16 до 75% и зависит от этнической принадлежности и расы реципиента [21]. Согласно годовому отчету Всемирной ассоциации доноров костного мозга (World Marrow Donor Association (WMDA)) за 2017 г., в период с 1999 по 2017 г. было использовано более 47 тыс. ед. пуповинной крови для неродственной трансплантации. В настоящее время более 700 тыс. ед. зарегистрировано в глобальной службе поиска и сопоставления WMDA [22].

Использование единиц пуповинной крови в качестве источника стволовых клеток для неродственной трансплантации имеет несколько преимуществ, обусловленных особенностями самих клеток. Во-первых, сбор и выделение стволовых клеток намного проще и быстрее, не требуется предварительной подготовки донора, по сравнению с забором и выделением стволовых клеток из периферической крови и костного мозга, экономически дешевле [6, 7].

Важно отметить, что количество стволовых клеток на единицу объема в пуповинной крови больше, чем в костном мозге. Кроме того, трансплантация ГСК ПК приводит к более низкой частоте реакции «трансплантат против хозяина». Это связано с тем, что для них возможно меньшее совпадение по антигенам системы HLA, чем при трансплантации костного мозга, поскольку клетки более наивные и молодые, экспрессия

Таблица
Типы клеток пуповинной крови
Table
Types of cord blood cells

| Типы клеток в пуповинной крови | Обоснование применения | Доклиническая модель | Клинические исследования |
|-------------------------------------|---|----------------------|--------------------------------|
| CD34+ | Модуляция иммунного ответа, трансплантация | Да | Рандомизированные исследования |
| МСК | Модуляция иммунного ответа, регенеративная функция | Да | Рандомизированные исследования |
| Т-Лф | Модуляция иммунного ответа, клеточная иммунотерапия | Нет | Нет |
| НК-клетки | Модуляция иммунного ответа, клеточная иммунотерапия | Нет | Клинические случаи |
| Нейрональные прогениторные клетки | Регенеративная | Да | Клинические случаи |
| Эндотелиальные прогениторные клетки | Ангиогенез | Да | Нет |

антигенов слабо выражена. Было высказано предположение, что меньшее количество или менее развитые Т-клетки пуповинной крови, по сравнению с костным мозгом или периферической кровью, будут давать меньше реакций отторжения трансплантата [11]. Исходя из этого, считается, что трансплантированные клетки пуповинной крови способны индуцировать мощные противоопухолевые реакции. Все это расширяет доступность пула доноров пуповинной крови.

Тем не менее существуют и недостатки пуповинной крови, которые ограничивают ее применение у взрослого человека. Один из них связан с небольшим объемом и, соответственно, меньшей общей дозой ядродержащих клеток. Замедленное восстановление кроветворения и повышенная частота отторжения трансплантата являются другими проблемами. Применение двух единиц ПК расширяет доступность трансплантации ПК для большего числа взрослых. При сравнительном анализе было показано, что восстановление нейтрофилов, рецидив и посттрансплантационная смертность (transplant related mortality, TRM) были одинаковыми после трансплантации как единичной дозы ПК, так и двойной дозы ПК [11]. При этом использование двух единиц ПК для трансплантации у взрослых реципиентов снижало риск отторжения трансплантата.

Помимо этого, продолжаются исследования, оценивающие различные способы улучшения времени приживления трансплантата у реципиентов ПК: экспансия ГСК и клеток-предшественников, сокультивирование с МСК, хоминг-стратегии, прямое внутри костномозговое введение и многие другие методы [20, 23].

Неврология

Особенности клеточного состава ПК позволяют рассмотреть возможности ее применения в лечении неврологических заболеваний [24]. В этих случаях целью инфузии ПК является обеспечение иммуномодуляции и паракринной передачи сигналов для повышения выживаемости клеток в поврежденных тканях, стимулирование пролиферации клеток-предшественников и ангиогенеза [1, 24]. Также было показано, что ПК снижает выраженность воспалительных реакций, связанных с самим патологическим процессом, подавляя активацию микроглии и оказывая иммуносупрессивный эффект на Т-клетки [25], тем самым замедляя прогрессирование заболевания.

Большинство из исследований ставит целью оценку эффективности трансфузии пуповинной крови при детском церебральном параличе, инсульте головного мозга, травматическом повреждении головного мозга, спинного мозга [7]. В работе М. С. В. Paton и соавт. был проведен системный анализ публикаций, в которых оценивались результаты лечения неврологических заболеваний с помощью трансфузий

ПК [25]. Всего проанализировано 10 исследований, в которые были включены 602 участника в возрасте от 6 мес. до 90 лет. Наиболее распространенным изучаемым неврологическим заболеванием был детский церебральный паралич. Остальные исследования были нацелены на лечение расстройств аутистического спектра, инсульта, черепно-мозговой травмы и других заболеваний. Проведенный анализ показал безопасность трансфузий доз ПК, не выявил посттрансфузионные осложнения, в том числе РТПХ или развитие тератом [25].

По данным сайта www.clinicaltrials.gov, в настоящее время проводится 46 исследований по запросу «пуповинная кровь + неврологическое состояние».

В Российской Федерации также зарегистрировано интервенционное исследование II фазы «NCT03826498. Трансфузия аллогенной пуповинной крови у пациентов с детским церебральным параличом», проводимое Самарским региональным медицинским центром «Династия». В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте от 1 до 10 лет. В нем оценивались нежелательные реакции, двигательные и когнитивные функции, качество жизни, а также химеризм клеток крови после инфузии.

Онкология

Опыт применения ГСК для аллогенной трансплантации побудил к дальнейшим исследованиям и было высказано предположение, что клетки, полученные из ПК, могут быть полезным ресурсом для противоопухолевой иммунотерапии. Клеточная иммунотерапия заключается в применении клеток иммунной системы: НК-клеток, Т-клеток или других клеток с естественной или генетически-модифицированной способностью уничтожать опухоли. Положительными особенностями использования ПК для иммунотерапии являются отсутствие риска выбраковки донора или неудачного забора, снижение риска передачи вирусных инфекций, более низкая аллореактивность и быстрая доступность [26].

С другой стороны, клетки ПК обладают более низкой исходной цитотоксичностью по сравнению с другими источниками. Но это может быть преодолено стимуляцией цитокинов, что значительно увеличивает потенциал эрадикации опухоли [27]. Другой проблемой применения клеток иммунной системы является получение их достаточного количества. Для обеспечения аллогенных клеток с высоким выходом, чистотой и функциональностью были разработаны методы культивирования клеток *in vitro* [26].

Инфузии аллогенных натуральных киллеров (НК) перспективны для иммунотерапии рака благодаря их «наивности» [26]. Исследования *ex vivo* культивированных НК-клеток ПК подтверждают выполнимость и безопасность этого метода. В настоящее время

продолжается изучение эффективности такой методики. В некоторых клинических исследованиях достигнута ремиссия лейкоза без РТПХ [26], показана возможность комбинирования терапии НК-клетками с трансплантацией ГСК [27].

До сих пор терапия на основе CAR (chimeric antigen receptor)-Т-клеток использовалась для лечения пациентов с лейкозами, множественной миеломой и лимфомой с положительными эффектами [28]. Однако с CAR-Т-терапией связан ряд тяжелых осложнений, а именно, синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome (CRS)), нейротоксичность и отсутствие таргетного эффекта [28]. Напротив, НК-клетки менее склонны к этим недостаткам. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CRS индуцируется TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-1, секретируемыми CAR-Т-клетками. НК-клетки секретируют IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые вряд ли могут индуцировать CRS [29]. В одном из исследований фазы I и II были использованы HLA-несовместимые анти-CD19 CAR-НК-клетки, полученные из пуповинной крови, 11 пациентам с рецидивирующим или рефрактерным CD19-положительным раком (неходжкинская лимфома или хронический лимфоцитарный лейкоз) [30]. Введение CAR-НК-клеток не ассоциировалось с развитием CRS, нейротоксичности или РТПХ, и был достигнут ответ у 8 (73%) из 11 пациентов [30].

Регенеративная медицина

В настоящее время МСК, выделенные из пуповины, активно рассматриваются для регенеративной цели в лечении различных заболеваний. Нами был выполнен поиск клинических исследований, проводимых за последние пять лет до декабря 2021 г., зарегистрированных на сайте www.clinicaltrials.gov. В качестве поисковых слов были выбраны: «мезенхимальные стволовые клетки пуповины» и «мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови», «мезенхимальные стволовые клетки вартонова геля». Всего на сайте представлено 304 исследования на декабрь 2021 г., из них 177 – в странах Восточной Азии.

Клинические исследования с использованием МСК из пупочного канатика проводятся при воспалительных и иммунных заболеваниях, включая сахарный диабет I типа, системную красную волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, остеоартрит, кожные раны, трансплантационные осложнения, ВИЧ и сепсис [31]. Несколько работ одновременно оценивали выполнимость, безопасность и эффективность МСК. Большинство из них являлись рандомизированными и контролируемыми, где группами сравнения служили либо стандартное лечение, либо плацебо. Выбор дозировки основывался на весе

пациента в диапазоне от 0,5 до 4×10^6 /кг или выражался в общем количестве клеток от 1×10^7 до 3×10^7 МСК [31]. Для лечения применялись разные способы введения: однократное, многократное или с повышением дозы, наиболее часто с использованием внутривенных инфузий или местных введений, например, в сустав.

К возможным рискам терапии МСК, вне зависимости от источника получения клеток, относят инфекционные, эмболические, иммунологические осложнения и онкогенную стимуляцию [32]. В 2019 г. был проведен крупный метаанализ 55 рандомизированных исследований с участием 2696 пациентов [33]. Ни одно исследование не было приостановлено из-за серьезных побочных эффектов, что подтверждает хорошую переносимость МСК. Даже если рассмотренные исследования различались по показаниям и тканевым источникам, все они продемонстрировали безопасность МСК, включая МСК из пупочного канатика [33]. Y. Wu и соавт. показали, что МСК улучшают приживление гаплоидентичных ГСК и уменьшают течение тяжелой РТПХ [34]. Другое исследование фазы I/II оценивало безопасность МСК пупочного канатика при рассеянном склерозе и подтвердило неактивные поражения головного мозга через 1 год у 83% пациентов [35].

D. Wang и соавт. сообщили о долгосрочной безопасности МСК, введенных 9 пациентам с рефрактерной системной красной волчанкой без гематологических, печеночных или кардиальных побочных эффектов через 6 лет наблюдений [36].

Одно из широко изучаемых направлений – это применение МСК в лечении сахарного диабета. В экспериментальных исследованиях на модели диабетического животного было показано, что внутривенно вводимые МСК колонизируют панкреатические островки и дифференцируются в клетки паренхимы поджелудочной железы, за счет оказываемого противовоспалительного эффекта улучшается течение диабета [37]. У больных сахарным диабетом через 6 месяцев – 1 год после внутривенного введения МСК улучшались метаболические индексы, повышался уровень инсулина и С-пептида, увеличивалось количество Тreg-клеток, при этом гликозилированный гемоглобин, глюкоза натощак и суточная потребность в инсулине снижались [38].

Несколько клинических испытаний были сосредоточены на эффективности МСК при лечении остеоартрита. У пациентов, получавших МСК посредством внутрисуставных инъекций, наблюдалось значительное уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава. Эффект был стабилен в течение семи лет наблюдения [39].

J. Kim и соавт. продемонстрировали, что местные препараты на основе МСК, полученных из пуповины, улучшали состояние рогового слоя кожи и укрепляли

кожный барьер у пациентов с атопическим дерматитом [40].

Кроме того, было обнаружено, что инфузии аллогенных МСК, полученных из пуповины, безопасны для пациентов с болезнью Крона. Результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что у пациентов, получавших МСК, через 12 месяцев после клеточной терапии значительно снижались индекс активности заболевания и доза кортикостероидов по сравнению с контрольной группой [41].

Уникальные иммуномодулирующие свойства МСК могут изменять иммунный ответ у реципиентов после аллогенной трансплантации. МСК вводили в качестве дополнительной индукционной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Установлено, что применяемая процедура безопасна, но не было доказательств ее эффективности по сравнению с контрольной группой после стандартной иммуносупрессивной терапии [42]. В другой работе М. Shi и соавт. обнаружили, что МСК, полученные из пуповины, модифицируют течение острого отторжения аллотрансплантата печени. Их анализ выявил, что трансплантация МСК увеличивала соотношение Т-регуляторных/Т-хелперных клеток 17, уровни TGF-1 и простагландина E2 [43].

Наконец, было обнаружено, что инфузии МСК, полученные из пуповины, могут быть использованы для лечения COVID-19 [44]. Клеточная терапия острого респираторного дистресс-синдрома COVID-19 направлена на прерывание «цитокинового шторма». Более того, МСК снижают уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, в то время как противовоспалительные факторы, такие как IL-10, повышаются [45].

Большинство исследований, проводимых с момента начала эпидемии, относятся к ранним фазам (I или I/II), некоторые – к фазе II, и ни одно – к фазе III. Результаты первых клинических испытаний показывают, что терапия МСК безопасна и хорошо переносится пациентами с тяжелой инфекцией COVID-19.

F. Meng и соавт. опубликовали данные клинического исследования фазы I с применением МСК-ВГ у пациентов с COVID-19 [46]. Больные получали 3 цикла внутривенного введения МСК-ПК. За исключением временного покраснения лица у 2-х пациентов и транзиторной лихорадки у 3-х пациентов, которая спонтанно разрешилась в течение 24 ч, не выявлено никаких серьезных побочных эффектов, связанных с МСК-ПК. Искусственная вентиляция легких потребовалась только одному пациенту в основной группе

по сравнению с 4 пациентами в контрольной, наряду с полным исчезновением патологических изменений легких, наблюдаемых по данным КТ в группе лечения. Было обнаружено, что уровни IFN- γ , TNF- α , IL-6 и рецептора IL-1 снижаются в течение 14 дней после инфузии МСК-ПК [46].

L. Shu и соавт. опубликовали данные своего рандомизированного клинического исследования, в котором сообщили об эффективности и безопасности инфузии МСК из пупочного канатика 12 пациентам с тяжелой формой COVID-19 [45]. Результаты продемонстрировали, что по сравнению с контрольной группой, отмечается снижение воспалительных маркеров (С-реактивный белок и IL-6), более быстрое восстановление количества лимфоцитов и сокращение периода резорбции легких.

G. Lanzoni и соавт. доказали значительное улучшение выживаемости пациентов: 91% в группе применения МСК по сравнению с 42% в контрольной группе [47]. Таким образом, представлен огромный потенциал клеточной терапии COVID-19. Тем не менее, необходимы дальнейшие крупные клинические исследования III фазы, чтобы подтвердить эти преимущественно положительные тенденции.

Заключение

Накопленные за длительный период наблюдений и клинического применения пуповинной крови знания значительно улучшили понимание ее биологических свойств и терапевтических потенциалов. Клиническое использование клеток пуповинной крови широко распространено как у детей, так и у взрослых для лечения различных гематологических и негематологических заболеваний с успешным выполнением более 40 тыс. трансплантаций ПК. Выявленные недостатки пуповинной крови побуждают к разработке методов, которые бы позволили увеличить количество стволовых клеток и улучшить их приживление. Помимо этого, из ПК и пуповины выделены другие клетки, которые обладают важным свойством дифференцировки в различные типы клеток, что обеспечивает огромный потенциал для регенеративной медицины.

Таким образом, простой способ получения клеток из перинатальных тканей во время родов и минимальные этические проблемы процедуры забора делают пуповинную кровь одним из наиболее ценных источников стволовых клеток для лечения огромного количества заболеваний.

Применение продуктов пуповинной крови вселяет надежду на будущее медицины и, несомненно, должно принести пользу человечеству.

Литература/References

1. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения – уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть I. Пуповинная кровь. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(2):64–77. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00019>
2. Romanov YuA, Romanov AYU. Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):64–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00019>
3. Berglund S, Magalhaes I, Gaballa A, et al. Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):691–699. PMID: 28379044. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1316713>
4. Topçul M, Çetin İ. Stem Cells in Cell Therapy and Regenerative Medicine. International OMICS eBooks; 2018. <https://doi.org/10.4172/978-1-63278-021-8-22>
5. Abdulrazzak H, Moschidou D, Jones G, et al. Biological characteristics of stem cells from foetal, cord blood and extraembryonic tissues. *J R Soc Interface*. 2010;7(Suppl 6):S689–706. PMID: 20739312. PMCID: PMC2988276. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0347.focus>
6. Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(10):621–626. PMID: 19802032. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.280>
7. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–498. PMID: 23673863. PMCID: PMC3952633. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-02-453175>
8. Alatyat SM, Alasmari HM, Aleid OA, et al. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell*. 2020;65:101351. PMID: 32746993. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101351>
9. Gupta A, El-Amin 3rd SF, Levy HJ, et al. Umbilical cord-derived Wharton's jelly for regenerative medicine applications. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):49. PMID: 32054483. PMCID: PMC7017504. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-1553-7>
10. Zhu X, Tang B, Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem Cells Transl Med*. 2021;Suppl 2:S62–S74. PMID: 34724722. PMCID: PMC8560197. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0495>
11. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Horecka A. Characteristics of hematopoietic stem cells of umbilical cord blood. *Cytotechnology*. 2015;67(3):387–396. PMID: 25373337. PMCID: PMC4371573. <https://doi.org/10.1007/s10616-014-9796-y>
12. Yun HD, Varma A, Hussain MJ, et al. Clinical Relevance of Immunobiology in Umbilical Cord Blood Transplantation. *J Clin Med*. 2019;8(11):1968. PMID: 31739455. PMCID: PMC6912281. <https://doi.org/10.3390/jcm8111968>
13. Nomura A, Takada H, Jin CH, et al. Functional analyses of cord blood natural killer cells and T cells: a distinctive interleukin-18 response. *Exp Hematol*. 2001;29(10):1169–1176. PMID: 11602318. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(01\)00689-0](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(01)00689-0)
14. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения: уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть II. Пупочный канатик. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):54–73. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-13002>
15. Romanov YuA, Romanov AYU. Tissues of perinatal origin: a unique source of cells for regenerative medicine. Part II. Umbilical cord. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):54–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-13002>
16. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. PMID: 16923606. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
17. Silini AR, Di Pietro R, Lang-Olip I, et al. Perinatal Derivatives: Where Do We Stand? A Roadmap of the Human Placenta and Consensus for Tissue and Cell Nomenclature. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:610544. PMID: 33392174. PMCID: PMC7773933. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.610544>
18. Torre P, Flores AI. Current Status and Future Prospects of Perinatal Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2020;12(1):6. PMID: 33374593. PMCID: PMC7822425. <https://doi.org/110.3390/genes12010006>
19. Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. *Cell Prolif*. 2011;44 Suppl 1:60–69. PMID: 21481046. PMCID: PMC6495455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00729.x>
20. Xie Q, Liu R, Jiang J, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):519. PMID: 33261658. PMCID: PMC7705855. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02011-z>
21. Blazar BR, Hill GR, Murphy WJ. Dissecting the biology of allogeneic HSCT to enhance the GvT effect whilst minimizing GvHD. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(8):475–492. PMID: 32313224. PMCID: PMC7901860. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0356-4>
22. Stavropoulos-Giokas C, Dinou A, Papassavas A. The Role of HLA in Cord Blood Transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:485160. PMID: 23097706. PMCID: PMC3477523. <http://doi.org/10.1155/2012/485160>
23. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Umbilical cord blood: The promise and the uncertainty. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(10):1153–1162. PMID: 32619330. PMCID: PMC7519764. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0288>
24. World Marrow Donor Association International Standards for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Registries. *D3.1 Public webpages with cord blood banking practices as part of the 2019 work programme of the World Marrow Donor Association (WMDA) for the EU Third Health Programme (2014-2020)*. 2020:26. URL: https://wmda.info/wp-content/uploads/2021/01/WMDA-2020-Standards_AM1_Jan2021-1.pdf
25. Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):48–61. PMID: 31089283. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0546-9>
26. Song CG, Zhang YZ, Wu HN, et al. Stem cells: a promising candidate to treat neurological disorders. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1294–1304. PMID: 30028342. PMCID: PMC6065243. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.235085>
27. Paton MCB, Wall DA, Elwood N, et al. Safety of allogeneic umbilical cord blood infusions for the treatment of neurological conditions: a systematic review of clinical studies. *Cytotherapy*. 2022;24(1):2–9. PMID: 34384698. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2021.07.001>
28. Balassa K, Rocha V. Anticancer cellular immunotherapies derived from umbilical cord blood. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):121–134. PMID: 29103317. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402002>
29. Mu YX, Zhao YX, Li BY, et al. A simple method for in vitro preparation of natural killer cells from cord blood. *BMC Biotechnol*. 2019;19(1):80. PMID: 31752805. PMCID: PMC6869212. <https://doi.org/10.1186/s12896-019-0564-0>
30. Wang Z, Wu Z, Liu Y, et al. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):53. PMID: 28222796. PMCID: PMC5320663. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0423-1>

29. Obajdin J, Davies DM, Maher J. Engineering of chimeric natural killer cell receptors to develop precision adoptive immunotherapies for cancer. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(1):11–27. PMID: 32544282. PMCID: PMC7488126. <https://doi.org/10.1111/cei.13478>
30. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545–553. PMID: 32023374. PMCID: PMC7101242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607>
31. Kulus M, Sibiak R, Stefańska K, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells Derived from Human and Animal Perinatal Tissues—Origins, Characteristics, Signaling Pathways, and Clinical Trials. *Cells.* 2021;10(12):3278. PMID: 34943786. PMCID: PMC8699543. <https://doi.org/10.3390/cells10123278>
32. Mebarki M, Abadie C, Larghero J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: a promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):152. PMID: 33637125. PMCID: PMC7907784. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02222-y>
33. Thompson M, Mei SHJ, Wolfe D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2020;19:100249. PMID: 31989101. PMCID: PMC6970160. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.100249>
34. Wu Y, Cao Y, Li X, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD. *Stem Cell Res.* 2014;12(1):132–138. PMID: 24185180. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.10.001>
35. Riordan NH, Morales I, Fernández G, et al. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *J Transl Med.* 2021;19(1):197. PMID: 29523171. PMCID: PMC5845260. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1433-7>
36. Wang D, Niu L, Feng X, et al. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):333–340. PMID: 27270729. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0427-0>
37. Yin Y, Hao H, Cheng Y, et al. The homing of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and the subsequent modulation of macrophage polarization in type 2 diabetic mice. *Int Immunopharmacol.* 2018;60:235–245. PMID: 29778021. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.051>
38. Cai J, Wu Z, Xu X, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. *Diabetes Care.* 2016;39(1):149–157. PMID: 26628416. <https://doi.org/10.2337/dc15-0171>
39. Dilogo IH, Canintika AF, Hanitya AL, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating osteoarthritis of the knee: a single-arm, open-label study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020;30(5):799–807. PMID: 31989258. <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02630-5>
40. Kim YJ, Ahn HJ, Lee SH, et al. Effects of conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the skin immune response. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110789. PMID: 33152947. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110789>
41. Zhang J, Lv S, Liu X, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Treatment for Crohn's Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Gut Liver.* 2018;12(1):73–78. PMID: 28873511. PMCID: PMC5753687. <https://doi.org/10.5009/gnl17035>
42. Sun Q, Huang Z, Han F, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2018;16(1):52. PMID: 29514693. PMCID: PMC5842532. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1422-x>
43. Shi M, Liu Z, Wang Y, et al. A Pilot Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Acute Liver Allograft Rejection. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2053–2061. PMID: 29178564. PMCID: PMC5702514. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0134>
44. Стукань А.И., Гилевич И.В., Порханов В.А., и др. Патогенетические предпосылки использования клеточных технологий при поражении легких, ассоциированном с SARS-CoV-2. *Инновационная медицина Кубани.* 2020;(2):69–78. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78>
- Stukan AI, Gilevich IV, Porhanov VA, et al. Pathogenetic rationale for the use of cell therapy in lung injury associated with SARS-CoV-2. *Innovative Medicine of Kuban.* 2020;(2):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78>
45. Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):361. PMID: 32811531. PMCID: PMC7432540. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01875-5>
46. Meng F, Xu R, Wang S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):172. PMID: 32855385. PMCID: PMC7450163. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00286-5>
47. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(5):660–673. PMID: 33400390. PMCID: PMC8046040. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0472>

Сведения об авторах

Гилевич Ирина Валерьевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., первый заместитель главного врача, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5912-8074>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Сторожук Александр Петрович, д. м. н., главный врач, Родильный дом г. Краснодара; профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

Завгородняя Анна Германовна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Коломийцева Елена Анатольевна, биолог лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний,

НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7773-9159>

Сотниченко Александр Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author Credentials

Irina V. Gilevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), First Deputy Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5912-8074>

Vladimir A. Porhanov, Academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Alexander P. Storozhuk, Dr. Sci. (Med.), Head of Krasnodar Maternity Hospital, Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

Anna G. Zavgorodnyaya, 6th year student, Medical Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Elena A. Kolomiytseva, Biologist, Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7773-9159>

Alexander S. Sotnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Conflict of interest: none declared.



Обзор существующих систем эхографического описания узловых образований щитовидной железы с точки зрения диагностики фолликулярных неоплазий

© А.В. Поморцев¹, Л.А. Митина², В.Г. Щербина^{1*}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, Россия

* В.Г. Щербина, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, v-shcherbina@yandex.ru

Поступила в редакцию 20 февраля 2021 г. Исправлена 20 марта 2021 г. Принята к печати 26 марта 2021 г.

Резюме

Существующие системы описания узловых образований щитовидной железы имеют высокую информативность и могут быть применены в рутинной практике, хотя критерии подозрительности основаны на эхографической картине папиллярной неоплазии ввиду ее преобладания в популяции. Среди фолликулярных опухолей сложно дифференцировать аденомы и фолликулярный рак как эхографически, так и морфологически. Несмотря на меньшую распространенность в популяции, этот вид опухоли имеет высокий риск агрессивного течения и рецидива в 30–55%, что определяет значимость его раннего выявления. Проведен анализ публикаций существующих систем TI-RADS и национальных рекомендаций по диагностике образований щитовидной железы с 2009 по 2020 г. с акцентом на оценку фолликулярных опухолей.

В России на начало 2021 г. в национальных рекомендациях показано использование EU-TIRADS 2017, ведется внедрение национальной RU-TIRADS. Сохраняются сложности в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей различного потенциала злокачественности. Возможно, сочетанная оценка риска наличия инвазивной формы рака ЩЖ, установленного по совокупным данным эхографии, эластографии, цитологии и молекулярно-генетического исследования, позволит более достоверно стратифицировать узловые образования щитовидной железы на дооперационном этапе.

Ключевые слова: щитовидная железа, TI-RADS, папиллярный рак, фолликулярные опухоли

Цитировать: Поморцев А.В., Митина Л.А., Щербина В.Г. Обзор существующих систем эхографического описания узловых образований щитовидной железы с точки зрения диагностики фолликулярных неоплазий. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):77–84. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-77-84>

An overview of ti-rads systems from a point of view of follicular tumors diagnosis

© Aleksey V. Pomortsev¹, Larisa A. Mitina², Viktoria G. Shcherbina^{1*}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch Campus of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russian Federation

* Viktoria G. Shcherbina, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, v-shcherbina@yandex.ru

Received: February 20, 2021. Received in revised form: March 20, 2021. Accepted: March 26, 2021.

Abstract

The existing systems for describing thyroid nodules are highly informative and can be applied in routine practice, but suspicious criteria of thyroid nodules are based on the echographic pattern of papillary neoplasia, due to its predominance in the population. Follicular tumors are difficult to be differentiated between adenomas and follicular cancer, both echographically and morphologically. Despite the lower prevalence, this type of tumor has a high risk of aggressive course and relapse of 30–55% and this determines its early detection importance. The analysis of publications from 2009 to 2020 of existing TI-RADS systems and national guidelines for the diagnosis of thyroid tumors, with an emphasis on the assessment of follicular tumors, was carried out. In Russia, at the beginning of 2021, the national guidelines require the use of EU-TIRADS 2017, and the introduction of the national RU-TIRADS is underway. Difficulties remain in the differential diagnosis of follicular tumors of different malignancy potential. It is possible that a combined risk assessment of echography, elastography, cytology, and molecular genetic studies will allow a more reliable stratification of the risks of thyroid nodules at the preoperative stage.

Keywords: thyroid, TI-RADS, papillary carcinoma, follicular tumor

Cite this article as: Pomortsev A.V., Mitina L.A., Shcherbina V.G. An overview of TI-RADS systems from a point of view of follicular tumors diagnosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):77–84. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-77-84>



Введение

В структуре заболеваемости населения Российской Федерации рак щитовидной железы (ЩЖ) составляет 2,18%, однако прирост случаев за 10 лет увеличился до 58,22%, что, вероятно, является следствием улучшения диагностики и широкой доступности ультразвукового исследования (УЗИ) [1]. Стандартом обследования пациентов с узловыми образованиями ЩЖ является УЗИ в сочетании с тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией (ТАБ), с последующим цитологическим исследованием (ЦИ) материала и описанием по системе Bethesda 2017 г. [2, 3]. Чаще всего в популяции преобладает папиллярный рак (ПР), в группе фолликулярных опухолей (ФО) морфологическая дифференциальная диагностика затруднительна по причине схожести цитологической картины, сложностей в определении сосудистой инвазии. Фолликулярный рак (ФР), несмотря на меньшую распространенность, имеет высокий риск агрессивного течения и рецидива 30–55% при наличии выраженной сосудистой инвазии, что определяет важность его выявления на ранней стадии [4]. Неопределенность цитологического заключения о наличии ФР приводит к расширению показаний для оперативных вмешательств по поводу доброкачественных и даже неопухолевых заболеваний ЩЖ, что, в свою очередь, является причиной снижения качества жизни пациентов [4].

В 2005 г. Консенсусом Society of Radiologists in Ultrasound для верификации показаний к биопсии узлов в ЩЖ были определены подозрительные эхографические признаки, характерные для злокачественных новообразований (ЗНО), а именно: микрокальцинаты, пониженная эхогенность, неровные контуры или отсутствие ободка «хало», солидная структура, форма узла «выше, чем шире», интранодулярная васкуляризация [5]. Таким образом, исходя из факта преобладания в структуре ЗНО ЩЖ папиллярного рака, в эхографических данных, расцениваемых как подозрительные, также преобладают признаки, характерные для ПР. Более того, сочетание нескольких подозрительных показателей значительно повышает риск наличия рака [6].

Однако использование неунифицированных терминов и перечисление в протоколе УЗИ признаков, встречающихся при раке ЩЖ, не отражало мнения исследователя о степени подозрительности и затрудняло коммуникацию. Для решения этих проблем были разработаны системы описания узловых образований ЩЖ. Ниже представлен обзор публикаций существующих систем TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System – системы описания и протоколирования изображений щитовидной железы) и национальных рекомендаций по диагностике образований ЩЖ, опубликованных с 2009 по 2020 г.

Обзор систем TI-RADS и национальных рекомендаций по диагностике образований ЩЖ

Система описания изображений щитовидной железы TI-RADS впервые была разработана E. Horvath в 2009 г. на основе системы ACR BI-RADS [6]. Ее применение определяет тактику ведения пациента и уменьшает затраты на диагностические процедуры путем отказа от ненужных ТАБ заведомо неопухолевых узлов ЩЖ, однако система ориентирована на выявление преимущественно ПР. В классификацию были включены эхографические паттерны ФО (TI-RADS 3). Наибольшее количество ФО разного потенциала злокачественности было выявлено при патогистологическом исследовании (ПГИ) в паттернах 3 и 4 по TI-RADS E. Horvath.

В 2010 г. А. Д. Зубов и соавт. предложили классификацию узлов TI-RADS из 12 типов, но с другим соотношением рисков и учетом параметров васкуляризации [7–10]. В 2011 г. система TI-RADS была успешно усовершенствована J. Y. Kwak [11]. Модификация основана на выявлении при помощи однофакторного анализа и стратификации риска типичных признаков рака ЩЖ, в зависимости от их количества, что делает ее рутинное применение более удобным. Использование подкатегории 4 с дифференцированным уровнем риска позволило улучшить коммуникацию с клиническими специалистами. В этом исследовании цитологическое заключение впервые было дано по Bethesda Thyroid Classification (2009) [12]. Из включенных в исследование 1658 пациентов у 238 с предварительными результатами ЦИ, свидетельствующими о ЗНО, по результатам ПГИ в 95% случаев был выявлен папиллярный рак.

G. Russ и соавт. в результате проспективного анализа 4550 узлов ЩЖ предложили использование шкалы TI-RADS, основанной на 6 признаках, и доложили о высокой отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) в 99,7% ее использования, что обусловлено включением узлов с одним подозрительным признаком в 4-ю группу, требующую биопсии [13]. Однако для более точных расчетов при оценке информативности авторами были исключены из выборки все «неопределенные» цитологические результаты, и оценка проводилась только среди Bethesda 2 и 6. Из 4550 исследованных узлов, среди доступных данных ПГИ выявлено 94 случая папиллярного рака, 23 – фолликулярных вариантов папиллярного рака (ФВПР), и всего 3 – ФР.

Британская классификация (2015) разделяет подозрительные УЗ-критерии для папиллярного/медулярного рака и ФО (аденом и рака): ФО представлены узлами средней эхогенности с четким «хало» с снижением эхогенности и неравномерностью «хало», что свидетельствует, вероятно, о наличии фолликулярной

карциномы [14]. Классификация предлагает разделение на 5 U-типов узловых образований на основании описания признаков. В рекомендациях не указан расчет риска по группам, а также показатели информативности классификации.

Рекомендации American Thyroid Association (ATA) 2015 г. по дифференцированному раку ЩЖ учитывают как эхографические критерии, так и размер узла для определения показаний к биопсии [5]. В публикации отмечено, что по данным исследований в 98% ПР степень васкуляризации при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) не имеет предиктивной ценности [15]. Однако в других исследованиях отмечено, что 10–20% ФР ЩЖ имеет гипervasкуляризацию при ЦДК, ассоциированную со злокачественностью процесса. При этом ФР часто имеет отличные от ПР эхографические характеристики – повышенную или среднюю эхогенность без кальцинатов, округлую форму с достаточно ровными контурами [16]. Узлы с прогнозируемым цитологическим заключением о наличии ФО или ФВПР рекомендовано подвергать биопсии, начиная от 1,5 см, ввиду низкого риска агрессивного течения заболевания и метастазирования при узлах меньшего диаметра.

В рекомендациях Корейской ассоциации радиологии щитовидной железы (2016) (KSThR) предложена четкая терминология для описания образований ЩЖ и алгоритм принятия решений о биопсии [17]. Выделены 3 признака, характерных для ЗНО: микрокальцинаты, непараллельная ориентация, дольчатый или спикuloобразный контур. Присутствие всех 3-х признаков позволяет отнести узел к категории K-TI-RADS 5, имеющую риск более 60%. Среди ЗНО преобладал ПР в 85,5% случаев. В рекомендациях акцентируется отсутствие достаточной предиктивной ценности васкуляризации образований, а также индекса резистентности кровотока в узле, однако отмечена корреляция гипervasкуляризации ФО со степенью их злокачественности. Роль эластографии сводится к дифференциальной диагностике узлов с неспецифическими УЗ-признаками и неопределенными результатами ЦИ [18].

В классификации American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi (AAACE/ACE/AME) (2016) присутствуют всего 3 типа узлов. К наиболее подозрительным относят узлы, имеющие хотя бы один признак злокачественности [19]. Оценка риска рекомендована по совокупности клинических данных, УЗИ, эластографии. Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) рекомендовано в качестве дополнения к ЦИ при прогнозировании влияния этого теста на тактику ведения пациента. Среди признаков, характерных для ФО, упомянуты: пониженная эхогенность – 30–35% случаев, ободок хало – 87%, редкие микрокальцинаты – 15–20%. При этом данные

признаки встречаются в равной степени среди аденом и ФР, но неравномерный «хало» характерен для рака [20]. Эластография обозначена как достаточно информативный метод, уточняющий тактику на этапах комплексной дифференциальной диагностики узлов ЩЖ. Применение контрастного усиления для дифференциальной диагностики узлов ЩЖ не рекомендовано, так как не приносит дополнительных данных.

В Российских рекомендациях ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (2016) и Российских рекомендациях по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых (2017) не применяются системы описания узловых образований ЩЖ, – приведена ультразвуковая семиотика подозрительного на рак узла ЩЖ [21, 22].

Американский колледж радиологии в начале 2017 г. представил свою версию ACR TI-RADS, основанную на подсчете различных по значимости эхографических признаков злокачественности с присвоением им баллов [23]. Данный подход позволяет включить в систему описания большее разнообразие узловых образований и хорошо систематизирует лексикон. В публикации четко определяются пороговые значения размеров образований различных категорий, требующих биопсии. Эластография не была включена в систему ввиду отсутствия общедоступности метода. Создатели ACR TI-RADS позиционируют систему как созданную для баланса между обнаружением клинически значимых новообразований ЩЖ и затратами, а также необоснованными рисками, связанными с продолжением обследования и лечения пациентов с доброкачественными опухолями ЩЖ.

Европейская система описания узлов ЩЖ EU TI-RADS представлена в 2017 г. и предлагает 5 категорий риска [24]. В категорию 3 низкого риска отнесены изоэхогенные и гиперэхогенные узлы с тонким «хало» и без. Отмечено, что в этой категории возможно выявление ФР и ФВПР, которые в 4% случаев имеют описанную эхографическую картину [25]. Однако ввиду редкого метастазирования данной патологии при размере опухоли менее 2 см, диаметр узла 2 см выбран пороговым значением для назначения биопсии в этой категории. К категории 4 отнесены солидные и гетероэхогенные узлы с наличием слабо гипоехогенного солидного компонента, что повышает риск в этой категории до 17%, а пороговый размер подлежащих пункции узлов снижается до 1,5 см. Узлы 5-й категории с риском 26–87% подлежат биопсии от 1 см и представлены широким спектром морфологических форм опухолей. В публикации отмечена относительно высокая информативность и ОПЦ эластографии, однако присутствующие ограничения методик не позволили включить ее в систему стратификации рисков [26, 27].

А. Mahajan и соавт. в 2017 г. на основании мультипараметрической регрессионной модели оценки подозрительных признаков предложили систему стратификации «Thyroid Multimodal-imaging Comprehensive Risk Stratification Scoring – TMC-RSS», оценивающую по балльной системе широкий спектр как подозрительных (+), так и вероятно доброкачественных (–) признаков, позволяющих гибко описать разнообразные паттерны узловых образований различной морфологии. Эластография включалась в систему опционально [28].

Российскими учеными в 2017 г. предложена собственная модификация системы TI-RADS, имеющая высокие показатели информативности. Сравнение Российской TI-RADS и EU TI-RADS (2017) показало одинаковую специфичность – 93%. Чувствительность отечественной версии была несколько выше – 94,2 против 91,0% соответственно [29]. Проведен сравнительный анализ воспроизводимости Российской TI-RADS и TI-RADS J.Y. Kwak 2011, где чувствительность и специфичность с учетом как больших, так и малых признаков рака составили 94,87 и 55,2% соответственно, а при учете только больших в модификации Kwak 82,0 и 57,8% соответственно. Более высокие показатели информативности авторы объясняют учетом «малых» критериев подозрительности: гипозоногенные включения, округлая/шаровидная форма, неравномерно утолщенное «хало», макрокальцинаты, за исключением «яичной скорлупы». Предположительно, использование малых критериев увеличивает количество узловых образований умеренного риска, отнесенных к 4-й категории. В рекомендациях ААСЕ/АСЕ/АМЕ (2016) также отмечается, что участки с пониженной эхогенностью и неравномерный «хало» больше характерны для злокачественных ФО, что соответствует описанным «малым» признакам и позволяет не упустить случаи ФР [19].

Обсуждение

Таким образом, при анализе представленных систем описания узлов ЩЖ можно отметить общие моменты: все исследователи сходятся во мнении о наличии минимального риска наличия ЗНО в кистозных и губчатых узлах. При наличии, как минимум, одного подозрительно признака узел относят к 4-й умеренной категории риска. В более ранних классификациях узлы, отнесенные к 4-й категории, имеют широкий диапазон риска злокачественности 5–80% и в некоторых вариантах подразделены на подгруппы. В более поздних классификациях 4 категория имеет риски 5–20% и из нее исключены узлы с подозрительными признаками, кроме слабой гипозоногенности. Ниже отражены данные о включении некоторых важных параметров (эластография, лимфаденопатия, размер узла) непосредственно в систему оценки узла ЩЖ или в качестве дополнительного критерия (табл.).

Таблица демонстрирует, что в более поздних версиях систем TI-RADS прослеживается расширение диапазона риска рака 20–90% среди узлов, отнесенных к 5-й категории. Это произошло благодаря снижению нижнего порогового значения встречаемости ЗНО, ввиду включения в эту категорию узлов хотя бы с одним подозрительным признаком. Такой принцип классификации узлов, с одной стороны, приводит к унификации критериев принятия решения о биопсии широкому кругу исследователей, в том числе с малым опытом работы, с другой стороны, затрудняет коммуникацию со смежными специалистами: многие незлокачественные узлы эхографически ошибочно расцениваются как весьма подозрительные на наличие рака.

С этой точки зрения удачной можно назвать классификацию J. Y. Kwak (2011) с четкой градацией рисков, в зависимости от количества подозрительных признаков. Однако отсутствие в системе критериев экстрапиреоидной инвазии и лимфаденопатии является ее недостатком. Индийская система стратификации рисков (2019) устанавливает риск 5-й категории более 80%, что с большей уверенностью позволяет судить о природе узла до ТАБ.

С точки зрения оценки узлов, имеющих картину ФО, наиболее удобной является EU-TIRADS (2017), учитывающая риски метастазирования ФР и ФВП ЩЖ, в зависимости от максимального размера узла; в ней рекомендован ТАБ даже в 3-й категории низкого риска при размерах узла более 2 см. Российская классификация (2019) схожа с Европейской и также учитывает «малые» признаки ЗНО, характерные и для паттерна ФО, и для ФР.

В более поздних классификациях эластография характеризуется как полезный дополнительный метод дифференциальной диагностики, имеющий высокую ОПЦ, но в отличие от ранних версий не включена в систему оценок рисков из-за высокой межоператорской вариабельности и большого разброса пороговых значений количественных измерений. Ввиду относительно низкой специфичности, эластография может быть использована только совместно с результатами УЗИ в В-режиме [29, 31]. Согласно рекомендациям European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, использование эластографии совместно с оценкой по системе TI-RADS не снижает количества ТАБ, но позволяет более точно рассчитать риски для очаговых образований [30].

Отечественные исследователи однозначно сходятся во мнении о необходимости внедрения классификации на территории РФ для унификации заключений, в том числе среди врачей первичного звена, стандартизации протокола, преемственности динамического наблюдения, оптимизации тактики ведения пациентов с узловым зобом [32]. В национальных рекомендациях по ДРЩЖ под редакцией Д. Г. Бельцевича (2020)

Таблица
Сравнение шкал рисков и оцениваемых параметров различных систем TI-RADS
Table
Comparison of risk scales and estimated parameters of various TI-RADS systems

| Система оценки | Категории и риск (%) | | | | | Параметры | | |
|--------------------------|----------------------|--------------|----------------------------|----------------|---------------|-----------|-----|---------------------|
| | Доброкачественный | Очень низкий | Низкий | Умеренный | Очень высокий | Размер | Л/У | Эласто ¹ |
| № категории | 2 | | 3 | 4 | | | | |
| TI-RADS Horvath 2009 | < 5 | | 5-10 | 10-80 | 5-10 | 10-80 | нет | нет |
| TI-RADS Zubov 2010 | 0 | | 5-10 | 10-90 | 10-80 | 90 | нет | нет |
| TI-RADS Kwak 2011 | 0 | | 1,7 | 3,3-72,2 | 3,3 | 9,2 | нет | нет |
| BTA Petros 2014 | доброкачественный | | промежуточный | подозрительный | | | нет | нет |
| ATA Haugen 2016 | < 1 | < 3 | 5-10 | 10-20 | | | да | нет |
| KsThr Shin 2016 | < 1 | < 3 | 3-15 | 15-50 | | | да | доп ² |
| AACE/ACE/AME Gharib 2016 | < 1 | | 5-15 | | 50-90 | | да | нет |
| ACR -TIRADS Tessler 2016 | 0 | | 4,8 | 5,9-13,8 | | | да | нет |
| EU- TIRADS Russ 2016 | 0 | | 2-4 | 6-17 | | | да | нет |
| TMC-RSS Mahajan 2017 | < 2,4 | | 2,4 | < 18 | | | да | да |
| RU-TIRADS Фисенко 2017 | доброкачественный | | вероятно доброкачественный | подозрительный | | | да | доп |

Прим.: ¹ Эласто. – данные компрессионной эластографии или эластографии сдвиговой волной

Note: ¹ Elasto. – data of compression elastography or shear wave elastography

² Доп. – является дополнительным критерием, не входящим в структуру оценочной системы

Note: ² Add. – is an additional criterion that is not included in the structure of the assessment systems

предложено использование европейской TI-RADS при ультразвуковой оценке узлов ЩЖ [33].

Все вышеупомянутые системы описания узловых образований ЩЖ и стратификации риска злокачественности рассчитаны на основании анализа большого количества пациентов, в том числе со злокачественными опухолями, среди которых доминировал папиллярный РЩЖ, который также преобладает в популяции. Соответственно, эхографические критерии злокачественности в большей степени учитывают УЗ-картину ПР. Только в некоторых рекомендациях упоминаются отличия эхографической картины ФО и ФВПР, требующие дифференцированного подхода к биопсии на основе диаметра узлов. В качестве дополнения к оценке этих форм неоплазии частью исследователей рекомендовано учитывать данные ЦДК и эластографии. Также известно, что именно ФО, имеющие наибольшие сложности в цитологической диагностике, относятся преимущественно к 3–4–5-м категориям по Bethesda, которые в литературе обозначаются как «неопределенные» и имеют риск 6–75%. Именно неопределенные результаты являются показанием к генетическому исследованию с соответствующей коррекцией рисков в цитопатологической классификации Bethesda [3]. В американских рекомендациях важная роль отводится МГИ, которое должно проводиться в случаях ожидаемого влияния на тактику или объем хирургического лечения [4].

В публикации исследователей из Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (2018) приведен подробный анализ существующих цитологических и генетических аспектов диагностики образований ЩЖ. Отмечено, что широкое использование вышеупомянутых диагностических панелей в России невозможно ввиду высокой стоимости и необходимости пересылки биоматериала [34].

В Институте молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук разработан оригинальный диагностический молекулярный классификатор, основанный на анализе экспрессии 11 микрорнк, 4 мрнк, мутации *V600E* в гене *BRAF* и отношения митохондриальной и ядерной ДНК с положительной прогностической ценностью 84,1%, ОПЦ 96%. В рамках этого классификатора ФО подразделяются на ФО с молекулярными маркерами злокачественности и без, что помогает в решении задачи определения тактики ведения этих пациентов [35].

Выводы

Существующие системы описания узловых образований ЩЖ имеют высокую информативность и могут быть применены в рутинной практике. В России с 2020 г. в Национальных рекомендациях требуется использование EU TI-RADS 2017, активно ведется внедрение национальной системы TI-RADS.

Сохраняются сложности в дифференциальной диагностике ФО различного потенциала злокачественности, а также ФВПР как ультразвуковым, так и цитологическим методом. Возможно, задача достижения высокой точности дооперационной диагностики и оценки рисков наличия рака в узловых образованиях ЩЖ будет решаться путем комбинирования различных оценочных шкал для эхографии, эластографии, цитологии и с помощью молекулярно-генетического исследования.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020:252.
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:252. (In Russ.).
3. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Клинические рекомендации: Дифференцированный рак щитовидной железы. *Современная Онкология*. 2020;22(4):30–44. <http://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
4. Bel'tsevech DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Clinical recommendations: Differentiated thyroid cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30–44. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
5. Ali SZ, Cibas ES. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(6):217–222. PMID: 31043290. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. PMID: 26462967. PMID: PMC4739132. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
7. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2005;237(3):794–800. PMID: 16304103. <https://doi.org/10.1148/radiol.2373050220>
8. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–1751. PMID: 19276237. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
9. Zubov A.D., Chirkov Ю.Э., Чередниченко С.И. и др. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы. *Променева диагностика, променева терапія*. 2010;3:3–38.
10. Zubov AD, Chirkov YuE, Cherednichenko SI, et al. TIRADS: ultrasound classification of thyroid nodules. *Radiation diagnosis, radiation therapy*. 2010;3:3–38. (In Russ.).
11. Zubov A.D., Senchenko O.B. Анализ оценки злокачественности узловых образований щитовидной железы врачами ультразвуковой диагностики. *Медицинская визуализация*. 2016;4:25–33.
12. Zubov AD, Senchenko OV. The Analysis of the Evaluation of Malignancy of Thyroid Nodular Formations by Ultrasound Diagnosis Physicians. *Medical Visualization*. 2016;4:25–33. (In Russ.).

9. Zubov A.D., Zmarada S.A., Sidorenko Y.A. и др. Алгоритмы обследования больных с узловыми образованиями щитовидной железы: современное состояние вопроса и действующие стандарты. *Университетская клиника*. 2017;4-1(25):62-69.
- Zubov AD, Zmarada SA, Sidorenko YA, et al. The algorithms of examination of patients with thyroid nodules formations: modern state of the question and the current standards. *University clinic*. 2017;4-1(25):62-69. (In Russ.).
10. Zubov A.D., Azab X. Роль ультразвуковой классификации узлов щитовидной железы THIRADS в оценке онкологического риска и установлении показаний к инвазивным диагностическим вмешательствам. *Вестник Луганского национального университета имени Тараса Шевченко*. 2018;1(12):44-51.
- Zubov AD, Azab H. The role of ultrasound classification of thyroid gland nodes THIRADS in the assessment of oncological risk and the establishment of indications for biopsy. *Bulletin of Luhansk Taras Shevchenko National University*. 2018;1(12):44-51. (In Russ.).
11. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology* 2011;260(3):892-899. PMID: 21771959. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110206>
12. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York: Springer; 2010:236.
13. Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013;168(5):649-655. PMID: 23416955. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0936>
14. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(1):1-122. PMID: 24989897. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>
15. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, et al. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260-269. PMID: 20308462. <https://doi.org/10.1148/radiol.09091284>
16. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1253-1263. PMID: 24276450. PMID: PMC3973781. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2928>
17. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370-395. PMID: 27134526. PMID: PMC4842857. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>
18. Rago T, Scutari M, Santini F, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5274-5280. PMID: 20810572. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0901>
19. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22(1):1-60. PMID: 27167915. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>
20. Shin JH, Han BK, Ko EY, et al. Differentiation of widely invasive and minimally invasive follicular thyroid carcinoma with sonography. *Eur J Radiol*. 2010;74:453-457. PMID: 19369019. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.019>
21. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых 2015 год. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(1):5-12. <https://doi.org/10.14341/serg201615-12>
- Bel'tsevich DG, Vanushko VE, Melnichenko GA, et al. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment. *Endocrine Surgery*. 2016;10(1):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg201615-12>
22. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия*. 2017;11(1):6-26. <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>
- Bel'tsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>
23. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. PMID: 28372962. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
24. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-237. PMID: 29167761. PMID: PMC5652895. <https://doi.org/10.1159/000478927>
25. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, et al. The follicular variant of papillary thyroid carcinoma: characteristics of preoperative ultrasonography and cytology. *Ultrasonography*. 2016;35:47-54. <https://doi.org/10.14366/usg.15037>
26. Rago T, Santini F, Scutari M, et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2917-2922. PMID: 17535993. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0641>
27. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008;18:523-531. PMID: 18466077. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0323>
28. Mahajan A, Vaish R, Arya S, et al. Diagnostic performance of thyroid multimodal-imaging comprehensive risk stratification scoring (TMC RSS) system in characterising thyroid nodules. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):e17588-e17588. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e17588
29. Фисенко Е.П., Сенча А.Н., Катрич А.Н., и др. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(2):19-27. <https://doi.org/10.14341/ket10115>
- Fisenko EP, Sencha AN, Katrich AN, et al. On the need to introduce the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(2):19-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket10115>
30. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in Med*. 2013;34:238-253. PMID: 23605169. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335375>
31. Щербина В.Г., Митина Л.А., Решетов И.В. и др. Применение системы TIRADS и компрессионной эластографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Голова и шея*. 2017;1:5-12.
- Shcherbina VG, Mitina LA, Reshetov IV, et al. TIRADS system and compression elastography application in differential diagnostics of thyroid nodules. *Head and Neck*. 2017;1:5-12. (In Russ.).
32. Квасова А.А., Катрич А.Н. Первый опыт применения классификационной системы TI-RADS в работе отделения

ультразвуковой диагностики многопрофильного стационара. *Инновационная медицина Кубани*. 2017;7:27–33.

Kvasova AA, Katrich AN. TI-RADS classification system and its first application in the ultrasound diagnosis department in the multi-speciality hospital. *Innovative Medicine of Kuban*. 2017;7:27–33. (In Russ.).

33. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. *Современная онкология*. 2020;22(4):30–44. <http://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>

Bel'tsevich DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Clinical recommendations. Differentiated thyroid cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30–44. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>

34. Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М. и др. Диагностика новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2018;12(3):109–127. <https://doi.org/10.14341/serg9977>

Kachko VA, Semkina GV, Platonova NM, et al. Diagnosis of thyroid neoplasms: the state of art on 2018. *Endocrine surgery*. 2018;12(3):109–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg9977>

35. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Новости хирургии*. 2020;28(3):284–289. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.3.284>

Lukyanov SA, Sergiyko SV, Titov SE, et al. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *Surgery news*. 2020;28(3):284–289. (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.3.284>

Сведения об авторах

Поморцев Алексей Викторович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Митина Лариса Анатольевна, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3563-7293>

Шербина Виктория Германовна, ассистент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1641-8167>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Aleksey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiation Diagnostics Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Larisa A. Mitina, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Ultrasound Diagnostics Department, Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3563-7293>

Viktoriya G. Shcherbina, Assistant of the Radiation Diagnostics Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1641-8167>

Conflict of interest: none declared.



Патогенетические особенности эпителиально-мезенхимального перехода при онкологических заболеваниях

© **Е.А. Пасечникова^{1*}, В.Н. Бодня^{1,2}, Д.В. Кадомцев³, А.Ю. Георгиева¹, В.А. Порханов^{1,2}, Д.Д. Шевчук¹**

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

* Е.А. Пасечникова, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, pasechnikovali@rambler.ru

Поступила в редакцию 8 февраля 2022 г. Исправлена 25 февраля 2022 г. Принята к печати 28 февраля 2022 г.

Резюме

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это клеточно-биологический механизм, происходящий в широком диапазоне тканей под воздействием белков-маркеров (E-кадгерина, виментина, SNAIL, TWIST, SLUG, ZEB1, EMT-TF), опухолевого микроокружения и генетических особенностей; представляет собой многоступенчатое развитие и преобразование клеток эпителиального фенотипа в клетки, приобретающие мезенхимальные черты разной степени выраженности. Данные квазимезенхимальные клетки характеризуются такими свойствами, как стволовость, опухолевая гетерогенность, повышенная инвазивность, лекарственная устойчивость и склонность к отдаленному метастазированию, что способствует пролиферации неопластических клеток, опухолевой диссеминации и инициации метастазирования. Это в свою очередь индуцирует возникновение резистентности к медикаментозной терапии и рецидива онкологических заболеваний.

В рамках данной работы проведен литературный обзор актуальных, индексированных в PubMed научных публикаций, посвященных феномену ЭМП. Целью исследования являлась оценка биохимических и молекулярных патогенетических механизмов ЭМП и влияние его маркеров на прогрессирование неопластических процессов и эффективность проводимого лечения.

На данный момент еще не составлена единая схема ЭМП, которая объединяла бы все молекулярные преобразования клеток с квазимезенхимальным фенотипом, однако анализируя особенности данной клеточной программы, можно выявить методы терапии, нацеленные на подавление пластичности раковых клеток, предотвращение индукции ЭМП путем блокирования контекстных сигналов и индукцию мезенхимально-эпителиальный переход на определенных этапах развития опухоли, что позволит уменьшить риск опухолевой диссеминации и повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, опухолевое микроокружение, стволовость, опухолевая гетерогенность, раковая стволовая клетка

Цитировать: Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Порханов В.А., Шевчук Д.Д. Патогенетические особенности эпителиально-мезенхимального перехода при онкологических заболеваниях. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):85–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>

The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: pathogenetic features

© **Elizaveta A. Pasechnikova^{1*}, Vadim N. Bodnya^{1,2}, Dmitry V. Kadomtsev³, Anastasia Yu. Georgieva¹, Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Daniil D. Shevchuk¹**

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Clinical Oncology Dispensary no. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Elizaveta A. Pasechnikova, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, pasechnikovali@rambler.ru

Received: February 8, 2022. Received in revised form: February 25, 2022. Accepted: February 28, 2022.

Abstract

The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a cellular biological process, that occurs in a wide range of cells and tissues and is triggered by complex regulatory networks involving transcriptional control with SNAIL, ZEB1, ZEB2, Twist, SLUG, E-cadherin, vimentin, tumor microenvironment and genetic characteristics. EMT is represented by the multi-stage development and transformation of cells of the epithelial phenotype into cells that acquire mesenchymal features of various severity. These quasi-mesenchymal cells are characterized by stemness, tumor heterogeneity, increasing invasiveness, drug resistance and a tendency to distant metastasis, which leads to the proliferation of neoplastic cells, tumor dissemination and initiation of metastasis, which induces the therapy resistance and the oncological recurrence.



This review is based on the latest scientific publications about the EMT phenomenon, indexed in PubMed. The aim of the study was to evaluate the biochemical and molecular pathogenetic mechanisms of EMT and the effect of EMT markers on the progression of neoplastic processes and the effectiveness of the treatment.

Nowadays the proper EMT scheme that combines all the molecular transformations of cells with quasi-mesenchymal phenotype doesn't exist. But analyzing the features of this cellular program, we can find the proper therapy, that could be able to suppress the plasticity of cancer cells, prevent EMT induction by blocking contextual signals, and induce mesenchymal-epithelial transition. All these aspects will lead to the reduction of the risk of tumor dissemination and the increase of the effectiveness of cancer treatment.

Keywords: epithelial-to-mesenchymal transition, tumor microenvironment, stemness, tumor heterogeneity, cancer stem cell

Cite this article as: Pasechnikova E.A., Bodnya V.N., Kadomtsev D.V., Georgieva A.Yu., Porhanov V.A., Shevchuk D.D. The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: pathogenetic features. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):85–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>

Введение

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это клеточно-биологический механизм, играющий важную роль в развитии и прогрессировании рака: под воздействием опухолевого микроокружения, маркеров ЭМП и генетических особенностей, эпителиальные клетки трансформируются в клетки мезенхимального фенотипа разной степени выраженности согласно эпителиально-мезенхимальной фенотипической оси. Клетки, прошедшие ЭМП, характеризуются следующими свойствами: инвазивность, стволовость, лекарственная устойчивость и склонность к отдаленному метастазированию, что способствует рецидиву и прогрессированию онкологических заболеваний. В настоящее время мы не обладаем систематическим представлением о биохимических и молекулярных патогенетических механизмах ЭМП, но изучая особенности данной клеточной программы, можем проанализировать методы терапии, нацеленные на ЭМП, что повысит уровень эффективности лечения злокачественных новообразований.

ЭМП как физиологический процесс

Эпителиально-мезенхимальный переход – это клеточно-биологический механизм, физиологически происходящий в широком диапазоне типов тканей на разных стадиях онтогенеза. Впервые был описан Элизабет Хэй в 1982 г., как один из ведущих механизмов эмбрионального морфогенеза, обуславливающий образование различных типов клеток у многоклеточных животных [1]. ЭМП дает начало мезодерме, первичной мезенхиме и мигрирующим клеткам нервного гребня из примитивной полоски во время гаструляции [2]. Согласно исследованию T. Van de Putte и соавт., нарушение этой программы у мышей путем подавления экспрессии определенных факторов транскрипции, которые организуют программу ЭМП (EMT-TFs), приводит к серьезным дефектам развития [3].

Эпителиальные клетки, прошедшие ЭМП, приобретают свойства мезенхимальных. При этом возможна разная степень приобретения ими мезенхимальных характеристик [4]. Цитологические различия между крайней степенью эпителиального и мезенхимального состояния определяются в апикально-базальной полярности и выраженных межклеточных соединениях

у эпителиальных клеток и веретенообразной форме без апикально-базальной полярности у мезенхимальных, что обеспечивает их подвижность и инвазивность [5].

ЭМП играет важную роль в патогенезе заживления ран, фиброзных изменений тканей и прогрессирования неопластических процессов [6]. Во всех этих процессах ЭМП и диаметрально противоположный ему мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП) вызывают, помимо структурных, множественные фундаментальные изменения в физиологии клетки. Например, во время эпителизации раны жизнеспособные клетки эпителия на краю участка альтерации подвергаются частичному ЭМП, приобретая подвижность для восстановления эпителиального слоя. Данные квазимезенхимные клетки, созданные путем ЭМП, затем возвращаются к своему эпителиальному фенотипу посредством МЭП, чтобы восстановить целостность эпителиального слоя [7].

Активация программы ЭМП возможна как в нормальных эпителиальных клетках, так и в их неопластических производных. Механизм ЭМП наиболее исследован в прогрессировании карцином: мезенхимальные признаки, вызванные им, позволяют клеткам карциномы завершить этапы каскада инвазии-метастазирования, включая локальную инвазию неопластических клеток в первичную опухолевую локализацию, интра- и экстравазацию в паренхиму отдаленных тканей и образование микрометастатических сателлитов [8]. Согласно исследованию O. Gotoh и соавт., клетки карциномы нечасто теряют все эпителиальные признаки, становясь полностью мезенхимальными. Редкое исключение составляют карциносаркомы, в которых сосуществуют различные эпителиальные и мезенхимальные компартменты, происходящие от общего клеточного предшественника [9].

Программа ЭМП пластична и обратима, что согласно O. H. Osafa и соавт., играет существенную роль на последнем этапе метастатического каскада при разрастании диссеминированных микрометастатических отложений в макроскопические метастазы – процессе колонизации. Исследование проводилось путем введения ксенотрансплантантов, полученных от онкологических больных, в организм мышей. После развития ЭМП происходила диссеминация данных

трансплантированных опухолевых клеток, однако образование макрометастазов возникло только после ЭМП. Таким образом, изучение влияния ЭМП на возникновение и развитие неопластических процессов должно быть ассоциировано с динамичностью данного перехода и воздействием тканевого микроокружения [10].

Механизм и маркеры ЭМП

В программе ЭМП участвуют клетки на разных этапах дифференцировки и онкогенеза, как эпителиоциты, так и клетки злокачественных опухолей. Согласно исследованию L. Bornes и соавт., ЭМП представляет собой не линейный процесс, а многоступенчатое развитие и преобразование клеток эпителиального фенотипа в клетки, приобретающие черты мезенхимальных. Промежуточные этапы преобразования клеток между эпителиальным и мезенхимальным состоянием способствуют пролиферации и опухолевой диссеминации ввиду таких черт, как повышенная инвазивность и лекарственная устойчивость [11].

ЭМП обусловлен небольшим количеством главных маркеров: E-кадгерин, виментин, SNAIL, TWIST, SLUG и ZEB1, EMT-TF. Эти белки в разной степени способны подавлять эпителиальные свойства и индуцировать мезенхимальные особенности [12].

E-кадгерин, как и N-кадгерин, представляет собой трансмембранный гликопротеин, обеспечивающий межклеточные соединения эпителиоцитов. В физиологических условиях E-кадгерин супрессирует непластические клетки, изолируя β -катенин от его связывания с TCF (фактор T-клеток, обеспечивающий сигнальный путь WNT) [13].

В процессе ЭМП и перехода клеток в более мезенхимальное состояние экспрессия кадгеринов уменьшается, что, по данным Y.I. Petrova и соавт., коррелирует с активизацией метастатического каскада. Потеря экспрессии E-кадгерина в связи с ЭМП часто происходит во время метастазирования опухоли. Молекулярные механизмы регуляции кадгерина обусловлены изменением адгезивности и мутациями. Метастазирование экспрессирующих E-кадгерин клеток рака молочной железы в легкие зависит от сниженной адгезивной функции данного маркера. Увеличение адгезивной способности при терапии моноклональными антителами способствует уменьшению числа легочных метастазов, а первичная опухоль не изменяется. Также на адгезивную способность E-кадгерина влияют миссенс-мутации при раке желудка, что свидетельствует о важности генетического дефицита в прогрессировании данной патологии [14]. Согласно данным S.H.M. Wong и соавт., нарушение регуляции экспрессии E-кадгерина, связанное с ЭМП, коррелирует с плохим прогнозом и выживаемостью у онкологических пациентов. Экспрессия E-кадгерина

ассоциирована со снижением клеточной инвазивности, ингибированием роста, апоптозом, остановкой клеточного цикла и дифференцировки [15].

ЭМП и опухолевая прогрессия способствуют изменению цитоскелета неопластических клеток, потере эпителиальных маркеров (E-кадгерина) и увеличению мезенхимальных (виментина). C.Y. Liu и соавт. проводили иммуногистохимическую оценку мезенхимальных маркеров у пациенток с раком груди после химиотерапии. Было выявлено, что повышение уровня мРНК виментина коррелирует с плохим клиническим прогнозом, т.к. данный мезенхимальный маркер опосредует реорганизацию цитоскелета для поддержания механической целостности раковых клеток после ЭМП. Экспериментальное уменьшение уровня виментина *in vitro* в клетках MCF7 доказало реорганизацию цитоскелета и уменьшение фокальных спаек, что привело к нарушению механической прочности из-за снижения жесткости клеток и сократительной силы. Кроме того, сверхэкспрессия виментина в данной клеточной линии способствовала увеличению жесткости и подвижности клеток, их направленной миграции, смене полярности микротрубочек, увеличению мезенхимального фенотипа из-за роста β 1-интегрина и потере E-кадгерина [16].

В настоящее время еще не получено полное представление о биохимическом и молекулярном механизме ЭМП. Известно, что данным процессом управляет сложная регуляторная сеть, индуцирующая транскрипцию, посттранскрипцию, эпигенетическую модификацию, альтернативный сплайсинг, стабильность белков и субклеточную локализацию. EMT-TFs ZEB1 и SNAIL образуют петли двойной отрицательной обратной связи с miR-200 и miR-34, которые в свою очередь поддерживают эпителиальный гомеостаз в физиологических условиях [17]. Такие факторы транскрипции, как *ELF5*, *GRHL2*, *TP53*, *OVOL1*, *OVOL2* действуют как «хранители эпителиального фенотипа», подавляя экспрессию специфических ЭМП-TFs [18].

Клетки, находящиеся в эпителиальном и мезенхимальном состояниях, по-разному участвуют в сплайсинге РНК [19]. Некоторые из факторов сплайсинга, такие как подгруппа ESRP, связаны с эпителиальным фенотипом и регулируют продукцию ключевых транскриптов, чьи кодируемые продукты участвуют в межклеточной адгезии, адгезии клеточного матрикса и инвазии [20]. Факторы сплайсинга QKI и RBFOX2 активируются в более мезенхимальном состоянии клеток, подавляя их эпителиальные свойства [21].

В исследовании J. Hong и соавт. доказано, что на уровне белковых молекул процесс ЭМП регулируется убиквитин-опосредованной деградацией и индуцированной фосфорилированием субклеточной локализацией специфических ЭМП-TFs.

Убиквитинлигазы и фосфатазы, участвующие в этом процессе, могут быть индуцированы множеством внутриклеточных сигнальных каналов, таких как WNT, MAPK и пути повреждения ДНК [22]. Кроме того, установление и поддержание мезенхимальных состояний требует специфических контекстных сигналов, а различные промежуточные состояния ЭМП поддерживаются разным опухолевым микроокружением. Например, согласно исследованию J. Xu и соавт., TGF- β индуцирует ЭМП и поддерживает мезенхимальное состояние опухолевых клеток [23].

Опухолевый ответ и переход клетки в более мезенхимальное состояние зависит от комбинаций контекстных сигналов. Как описано D.F. Quail и соавт., активация программ ЭМП индуцируется сходящимися гетеротипическими сигналами *in vivo*. Учитывая гетерогенное клеточное микроокружение внутри опухоли, отдельные раковые клетки в разных местах могут располагаться на разных расстояниях от стромальных клеток, излучающих сигналы, встречаться с разными уровнями цитокинов, индуцирующих ЭМП, и испытывать разную степень гипоксии [24]. Эта теория объясняет топологическую локализацию признаков, вызванных ЭМП, в отдельных опухолях. Например, при анализе плоскоклеточного рака головы и шеи на одноклеточном уровне было обнаружено, что клетки с частичными характеристиками ЭМП пространственно локализованы на переднем крае первичных опухолей и способствуют инвазии [25].

ЭМП и стволовость

Концепция раковых стволовых клеток (РСК) заключается в том, что опухоли представлены фенотипически разными субпопуляциями раковых клеток, некоторые из которых способны к самообновлению и генерации дифференцированных клеточных производных. T. Shibue и соавт. утверждают, что РСК играют важную роль в продолжающемся росте опухоли, инициации метастазирования, возникновении лекарственной устойчивости и рецидиве опухоли после терапии [26].

РСК ассоциированы с ЭМП. Согласно исследованию H. Long и соавт., клетки рака молочной железы после прохождения ЭМП приобретают свойства РСК, а именно, стволовость. Также данные авторы отмечают прямую положительную коррелятивную связь стволовости и рака поджелудочной железы, предстательной железы, яичников и колоректального рака [27].

Однако, как утверждают В. Bierie и соавт., ЭМП не всегда ассоциирован со стволовостью, так как ассоциированное с ЭМП появление мезенхимальных черт в клетках карциномы не всегда связано с приобретением свойств стволовых клеток. Несколько возможных объяснений этого исследования заслуживают дальнейшего изучения:

1) черты стволовых и мезенхимальных клеток могут быть несовместимы;

2) для координации программы ЭМП и приведения клеток в состояние стволовых необходима экспрессия определенных факторов транскрипции или других генных регуляторов (SOX9 в дифференцированных эпителиальных клетках молочной железы);

3) только те клетки, которые сочетают в себе определенные эпителиальные и мезенхимальные признаки приобретают свойства стволовых [28].

ЭМП и метастатическое поражение

Согласно клиническим исследованиям P. Mehlen и соавт., именно метастазы, а не первичная опухоль, становятся причиной смерти 90% больных онкологическими заболеваниями [29]. ЭМП индуцирует повышенную подвижность опухолевых клеток, что способствует отделению клеток первичной опухоли и инициации каскада инвазии-метастазирования. По мнению A. M. Krebs и соавт., индукция ЭМП *in vitro* способствует потере межклеточных соединений клеток карциномы и прорыву базальной мембраны за счет повышенной экспрессии ферментов, лизирующих матрикс, и опухолевой инвазии [30].

В статье N. Aceto и соавт. описан иной вариант опухолевой диссеминации – «коллективная миграция», при которой мигрируют не отдельные клетки, а опухолевые популяции, что подтверждается поликлональной природой метастатических колоний [31]. Основная часть диссеминированных клеток имеет эпителиальный фенотип, выраженные межклеточные связи и экспрессирует E-кадгерин, но часть клеток приобретает мезенхимальные черты, чтобы обеспечить колонии подвижность для разрушения межклеточного матрикса и прорыва базальной мембраны [32].

Пластичность и дуализм являются крайне значимым свойством ЭМП, способствующим опухолевой диссеминации. Так, в исследовании J.H. Tsai и соавт., базирующемся на моделировании ЭМП у мышей с раком кожи и молочной железы, пришли к выводу, что активация данного механизма важна для распространения первичных опухолевых клеток в легкие, но для образования этими клетками макрометастазов необходимы мезенхимальные характеристики [33]. Таким образом, для преодоления опухолевыми клетками состояния покоя и возобновления пролиферативной активности иницируется МЭП.

Состояние покоя или дормантное состояние возникает в опухолевых клетках после процесса микрометастазирования при проникновении в новую тканевую среду. Данные дормантные микрометастазы неспособны к клеточному делению, так увеличение числа клеток опухоли способствует активации иммунной системы и иммунным атакам. Наличие

дормантных опухолевых клеток, по мнению S. Braun и соавт., коррелирует с клиническим рецидивом опухоли [34]. Таким образом, для предотвращения развития макрометастазов необходимо устранить дормантные клетки опухоли, которые можно обнаружить по экспрессии маркеров ЭМП [35].

ЭМП и опухолевая гетерогенность

Опухолевая гетерогенность, обусловленная наличием фенотипически разнообразных клеток на разных этапах дифференцировки раковых стволовых клеток и опухолевого микроокружения, является основным препятствием к успешному терапевтическому блокированию прогрессирования рака. Опухолевые клетки с одинаковым генотипом способны к трансформации в различные фенотипические состояния посредством эпигенетических регуляторных механизмов. Способность программы ЭМП генерировать инвазивные мезенхимальные клетки и РСК представляет собой пример того, как данные механизмы способствуют формированию неоднородности опухоли [36]. В исследовании S. Koren и соавт. описано, как экспрессия онкогена *PIK3CAH1047R* в эпителиальных клетках молочных желез мышей вызывает переход клеток в мультипотентное стволоподобное состояние и тем самым способствует образованию гетерогенной многопрофильной опухоли молочной железы. Таким образом, мутантные онкогены индуцируют пластичность раковых клеток, генерируя дочерние клетки с различной лекарственной устойчивостью, способностью к инвазии и метастазированию [37]. В работе I. Pastushenko и соавт. была проведена оценка вариативного потенциала ЭМП на мышках с моделированным плоскоклеточным раком кожи. Было доказано существование клеточных колоний в первичной опухоли на разных стадиях ЭМП, что свидетельствует о различиях в их инвазивности и метастатическом потенциале. Результаты данных исследований свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения пластичности опухолевых клеток для повышения эффективности лечения онкологических заболеваний [38].

ЭМП и лекарственная устойчивость

Согласно биологическим свойствам ЭМП доказано, что опухолевые клетки, перешедшие из эпителиального состояния в мезенхимальное, вместе с утратой апикально-базальной полярности и межклеточных соединений приобретают устойчивость к апоптозу и воздействию лекарственных веществ [39]. Резистентность к воздействию лекарственных препаратов, обусловленная ЭМП, базируется на следующих патогенетических звеньях: замедлении скорости пролиферации, увеличении экспрессии антиапоптотических белков, активации связывающей АТФ, изменении реакции трансмембранных

рецепторов [40]. Например, в статье L. A. Byers описано, что при трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальное состояние у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и яичников, снижается активность тирозинкиназы EGFR и повышается рецепторная активность AXL, тем самым обеспечивая устойчивость к терапии, направленной на EGFR [41]. В исследовании A. N. Nata и соавт. было обнаружено, что устойчивость к лекарственным средствам, обусловленная ЭМП, представляет собой важную промежуточную стадию, позволяя изначально отрицательным по EGFR T790M клеткам немелкоклеточного рака легкого приобретать эту мутацию после лечения ингибиторами EGFR [42].

В ряде исследований S. Terry и соавт. также предполагают, что программа ЭМП способствует созданию иммуносупрессивного микроокружения опухоли, повышая ее устойчивость к иммунотерапии за счет подавления инфильтрации цитотоксических Т-лимфоцитов и, как следствие, снижению восприимчивости опухолевых клеток к лизису и механизмам апоптоза [43]. В работе A. Dongre и соавт. было изучено, что мезенхимальные клетки модели опухоли молочной железы мышей типа MMTV-PyMT экспрессируют заметно более низкие уровни молекул MHC-I и β 2-микроглобулина в сравнении с их эпителиальными аналогами [44].

M. Z. Noman и соавт. описывают, что повышение уровня опухолевого маркера ЭМП ZEB1 индуцирует экспрессию PDL1 – лиганда ингибитора контрольных точек, который, связываясь с рецептором PD-1, вырабатываемым Т-лимфоцитами, подавляет их миграцию, пролиферацию и секрецию цитотоксических медиаторов и таким образом ограничивает способность иммунной системы уничтожать опухолевые клетки [45].

Влияние опухолевого микроокружения изучено C. Kudo-Saito и соавт. Неопластические клетки меланомы, прошедшие Snail индуцированный ЭМП, секретуют TGF- β и тромбоспондин-1, увеличивая инфильтрацию Т-супрессоров [46]. О подобных наблюдениях сообщалось на моделях рака груди MMTV-PyMT, в которых опухоли с эпителиальным фенотипом содержали больше макрофагов M1 (противоопухолевых) и Т-киллеров, чем мезенхимальные опухоли, где выше число Т-хелперов и M2 макрофагов, стимулирующих процессы пролиферации и ангиогенеза [41]. Эти исследования свидетельствуют об острой необходимости дальнейшего изучения влияния ЭМП на модуляцию опухолевой микросреды. Данное иммуносупрессивное микроокружение способно защищать РСК эпителиального и мезенхимального фенотипа, которые, сохраняясь, способны инициировать новые клеточные колонии, что приводит к клиническому рецидиву.

Выводы и перспективы исследования

Обзор литературы по теме ЭМП позволяет по-новому взглянуть на процессы опухолевой инициации, промоции, прогрессии и метастатического каскада, т. к. переход клеток в более мезенхимальное состояние неразрывно связан с данными неопластическими преобразованиями. Миграция единичных опухолевых клеток, как и образование опухолевых макросателлитов, базируется на изменении цитоскелета, клеточной полярности и влиянии опухолевого микроокружения, контекстные сигналы которого индуцируют данные процессы.

Учитывая плейотропную роль программы ЭМП в каскаде инвазии-метастазирования и приобретении терапевтической резистентности, остро необходима разработка новых стандартов терапии, нацеленных на данную клеточную программу и дальнейшее изучение РСК, ЭМП и МЭП для полного осознания клеточной биологии онкологических процессов.

Наиболее актуальными аспектами в изучении и формировании единой схемы ЭМП, объединяющей все молекулярные преобразования клеток, приобретающих более мезенхимальный фенотип являются:

1. Пристальное изучение раковых клеток, которые подверглись ЭМП и обладают мезенхимальными особенностями РСК в контексте предотвращения возникновения резистентности к проводимой терапии. Обнаружено, что рецепторная тирозинкиназа AXL связана с индукцией ЭМП и возникновением лекарственной устойчивости у пациентов с НМРЛ. При обработке как ингибиторами EGFR, так и AXL, клетки НМРЛ больше не могли развивать вызванную ЭМП устойчивость к лечению эрлотинибом (ингибитор EGFR) в модели ксенотрансплантата мышцы. Первый AXL-специфический ингибитор – BGB324 недавно вступил в клинические испытания [47].

2. Индукция МЭП на определенных этапах развития опухоли с помощью методов лечения, индуцирующих дифференцировку, для блокировки опухолевой диссеминации. Например, холерный токсин и форсколин усиливают передачу сигналов протеинкиназы А, запуская процесс МЭП и тем самым снижая инвазивность опухолевых клеток молочной железы [48]. Клиническая реализация этой стратегии должна быть разработана с большой осторожностью, так как процесс МЭП может фактически способствовать колонизации – последнему этапу каскада инвазии-метастазирования.

3. Подавление пластичности раковых клеток и предотвращение индукции ЭМП путем блокирования контекстных сигналов, вызывающих и поддерживающих определенные мезенхимальные состояния. С этой точки зрения ингибиторы TGF- β являются наиболее интенсивно исследуемыми соединениями против ЭМП. Один конкретный ингибитор TGF- β ,

названный LY2157299, недавно прошел клинические испытания [49]. Однако следует отметить, что TGF- β оказывает многогранное воздействие на раковые клетки, в зависимости от опухолевого микроокружения. Хотя текущие терапевтические стратегии, нацеленные на программу изучения ЭМП, все еще находятся в зачаточном состоянии, это общее направление представляет собой привлекательный путь для будущей разработки действительно эффективных методов лечения, предназначенных для терапии опухолей высокой степени злокачественности.

Литература/References

1. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178–196. PMID: 24556840. PMCID: PMC4240281. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
2. Nieto MA, Huang RYJ, Jackson RA, et al. EMT: 2016. *Cell.* 2016;166(1):21–45. PMID: 27368099. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>
3. Van de Putte T, Maruhashi M, Francis A, et al. Mice lacking ZFH1B, the gene that codes for Smad-interacting protein-1, reveal a role for multiple neural crest cell defects in the etiology of Hirschsprung disease-mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;72(2):465–470. PMID: 12522767. PMCID: PMC379238. <https://doi.org/10.1086/346092>
4. Caja L, Tan E-J. Epithelium to mesenchyme transition. *Encyclopedia of Cancer (Third Edition).* 2019:14–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65024-9>
5. Sato M, Shames D, Hasegawa Y. miRNAs in Transitions: EMT, MET, and EndoMT. *MicroRNA in Regenerative Medicine.* 2015:893–915. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405544-5.00034-4>
6. Ribatti D, Tamma R, Annesse T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational oncology.* 2020;13(6):100773. PMID: 32334405. PMCID: PMC7182759. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773>
7. Williams ED, Gao D, Redfern A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. *Nature Reviews Cancer.* 2019;19(12):716–732. PMID: 31666716. PMCID: PMC7055151. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0213-x>
8. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017;168(4):670–691. PMID: 28187288. PMCID: PMC5308465. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>
9. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinomas. *Nature communications.* 2019;10(1):4965. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12985-x>
10. Ocaña OH, Córcoles R, Fabra A, et al. Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. *Cancer Cell.* 2012;22(6):709–724. PMID: 23201163. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.10.012>
11. Bornes L, Belthier G, van Rheenen J. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Light of Plasticity and Hybrid E/M States. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(11):2403. PMID: 34072345. PMCID: PMC8197992. <http://doi.org/10.3390/jcm10112403>
12. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer.* 2007;7(6):415–428. PMID: 1708028. <https://doi.org/10.1038/nrc2131>

13. Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;116:317–336. PMID: 23481201. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-394311-8.00014-5>
14. Petrova YI, Schecterson L, Gumbiner BM. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Mol Biol Cell.* 2016;27(21):3233–3244. PMID: 27582386. PMCID: 5170857. <http://doi.org/10.1091/mbc.E16-01-0058>
15. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, et al. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;121:11–22. PMID: 29279096. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
16. Liu CY, Lin HH, Tang MJ, et al. Vimentin contributes to epithelial-mesenchymal transition cancer cell mechanics by mediating cytoskeletal organization and focal adhesion maturation. *Oncotarget.* 2015;6(18):15966–15983. PMID: 25965826. PMCID: PMC4599250. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.3862>
17. Siemens H, Jackstadt R, Hüntgen S, et al. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions. *Cell Cycle.* 2011;10(24):4256–4271. PMID: 22134354. <http://doi.org/10.4161/cc.10.24.18552>
18. Watanabe K, Villarreal-Ponce A, Sun P, et al. Mammary morphogenesis and regeneration require the inhibition of EMT at terminal end buds by *Ovol2* transcriptional repressor. *Dev Cell.* 2014;29(1):59–74. PMID: 24735879. PMCID: PMC4062651. <http://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.03.006>
19. Shapiro IM, Cheng AW, Flytzanis NC, et al. An EMT-driven alternative splicing program occurs in human breast cancer and modulates cellular phenotype. *PLoS Genet.* 2011;7(8):e1002218. PMID: 21876675. PMCID: PMC3158048. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002218>
20. Warzecha CC, Sato TK, Nabet B, et al. ESRP1 and ESRP2 are epithelial cell-type-specific regulators of FGFR2 splicing. *Mol Cell.* 2009;33(5):591–601. PMID: 19285943. PMCID: PMC2702247. <http://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.01.025>
21. Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell.* 2015;160(6):1125–1134. PMID: 25768908. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.014>
22. Hong J, Zhou J, Fu J, et al. Phosphorylation of Serine 68 of Twist1 by MAPKs stabilizes Twist1 Protein and Promotes Breast Cancer Cell Invasiveness. *Cancer Res.* 2011;71(11):3980–3990. PMID: 21502402. PMCID: PMC3107354. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2914>
23. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009;19(2):156–172. PMID: 19153598. PMCID: PMC4720263. <http://doi.org/10.1038/cr.2009.5>
24. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013;19(11):1423–1437. PMID: 24202395. PMCID: PMC3954707. <http://doi.org/10.1038/nm.3394>
25. Puram SV, Tirosh I, Parkhi AS, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell.* 2017;171(7):1611–1624.e24. PMID: 29198524. PMCID: PMC5878932. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.044>
26. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(10):611–629. PMID: 28397828. PMCID: PMC: 5720366. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.44>
27. Long H, Xiang T, Qi W, et al. CD133+ ovarian cancer stem-like cells promote non-stem cancer cell metastasis via CCL5 induced epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget.* 2015;6(8):5846–5859. PMID: 25788271. PMCID: PMC4467406. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.3462>
28. Bierie B, Pierce SE, Kroeger C, et al. Integrin-β4 identifies cancer stem cell-enriched populations of partially mesenchymal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(12):E2337–E2346. <http://doi.org/10.1073/pnas.1618298114>
29. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(6):449–458. PMID: 16723991. <http://doi.org/10.1038/nrc1886>
30. Krebs AM, Mitschke J, Lasierra Losada M, et al. The EMT-activator *Zeb1* is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer. *Nat Cell Biol.* 2017;19(5):518–529. PMID: 28414315. <http://doi.org/10.1038/ncb3513>
31. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014;158(5):1110–1122. PMID: 25171411. PMCID: PMC4149753. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.013>
32. Revenu C, Gilmour D. EMT 2.0: shaping epithelia through collective migration. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(4):338–342. PMID: 19464162. <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.007>
33. Tsai JH, Donaher JL, Murphy DA, et al. Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell.* 2012;22(6):725–736. PMID: 23201165. PMCID: PMC3522773. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.09.022>
34. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(8):793–802. PMID: 16120859. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa050434>
35. Klein CA. Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature.* 2013;501(7467):365–372. PMID: 24048069. <http://doi.org/10.1038/nature12628>
36. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):81–94. PMID: 29115304. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
37. Koren S, Reavie L, Couto JP, et al. PIK3CA(H1047R) induces multipotency and multi-lineage mammary tumours. *Nature.* 2015;525(7567):114–118. PMID: 26266975. <http://doi.org/10.1038/nature14669>
38. Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature.* 2018;556(7702):463–468. PMID: 29670281. <http://doi.org/10.1038/s41586-018-0040-3>
39. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009;139(5):871–890. PMID: 19945376. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
40. Saxena M, Stephens MA, Pathak H, et al. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. *Cell Death Dis.* 2011;2(7):e179. PMID: 21734725. PMCID: PMC3199722. <http://doi.org/10.1038/cddis.2011.61>
41. Byers LA, Diao L, Wang J, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies *Axl* as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):279–290. PMID: 23091115. PMCID: PMC3567921. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1558>
42. Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med.* 2016;22(3):262–269. PMID: 26828195. PMCID: PMC4900892. <http://doi.org/10.1038/nm.4040>

43. Terry S, Savagner P, Ortiz-Cuaran S, et al. New insights into the role of EMT in tumor immune escape. *Mol Oncol.* 2017;11(7):824–846. PMID: 28614624. PMCID: PMC5496499. <http://doi.org/10.1002/1878-0261.12093>

44. Dongre A, Rashidian M, Reinhardt F, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Contributes to Immunosuppression in Breast Carcinomas. *Cancer Res.* 2017;77(15):3982–3989. PMID: 28428275. PMCID: PMC5541771. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3292>

45. Noman MZ, Janji B, Abdou A, et al. The immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in EMT-activated human breast cancer cells by a mechanism involving ZEB-1 and miR-200. *Oncimmunology.* 2017;6(1):e1263412. PMID: 28197390. PMCID: PMC5283623. <http://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1263412>

46. Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell.* 2009;15(3):195–206. PMID: 19249678. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.01.023>

47. Byers LA, Gerber D, Peguero J, et al. A phase I/II and pharmacokinetic study of BGB324, a selective AXL inhibitor as monotherapy and in combination with erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer.* 2016;69(1):S18–S19. [http://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)32636-3](http://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)32636-3)

48. Pattabiraman DR, Bierie B, Kober KI, et al. Activation of PKA leads to mesenchymal-to-epithelial transition and loss of tumor-initiating ability. *Science.* 2016;351(6277):aad3680. PMID: 26941323. PMCID: PMC5131720. <http://doi.org/10.1126/science.aad3680>

49. Herberth S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4479–4499. PMID: 26309397. PMCID: PMC4539082. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86621>

Сведения об авторах

Пасечникова Елизавета Александровна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

Бодня Вадим Николаевич, д. м. н., врач-онколог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Кадомец Дмитрий Вадимович, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

Георгиева Анастасия Юрьевна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Шевчук Даниил Дмитриевич, студент 5-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elizaveta A. Pasechnikova, Postgraduate Student of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

Vadim N. Bodnya, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Dmitry V. Kadomtsev, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

Anastasiya Yu. Georgieva, Postgraduate Student of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Daniil D. Shevchuk, 5th year student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Conflict of interest: none declared.

