

Наука и инновации В МЕДИЦИНЕ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Связь лекарственной
терапии с падениями
у лиц пожилого
и старческого возраста:
субанализ
эпидемиологического
исследования
ЭВКАЛИПТ



Продукция факторов
роста фибробластами
в условиях раневого
процесса
и при воздействии
матрикса бактериальной
биопленки



Production of growth
factors by fibroblasts
in the conditions
of the wound process
and under the exposure
of a bacterial biofilm
matrix



Association of drug
therapy with falls in elderly
and senile patients:
Subanalysis of the
epidemiological study
EVKALIPT



Научно-практический
рецензируемый журнал

Учредитель и издатель —
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет»*

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016.

Регистрационный № ФС 77-65957.
ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.
Установочный тираж: 1000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.innoscience.ru
Открытый доступ к архивам и текущим номерам.

Прием статей в журнал:
www.innoscience.ru/for-authors/online
Правила публикации авторских материалов:
www.innoscience.ru/for-authors

Информация о подписке:
подписной индекс 94282
(каталог «Пресса России»)

В журнале публикуются статьи
по следующим группам специальностей**:

3.3.1 клиническая медицина;
3.3.2 профилактическая медицина;
3.3.3 медико-биологические науки.

** Перечень специальностей в рамках групп —
на сайте журнала www.innoscience.ru

Адрес издательства: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: +7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор: Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Переводчик: Борисова Н.В.

Корректор: Чайникова И.Н.

Дизайн, верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 01.12.2022

Выход в свет 10.12.2022

Отпечатано: ООО «Типография Лесник».
ул. Сабировская, 37, Санкт-Петербург, Россия, 197183

Тел.: +7 (812) 502-71-68.

Формат 60 × 90%. Печать офсетная.

Заказ № 22111720.

Цена свободная. Усл. печ. л. 9.

Тираж 250 экз.

*С 2015 г. СамГМУ — координатор
научно-образовательного медицинского
кластера «Нижневолжский»

© Наука и инновации в медицине

 Это контент открытого доступа, распространяемый
по лицензии Creative Commons Attribution License, которая
разрешает неограниченное использование, распространение
и воспроизведение на любом носителе при условии
правильного цитирования оригинальной работы. (CC BY 4.0)

© Самарский государственный
медицинский университет

Главный редактор

Колсанов А.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Заместители главного редактора

Котельников Г.П. (СамГМУ, Самара, Россия)

Давыдкин И.Л. (СамГМУ, Самара, Россия)

Научный редактор

Золотовская И.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ответственный секретарь

Бабанов С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Международная редакционная коллегия

Байриков И.М. (СамГМУ, Самара, Россия)

Бекмухамбетов Е.Ж. (ЗКМУ, Актобе, Казахстан)

Белов Ю.В. (РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, Москва, Россия)

Вико Л. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Винников Д.В. (КазНМУ, Алматы, Республика Казахстан)

Волова Л.Т. (СамГМУ, Самара, Россия)

Галати Дж. (госпиталь им. Святого Рафаэля, Милан, Италия)

Гонда К. (университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия)

Де Берардис Д. (госпиталь им. Джузеппе Мадзини, Терамо, Италия)

Де Соуза А. (муниципальный медицинский колледж, Мумбаи, Индия)

Дрекслер М. (университет Бен-Гуриона, Израиль)

Дупляков Д.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Елисеев Ю.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Каганов О.И. (СамГМУ, Самара, Россия)

Камминг П. (клиника Бернского университета, Берн, Швейцария)

Каплан А.А. (МГУ, Москва, Россия)

Каримов Ш.И. (ТМА, Ташкент, Узбекистан)

Кирк О. (университет Копенгагена, Дания)

Киселев А.Р. (СГМУ, Саратов, Россия)

Козлов С.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Котовская Ю.В. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Куркин В.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Лебедев М.А. (университет Дьюка, Дарем, США)

Лихтенберг А. (клиника университета, Дюссельдорф, Германия)

Мареев О.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Маслякова Г.Н. (СГМУ, Саратов, Россия)

Норкин И.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Повереннова И.Е. (СамГМУ, Самара, Россия)

Подлекарева Д.Н. (университет Копенгагена, Дания)

Рыбцов С.А. (университет Эдинбурга, Великобритания)

Стефанидис А. (госпиталь Никеа, Пирей, Греция)

Суздальцев А.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Суслин С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ткачева О.Н. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Фаризон Ф. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Фунтулакис К. (университет Аристотеля, Салоники, Греция)

Шапкин Ю.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

Шарафутдинова Н.Х. (БГМУ, Уфа, Россия)

Щастный А.Т. (ВГМУ, Витебск, Белоруссия)

Щепин В.О. (Национальный НИИ общественного здоровья,
Москва, Россия)

Peer-reviewed Journal
of Research and Practice

Founder and Publisher –
Samara State Medical University*

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016.

Registration number FS 77-65957.

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Circulation: 1000

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme
Examinations Board (VAK)

All issues are in full-text format
and can be found on-line in Scientific
Electronic Library: www.elibrary.ru

Journal archive: www.innoscienc.ru

Archive and current issues have open access.

Articles submission:

www.innoscienc.ru/for-authors/online

Publication policies:

www.innoscienc.ru/for-authors

Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

Tel.: + 7 (846) 333 61 35.

E-mail: edition@innoscienc.ru

Managing Editor: Alla V. Stefanskaya
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Translator: Natal'ya V. Borisova

Proofreader: Inna N. Chainikova

Design and page layout: Tat'yana I. Ovchinnikova

Signed for printing: 01.12.2022

Publication 10.12.2022

Printed by: Lesnik Typography LLC.

37 Sabirovskaya st., St. Petersburg, Russia, 197183

Tel.: +7 (812) 502-71-68.

Order: 22111720.

Free price. Circulation 250 copies.

*Since 2015 Samara State Medical University
is the coordinator of the scientific
and educational medical
cluster "Nizhnevolzhskiy"

 This is an open access content distributed
under the Creative Commons Attribution License Which
permits unrestricted use, distribution, and reproduction
in any medium, provided the original work is properly
cited. (CC BY 4.0)

© Samara State Medical University

Editor-in-Chief

Aleksandr V. Kolsanov (SamSMU, Samara, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Gennadii P. Kotelnikov (SamSMU, Samara, Russia)

Igor L. Davydkin (SamSMU, Samara, Russia)

Science Editor

Irina A. Zolotovskaya (SamSMU, Samara, Russia)

Executive Secretary

Sergei A. Babanov (SamSMU, Samara, Russia)

International Editorial Board

Ivan M. Bairikov (SamSMU, Samara, Russia)

Erbol Z. Bekmukhambetov (ZKMU, Aktobe, Kazakhstan)

Yurii V. Belov (Petrovsky Russian Research

Centre of Surgery, Moscow, Russia)

Laurence Vico (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Denis V. Vinnikov (KazNMU, Almaty, Kazakhstan)

Larisa T. Volova (SamSMU, Samara, Russia)

Giuseppe Galati (Hospital San Raffaele, Milan, Italy)

Kseniya Gonda (Simmelweis University, Budapest, Hungary)

Domenico De Berardis (Mazzini Hospital, Teramo, Italy)

Avinash De Sousa (Municipal Medical College, Mumbai, India)

Michael Drexler (Ben-Gurion University, Israel)

Dmitrii V. Duplyakov (SamSMU, Samara, Russia)

Yurii Yu. Eliseev (SSMU, Saratov, Russia)

Oleg I. Kaganov (SamSMU, Samara, Russia)

Paul Cumming (Bern University Hospital, Bern, Switzerland)

Aleksandr Ya. Kaplan (MSU, Moscow, Russia)

Shavkat I. Karimov (TMA, Tashkent, Uzbekistan)

Ole Kirk (University of Copenhagen, Denmark)

Anton R. Kiselev (SSMU, Saratov, Russia)

Sergei V. Kozlov (SamSMU, Samara, Russia)

Yuliya V. Kotovskaya (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Vladimir A. Kurkin (SamSMU, Samara, Russia)

Mikhail A. Lebedev (Duke University, Durham, USA)

Artur Likhtenberg (University Hospital, Dusseldorf, Germany)

Oleg V. Mareev (SSMU, Saratov, Russia)

Galina N. Maslyakova (SSMU, Saratov, Russia)

Igor A. Norkin (SSMU, Saratov, Russia)

Irina E. Poverennova (SamSMU, Samara, Russia)

Darya N. Podlekareva (University of Copenhagen, Denmark)

Stanislav A. Rybtsov (University of Edinburgh, United Kingdom)

Alexandros Stefanidis (General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece)

Aleksei A. Suzdal'tsev (SamSMU, Samara, Russia)

Sergei A. Suslin (SamSMU, Samara, Russia)

Ol'ga N. Tkacheva (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Frédéric Farizon (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Konstantinos Fountoulakis (Aristotle University of Thessaloniki,
Thessaloniki, Greece)

Yurii G. Shapkin (SSMU, Saratov, Russia)

Nazira Kh. Sharafutdinova (BSMU, Ufa, Russia)

Aleksandr T. Shchastnyi (VSMU, Vitebsk, Belarus)

Vladimir O. Shchepin (National Research Institute
of Public Health, Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ	GERONTOLOGY AND GERIATRICS
Н.О. Ховасова, Н.М. Воробьева, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева Связь лекарственной терапии с падениями у лиц пожилого и старческого возраста: субанализ эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ	220 Natalya O. Khovasova, Natalya M. Vorobyeva, Anton V. Naumov, Olga N. Tkacheva Association of drug therapy with falls in elderly and senile patients: Subanalysis of the epidemiological study EVKALIPT
КАРДИОЛОГИЯ	CARDIOLOGY
Е.Ю. Губарева, О.В. Фатенков, Д.Ю. Константинов, И.В. Губарева Клинико-anamnestический анализ пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар в течение календарного месяца	226 Ekaterina Yu. Gubareva, Oleg V. Fatenkov, Dmitrii Yu. Konstantinov, Irina V. Gubareva Clinical and anamnestic analysis of in-patients with COVID-19 infection hospitalized during one month
МИКРОБИОЛОГИЯ	MICROBIOLOGY
Ю.И. Ярец Продукция факторов роста фибробластами в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки	232 Yuliya I. Yarets Production of growth factors by fibroblasts in the conditions of the wound process and under the exposure of a bacterial biofilm matrix
НЕВРОЛОГИЯ	NEUROLOGY
Ю.Д. Минина, В.А. Калинин, А.С. Ткаченко Моделирование результатов тромболитической терапии при ишемическом инсульте	239 Yuliya D. Minina, Vladimir A. Kalinin, Anastasiya S. Tkachenko Modeling the outcomes of thrombolytic therapy in ischemic stroke
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH
А.Ш. Валиев, А.Ш. Галикеева, М.С. Хухрин, Г.Б. Идрисова Критерии оценки эффективности профилактической деятельности в условиях фитнес-центров	245 Albert Sh. Valiev, Anuza Sh. Galikeeva, Michail S. Khukhrin, Gulnaza B. Idrisova Criteria for evaluating the effectiveness of preventive care in a fitness center
Л.Т. Волова, Н.К. Осина, С.И. Кузнецов, О.А. Гусякова, Д.Г. Алексеев, Е.И. Пугачев, С.А. Гончаренко Донор-специфичная продукция цитокинов клетками крови под влиянием иммуномодуляторов: новые аспекты персонализированного подхода в медицине	250 Larisa T. Volova, Natalya K. Osina, Sergei I. Kuznetsov, Oksana A. Gussyakova, Denis G. Alekseev, Evgenii I. Pugachev, Sergei A. Goncharenko Donor-specific production of cytokines by blood cells under the influence of immunomodulators: New aspects of a personalized approach in medicine
И.В. Окунева, Т.Г. Золотарева, А.Е. Орлов Анализ заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Самарской области за 10 лет	258 Irina V. Okuneva, Tatyana G. Zolotareva, Andrei E. Orlov Analysis of morbidity and mortality from cervical cancer in the Samara region for 10 years
В.И. Тимошилов, А.В. Бреусов, А.А. Кузнецова Социальный мониторинг мнения студентов медико-биологического профиля о профилактике инфекций, передающихся половым путем, в условиях пандемии COVID-19	264 Vladimir I. Timoshilov, Aleksei V. Breusov, Alesya A. Kuznetsova The opinion of medical and biological students on the prevention of sexually transmitted diseases in the context of the COVID-19 pandemic: A social monitoring
ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	ONCOLOGY AND RADIOTHERAPY
Р.А. Рустамханов, Ш.Р. Кыргалин, Д.Т. Арыбжанов, К.Ш. Ганцев, Д.С. Турсуметов, Ш.Х. Ганцев Новообразованные (третичные) лимфоидные структуры при опухолевом росте	269 Rasul A. Rustamkhanov, Shamil R. Kzyrgalin, Dauranbek T. Arybzhonov, Kamil Sh. Gantsev, Davlat S. Tursumetov, Shamil Kh. Gantsev Newly formed (tertiary) lymphoid structures in tumor growth
ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ	TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS
Д.И. Варфоломеев Новый способ дистального блокирования интрамедуллярных имплантатов	275 Denis I. Varfolomeev A new method of distal blocking of intramedullary implants
А.С. Панкратов, А.А. Рубцов, Д.А. Огурцов, Ю.Д. Ким, Д.С. Шитиков, А.В. Шмельков Современные тенденции развития на костного остеосинтеза длинных трубчатых костей	281 Aleksandr S. Pankratov, Artemii A. Rubtsov, Denis A. Ogurtsov, Yurii D. Kim, Dmitrii S. Shitikov, Andrei V. Shmelkov Current trends in the development of long tubular bones osteosynthesis

УДК 615.03
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-220-225



Связь лекарственной терапии с падениями у лиц пожилого и старческого возраста: субанализ эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

© Н.О. Ховасова^{1, 2}, Н.М. Воробьева², А.В. Наумов^{1, 2}, О.Н. Ткачева^{1, 2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Аннотация

Цель – оценить структуру лекарственной терапии у пациентов с падениями и выявить ассоциации падений с приемом лекарственных препаратов.

Материал и методы. Данная работа является субанализом эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Для субанализа отобрали пациентов в количестве 4301, у которых была информация о падениях за предшествующий год. В зависимости от факта падения пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=1307) – с падениями, 2 группа (n=2994) – без падений. Проводили сбор жалоб, анамнеза, общетерапевтический осмотр, анализ медицинской документации для изучения лекарственной терапии. Полипрагмазией считали регулярный прием 5 и более лекарственных препаратов.

Результаты. Все пациенты имели хронические заболевания. У пациентов с падениями большинство заболеваний встречалось чаще, индекс Чарльсон был выше ($5,53 \pm 2,4$ против $4,73 \pm 2,03$, $p < 0,001$), как и доля пациентов с высокой коморбидностью ($62,2\%$ против $47,7\%$, $p < 0,001$). Все участники исследования принимали лекарственные препараты, в среднем $5,4 \pm 2,6$ препарата. Пациенты с падениями получали больше лекарственных препаратов ($5,73 \pm 2,6$ против $5,3 \pm 2,5$, $p < 0,001$). Частота полипрагмазии составила $64,6\%$ и $56,7\%$ ($p < 0,001$) в 1 и 2 группах соответственно. Пациенты с падениями чаще принимали сартаны, бета-блокаторы, диуретики, антигипертензивные препараты центрального действия, антикоагулянты, нитраты, амиодарон, инсулин, НПВП, ингибиторы протонной помпы, препараты кальция и витамин D, антиостеопоротическую терапию. Прием целого ряда лекарственных препаратов был ассоциирован с падениями (ОШ $1,18-2,15$). Для некоторых препаратов была выявлена тенденция в пользу падений. И только терапия статинами была ассоциирована со снижением шансов упасть на 24% . Наличие полипрагмазии повышало риск падений в $1,3$ раза (ОШ $1,27$, 95% ДИ $1,10-1,46$, $p = 0,001$).

Заключение. Полипрагмазия и оценка лекарственных препаратов имеют важное значение в оценке риска падений. В клинической практике у лиц пожилого возраста необходимо регулярно проводить ревизию лекарственных препаратов.

Ключевые слова: падения, лекарственные препараты, полипрагмазия, коморбидность, гериатрические синдромы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Наумов А.В., Ткачева О.Н. Связь лекарственной терапии с падениями у лиц пожилого и старческого возраста: субанализ эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Наука и инновации в медицине. 2022;7(4):220-225. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-220-225

Сведения об авторах

Ховасова Н.О. – канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения; старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы.

ORCID: 0000-0002-3066-4866

E-mail: natashahov@mail.ru

Воробьева Н.М. – д-р мед. наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения.

ORCID: 0000-0002-6021-7864

E-mail: vorobyeva_nm@rgnkc.ru

Наумов А.В. – д-р мед. наук, профессор кафедры болезней старения; заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы.

ORCID: 0000-0002-6253-621X

E-mail: nanton78@gmail.com

Ткачева О.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой болезней старения; директор; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения РФ.

ORCID: 0000-0002-4193-688X

E-mail: rgnkc@rgnkc.ru

Автор для переписки

Ховасова Наталья Олеговна

Адрес: Москворецкий бульвар, 1, кв. 6, г. Красногорск, Московская область, Россия, 143405.

E-mail: natashahov@mail.ru

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ОА – остеоартрит; ОП – остеопороз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Рукопись получена: 16.09.2022

Рецензия получена: 15.10.2022

Решение о публикации принято: 16.10.2022

Association of drug therapy with falls in elderly and senile patients: Subanalysis of the epidemiological study EVKALIPT

© Natalya O. Khovasova^{1,2}, Natalya M. Vorobyeva², Anton V. Naumov^{1,2}, Olga N. Tkacheva^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

²Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical Research Center (Moscow, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the structure of drug therapy in patients with falls and to identify the associations of falls with drug administration.

Material and methods. This work is a subanalysis of the epidemiological study EVKALIPT. 4301 patients who had information about presence or absence of falls in the previous year were selected. The patients were divided into 2 groups: 1 group (n = 1307) – having falls, 2 group (n = 2994) – without falls. We studied the complaints and medical history, conducted general examination and analyzed medical documentation to get the information on drug treatment. A regular intake of 5 or more drugs was considered polypharmacy.

Results. All patients had chronic diseases. In patients with falls, most diseases were more common, the Charlson Comorbidity Index was higher (5.53 ± 2.4 versus 4.73 ± 2.03 , $p < 0.001$), as well as the proportion of high comorbidity (62.2% versus 47.7%, $p < 0.001$). All study participants took medications, on average 5.4 ± 2.6 drugs. The patients with falls received higher number of drugs (5.73 ± 2.6 versus 5.3 ± 2.5 , $p < 0.001$). The frequency of polypharmacy was 64.6% and 56.7% ($p < 0.001$) in groups 1 and 2, respectively. The patients with falls were more likely to take sartans, beta-blockers, diuretics, centrally acting antihypertensives, anticoagulants, nitrates, amiodarone, insulin, NSAIDs, proton pump inhibitors, calcium, vitamin D, anti-osteoporotic therapy. Administration of a number of drugs was associated with falls (OR 1.18–2.15). For some drugs, a trend in favor of falls was revealed. Only statin therapy was associated with a 24% reduction in the odds of falling. The presence of polypharmacy increased the risk of falls by 1.3 times (OR 1.27, 95% CI 1.10–1.46, $p = 0.001$).

Conclusion. Polypharmacy and drug evaluation are important in assessing the risk of falls. In clinical practice, it is necessary to regularly conduct an audit of medications in elderly patients.

Keywords: falls, drugs, polypharmacy, comorbidity, geriatric syndromes.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Khovasova NO, Vorobyeva NM, Naumov AV, Tkacheva ON. Association of drug therapy with falls in elderly and senile patients: Subanalysis of the epidemiological study EVKALIPT. *Science & Innovations in Medicine*. 2022;7(4):220–225. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-220-225

Information about authors

Natalya O. Khovasova – PhD, Associate professor, the Chair of Age-related diseases; senior researcher of the laboratory of the musculoskeletal system diseases.

ORCID: 0000-0002-3066-4866

E-mail: natashahov@mail.ru

Natalya M. Vorobyeva – PhD, Head of the laboratory of cardiovascular aging.

ORCID: 0000-0002-6021-7864

E-mail: vorobyeva_nm@rgnkc.ru

Anton V. Naumov – PhD, Professor, the Chair of Age-related diseases;

Head of the laboratory of the musculoskeletal system diseases.

ORCID: 0000-0002-6253-621X

E-mail: nanton78@gmail.com

Olga N. Tkacheva – PhD, Professor, Head of the Chair of Age-related diseases; Director; Chief geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-4193-688X

E-mail: rgnkc@rgnkc.ru

Corresponding Author

Natalya O. Khovasova

Address: apt. 6, 1 Moskvoretsky blvd., Krasnogorsk, Moscow region, Russia, 143405.

E-mail: natashahov@mail.ru

Received: 16.09.2022

Revision Received: 15.10.2022

Accepted: 16.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия в пожилом возрасте – один из сложных клинических вопросов гериатрии. С одной стороны, высокая распространенность хронических заболеваний, коморбидность, гериатрические синдромы приводят к назначению большого количества лекарственных препаратов. С другой стороны, пациенты пожилого возраста наиболее подвержены риску неправильного или избыточного назначения лекарственных средств, частота которого достигает 62% [1, 2]. Все это приводит к полипрагмазии – одновременному назначению большого количества (5 и более) лекарственных препаратов [3]. Если пациент принимает 10 и более лекарственных препаратов, то полипрагмазия относится к чрезмерной.

Распространенность полипрагмазии составляет около 40–50% [4, 5]. Полипрагмазия увеличивает частоту лекарственного взаимодействия [6] и снижает приверженность пациентов к назначенной терапии [7].

Полипрагмазия ассоциирована с некоторыми гериатрическими синдромами: старческой астенией, нарушением походки, низким физическим функционированием, когнитивными расстройствами [8–10]. Кроме того, полипрагмазия является фактором риска падений в пожилом возрасте [11]. Чем больше

лекарственных препаратов и чем дольше пациент их принимает, тем риск падений становится выше [12, 13]. У пациентов с высоким риском падений большое внимание акцентируется на полипрагмазии, так как это потенциально модифицируемый фактор риска.

Ученые из Японии показали, что сочетание полипрагмазии и прием потенциально не подходящих препаратов увеличивают риск падений, а потому важно обращать внимание на оба эти факта [14]. Помимо суммарной оценки количества принимаемых препаратов, необходимо идентифицировать отдельные лекарственные препараты, способные негативно влиять на риск падений. Данные зарубежной литературы свидетельствуют, что к таким препаратам относятся психотропные, седативные, гипотензивные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [15–18]. В нашей стране недостаточно исследований, посвященных изучению связи лекарственной терапии с падениями, что и определило актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ

Оценить структуру лекарственной терапии у пациентов с падениями и выявить ассоциации падений с приемом лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа является субанализом эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, в котором участвовали 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 78 ± 8 лет). Для субанализа отобрали пациентов в количестве 4301, в отношении которых была доступна информация о падениях за предшествующий год. В зависимости от факта падения пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=1307) – с падениями, 2 группа (n=2994) – без падений.

Подробная характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Как видно из таблицы 1, пациенты с падениями были старше, среди них было больше женщин, они чаще проживали одни, чаще имели инвалидность, низкое материальное положение, недостаточную

Характеристика	Пациенты с падениями (n=1307)	Пациенты без падений (n=2994)	p
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	79,57 $\pm$ 8,39	77,75 $\pm$ 8,34	<0,001
Мужской пол, %	21,4	33,2	<0,001
Женский пол, %	78,6	66,8	<0,001
Семейное положение			
Женат/замужем, %	28,1	42,1	<0,001
В разводе, %	5,5	4,5	0,168
Вдовство, %	63,7	50,5	<0,001
Не женат/не замужняя, %	2,1	2	0,852
Брак без регистрации, %	0,5	0,9	0,246
Наличие детей, %	91,8	93,4	0,064
Проживание			
В семье, %	58,9	68,4	<0,001
Одинокое, %	39,9	30,2	<0,001
В интернате, %	1,2	1,3	0,757
Образование			
Без образования, %	2,7	1,8	0,051
Начальное, %	10,8	9	0,069
Среднее, %	22,9	23,1	0,863
Среднее специальное, %	36,5	36,2	0,892
Высшее, %	27,1	29,8	0,639
Характер труда			
Физический, %	37,5	33,8	0,024
Умственный, %	37,8	40	0,165
Физический и умственный, %	24,8	26,1	0,358
Продолжают работать в настоящее время, %	7,2	9,5	0,014
Наличие инвалидности (%), из них	57,9	49	<0,001
1 группа, %	12,6	13,7	0,507
2 группа, %	65,4	64,6	0,715
3 группа, %	22	21,7	0,901
Материальные возможности			
Низкие	28,9	22,8	<0,001
Средние	68	73,4	<0,001
Высокие	3,1	3,8	<0,001
Курение в настоящее время, %	3,4	3,9	0,329
Курил ранее, %	11,3	12,7	0,205
Прием алкоголя несколько раз в неделю, %	8,2	8,2	0,980
Прием алкоголя несколько раз в месяц, %	14,4	19,1	0,106
Физическая активность			
Практически не встает с кровати, %	5,4	3,3	0,001
Передвигается по квартире, но не выходит из дома, %	18,7	10,5	<0,001
Выходит из дома только по необходимости, %	23,4	16,9	<0,001
Выходит на прогулку, %	45,1	58,8	<0,001
Занимается физической активностью, %	7,3	10,5	0,001

Таблица 1. Характеристика участников исследования в зависимости от падений

Table 1. Characteristics of study participants by falls

Характеристика	С падениями (n=1307)	Без падений (n=2994)	p
АГ, %	90,8	88,1	0,012
ИБС, %	56,7	51,7	0,002
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	16	11	<0,001
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, %	5	3,2	0,004
Фибрилляция предсердий, %	17,5	13,5	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность, %	62,6	55,7	<0,001
Аортальный стеноз, %	5,2	4,8	0,669
ОНМК или ТИА, %	19,5	12,9	<0,001
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, %	17,8	15,6	0,069
Периферический атеросклероз, %	15,9	9,2	<0,001
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, %	7,5	4,9	0,001
ТЭЛА в анамнезе, %	0,9	0,5	0,108
СД 2 типа, %	24,5	20,5	0,004
Ожирение, %, из них	31,7	29,6	0,163
1 степень, %	67,7	74,2	0,017
2 степень, %	24,1	20,4	0,144
3 степень, %	8,2	5,3	0,051
Дефицит массы тела, %	1,7	1,2	0,205
ХБП (С4 и С5), %	2,7	1,9	0,121
Онкологическое заболевание в анамнезе, %	11,2	8,4	0,003
Онкологическое заболевание в настоящее время, %	3,3	2,8	0,378
ОА, %	60,4	56,4	0,017
Эндопротезирование суставов, %	4,4	2,3	<0,001
Ревматоидный артрит, %	10,6	5,3	<0,001
Подагра, %	4,7	3,1	0,009
ОП, %	16,7	9,7	<0,001
ХОБЛ, %	9,8	7,8	0,029
Заболевания печени, %	15,2	12,5	0,018
Болезнь Паркинсона, %	4	2,5	0,006
Болезнь Альцгеймера, %	1,6	0,6	0,001
Деменция, %	9,5	5,7	<0,001
ЯБЖ и/или 12-перстной кишки, %	17,5	10,8	<0,001
Анемия, %	28	22,1	<0,001
ДГПЖ, %	57,7	50,9	0,047
Трофические язвы/пролежни, %	2,5	2,1	0,418
Катаракта, %	62,3	55,4	<0,001
Глаукома, %	16	10,7	<0,001
Возрастная макулярная дегенерация, %	14,8	12,9	0,158

Таблица 2. Структура и распространенность хронических заболеваний у участников исследования в зависимости от падений

Table 2. Structure and prevalence of chronic diseases in study participants in relation to falls

физическую активность. Проведены сбор жалоб, анамнеза, общетерапевтический осмотр всех пациентов, проанализирована медицинская документация для изучения лекарственной терапии. Полипрагмазией считали регулярный прием 5 и более лекарственных препаратов.

Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение; при непараметрическом – как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% – 25-й и 75-й процентиля. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна – Уитни, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением

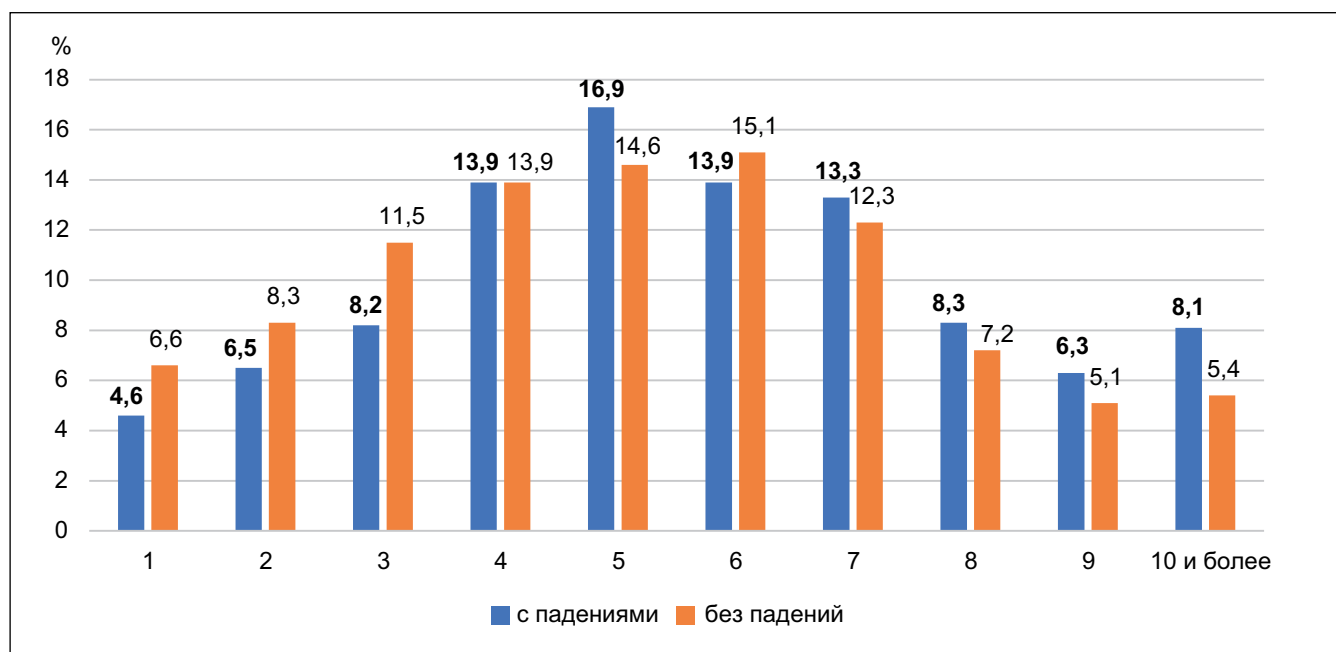


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от падений и количества принимаемых лекарственных препаратов

Figure 1. Patients distribution by falls and number of prescribed drugs

отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп имели хронические заболевания. Наиболее распространенными среди них были сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания, остеоартрит (ОА), катаракта, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Каждый третий участник исследования имел ожирение, каждый четвертый – СД 2 типа и анемию (таблица 2).

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что у пациентов с падениями в большинстве случаев анализируемые заболевания встречались чаще, а индекс коморбидности Чарльсон был выше ($5,53 \pm 2,4$ против $4,73 \pm 2,03$, $p < 0,001$), как и доля пациентов с высокой коморбидностью (сумма баллов 5 и более по индексу Чарльсон) ($62,2\%$ против $47,7\%$, $p < 0,001$).

Все участники исследования принимали хотя бы один лекарственный препарат, в среднем $5,4 \pm 2,6$ препарата. Пациенты с падениями получали больше лекарственных препаратов по сравнению с пациентами без падений ($5,73 \pm 2,6$ против $5,3 \pm 2,5$, $p < 0,001$). Распределение пациентов в зависимости от падений и количества принимаемых лекарственных препаратов представлено на рисунке 1. Частота полипрагмазии составила $64,6\%$ и $56,7\%$ ($p < 0,001$) соответственно.

Структура лекарственной терапии и частота приема отдельных классов / лекарственных препаратов представлена в таблице 3.

Полученные данные демонстрируют, что пациенты с падениями чаще принимали сартаны, бета-блокаторы, диуретики, антигипертензивные препараты

центрального действия, антикоагулянты, нитраты, амиодарон, инсулин, НПВП, ингибиторы протонной помпы (ИПП), препараты кальция и витамин D, антирезорбтивную и костно-анаболическую терапию, тогда как статины пациенты с падениями получали реже.

Лекарственный препарат	Пациенты с падениями (n=1307)	Пациенты без падений (n=2994)	p
и-АПФ	61,4	58,3	0,063
Сартаны	25,9	22,2	0,009
Бета-блокаторы	54	49,6	0,010
Блокаторы кальциевых каналов	29,1	26,4	0,073
Диуретики	53	48,8	0,014
Альфа-блокаторы	4,7	4	0,337
Антигипертензивные препараты центрального действия	14,9	12,1	0,013
Антиагреганты	63,9	66	0,194
Антикоагулянты	9	7,1	0,035
Нитраты	25,2	19,6	<0,001
Антиаритмические препараты, кроме амиодарона	6,7	5,1	0,053
Амиодарон	5,1	2,5	<0,001
Дигоксин	5,1	4,4	0,274
Гипогликемические пероральные препараты	16,6	14,5	0,083
Инсулин	4,9	2,7	<0,001
Ноотропы, метаболические средства	57,4	56,2	0,481
НПВП	50	42,4	<0,001
Глюкокортикостероиды	3,3	2,3	0,055
ИПП	24,7	20,4	0,002
Препараты кальция и витамина D	14,8	10,6	0,001
Антирезорбтивная и костно-анаболическая терапия	1,03	0,7	0,001
Гормоны щитовидной железы	4,7	5,3	0,434
Статины	33,7	40	<0,001

Таблица 3. Структура и частота приема лекарственных препаратов в зависимости от падений

Table 3. Structure and frequency of drug administration in relation to falls

Лекарственный препарат	ОШ	95% ДИ	p
Амиодарон	2,15	1,52-3,03	<0,001
Инсулин	1,83	1,29-2,57	<0,001
Препараты кальция и витамин D	1,46	1,19-1,77	0,001
Нитраты	1,38	1,18-1,62	<0,001
НПВП	1,36	1,19-1,55	<0,001
Антикоагулянты	1,29	1,02-1,65	0,035
ИПП	1,28	1,09-1,49	0,002
Гипотензивные препараты центрального действия	1,28	1,05-1,55	0,013
Сартаны	1,23	1,05-1,43	0,009
Бета-блокаторы	1,19	1,04-1,36	0,010
Диуретики	1,18	1,03-1,35	0,014
Статины	0,76	0,66-0,88	<0,001
Антирезорбтивная и костно-анаболическая терапия	1,54	0,76-3,14	0,056
Глюкокортикостероиды	1,47	0,99-2,18	0,055
Антиаритмические препараты, кроме амиодарона	1,31	0,98-1,73	0,053
Дигоксин	1,19	0,87-1,62	0,274
Гипогликемические пероральные препараты	1,17	0,98-1,41	0,083
Альфа-блокаторы	1,17	0,85-1,61	0,337
Блокаторы кальциевых каналов	1,14	0,99-1,33	0,073
и-АПФ	1,14	0,99-1,30	0,063
Ноотропы, метаболические средства	1,05	0,92-1,20	0,481
Антиагреганты	0,91	0,79-1,05	0,194
Гормоны щитовидной железы	0,88	0,65-1,20	0,434

Таблица 4. Ассоциации между падениями и приемом лекарственных препаратов

Table 4. Associations between falls and drug administration

При этом в обеих группах наблюдаются высокая частота назначения нитратов, ноотропных препаратов, НПВП и низкая частота назначения препаратов кальция, витамина D, антиостеопоротической терапии.

Для оценки взаимосвязи падений с приемом отдельных лекарственных препаратов проведен однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали падения, а в качестве независимой – тот или иной лекарственный препарат. Результаты этого анализа представлены в **таблице 4**.

Согласно данным, представленным в таблице 4, прием целого ряда лекарственных препаратов был ассоциирован с падениями. Еще для некоторых из них (антирезорбтивные и костно-анаболические препараты, глюкокортикостероиды, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, пероральные гипогликемические средства, антиаритмические препараты, за исключением амиодарона) была выявлена тенденция в пользу падений. И только терапия статинами была ассоциирована со снижением шансов упасть на 24%.

Наибольшая ассоциация с падениями выявлена для амиодарона (ОШ 2,15), тогда как для других антиаритмических препаратов была отмечена лишь тенденция к повышению шансов упасть на 31%. Прием всех препаратов из группы антигипертензивных, за исключением и-АПФ и блокаторов кальциевых каналов, ассоциировался с повышением шансов упасть в 1,18–1,28 раза.

Наличие полипрагмазии повышало риск падений в 1,3 раза (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,10–1,46, $p=0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Регулярная лекарственная терапия как фактор риска падений широко обсуждается в зарубежной литературе. Однако нет единого понимания, что больше обуславливает высокий риск падений – полипрагмазия или отдельные лекарственные препараты.

Ряд исследований указывают на повышение риска падений при приеме 5 и более лекарственных средств [19, 20], тогда как в других публикациях авторы сообщают об отсутствии влияния полипрагмазии на возникновение падений после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания [21].

Наше исследование, выполненное на популяции лиц 65 лет и старше, показало, что пациенты с падениями получали большее количество лекарственных препаратов по сравнению с пациентами без падений ($5,73 \pm 2,6$ против $5,3 \pm 2,5$, $p < 0,001$) и частота полипрагмазии у них также была выше (64,6% против 56,7%, $p < 0,001$). По нашим данным, наличие полипрагмазии повышало риск падений в 1,3 раза (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,10–1,46, $p=0,001$). Еще более высокое количество принимаемых препаратов ($6,6 \pm 3,7$) и больший шанс на падение (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,26–2,99) при полипрагмазии был показан в испанском исследовании, включившем 2461 пациента в возрасте $76,0 \pm 7,0$ года [22].

В других публикациях с точки зрения влияния на риск падений акцентируется больше внимания на том, какие лекарственные препараты получает пациент, а не на их количество. В настоящее время выделяют ряд лекарственных средств с доказанным влиянием на повышение риска падений, например, антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотики [23].

В нашей стране эти группы препаратов являются рецептурными, назначаются психиатром. Необходимо отметить, что ни один пациент в нашем исследовании не принимал препараты из перечисленных групп, поэтому оценить их влияние на падения мы не могли.

В то же время нами были определены 11 лекарственных препаратов или групп препаратов, прием которых ассоциировался с падениями: амиодарон, инсулин, препараты кальция и витамин D, нитраты, НПВП, антикоагулянты, ИПП, гипотензивные препараты центрального действия, сартаны, бета-блокаторы, диуретики. S.A. Namza и соавт. указали, что вазодилаторы, диуретики, альфа-блокаторы и антипсихотики являются значимыми предикторами падений [24]. В других исследованиях показано, что НПВП, инсулин, антигипертензивные препараты, антиаритмики повышают риск падений [25–27]. Полученные данные свидетельствуют, что высокий риск падений у пожилых людей необходимо связывать не только с применением психотропных препаратов, но и с более часто используемыми в нашей стране препаратами – гипотензивными, НПВП и др.

Важно, что прием статинов оказался протективным фактором в отношении падений. Исследования, изучающие влияние статинов на падения, демонстрируют различные результаты: снижение риска падений (на 19%) [28], отсутствие влияния на падения [29]

и увеличение риска падения (на 14%) [30]. Последнее объясняется побочным действием статинов на мышечную ткань с развитием миалгии, миопатии, рабдомиолиз [31]. В нашем исследовании побочных действий статинов не выявлено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фармакотерапия у лиц пожилого возраста в большинстве случаев оказывает негативное влияние на падения. Как полипрагмазия, так и

оценка лекарственных препаратов, которые принимает пациент, имеют важное значение для оценки риска падений. В клинической практике у лиц пожилого возраста необходимо регулярно проводить ревизию лекарственных препаратов для снижения риска падений, полипрагмазии и ассоциированных с ними последствий. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857-66. doi: 10.2147/CIA.S80280
- Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J Int Oral Health*. 2014;6(6):i-ii.
- Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(6):535.e1-12. doi: 10.1016/j.jamda.2015.03.003
- Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, et al. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989-95. doi: 10.1093/gerona/glv013
- Morin L, Johnell K, Laroche ML, et al. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289-298. doi: 10.2147/CLEP.S153458
- Lapeyre-Mestre M, de Castro AM, Bareille MP, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20(4):391-5. doi: 10.1111/j.1472-8206.2006.00416.x
- Gosch M, Jeske M, Kammerlander C, Roth T. Osteoporosis and polypharmacy. *Z Gerontol Geriatr*. 2012;45(6):450-4. doi: 10.1007/s00391-012-0374-7
- Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):624-628. doi: 10.1016/j.jamda.2017.02.009
- Montero-Odasso M, Sarquis-Adamson Y, Song HY, et al. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1182-1188. doi: 10.1111/jgs.15774
- Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916-923. doi: 10.1111/jgs.15317
- Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med*. 2015;127(3):330-7. doi: 10.1080/00325481.2014.996112
- Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, et al. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016358. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016358
- Xue L, Boudreau RM, Donohue JM, et al. Persistent polypharmacy and fall injury risk: the Health, Aging and Body Composition Study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):710. doi: 10.1186/s12877-021-02695-9
- Masumoto S, Sato M, Maeno T, et al. Potentially inappropriate medications with polypharmacy increase the risk of falls in older Japanese patients: 1-year prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(7):1064-1070. doi: 10.1111/ggi.13307
- Ailabouni N, Mangin D, Nishtala PS. DEFEAT-polypharmacy: deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):167-178. doi: 10.1007/s11096-019-00784-9
- Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32(11):927-36. doi: 10.1007/s40266-015-0306-5
- Lo-Ciganic WH, Floden L, Lee JK, et al. Analgesic use and risk of recurrent falls in participants with or at risk of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1390-1398. doi: 10.1016/j.joca.2017.03.017
- Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):372.e1-372.e8. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.099
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons (Archives of Internal Medicine (2009) 169, 21 (1952-1960)). *Arch Intern Med*. 2010;170(5):477. doi: 10.1001/archinternmed.2009.510
- Chen Y, Zhu LL, Zhou Q. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10(1):437-448. doi: 10.2147/TCRM.S63756
- Lim LM, McStea M, Chung WW, et al. Prevalence, risk factors and health outcomes associated with polypharmacy among urban community-dwelling older adults in multiethnic Malaysia. *PLoS One*. 2017;12(3):1-18. doi: 10.1371/journal.pone.017346
- Turégano Yedro M, Núñez Villén A, Romero Vigara JC, et al. Risk of falls and drug use in patients over 65 years of age. The PYCAF study. *Semerger*. 2019;45(8):528-534. doi: 10.1016/j.semerg.2019.05.009
- Chitty KM, Evans E, Torr JJ, et al. Central nervous system medication use in older adults with intellectual disability: Results from the successful ageing in intellectual disability study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(4):352-62. doi: 10.1177/0004867415587951
- Hamza SA, Adly NN, Abdelrahman EE, Fouad IM. The relation between falls and medication use among elderly in assisted living facilities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(6):849-856. doi: 10.1002/pds.4775
- Tinetti ME, Han L, Lee DS, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):588-95. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.14764
- Hegeman J, van den Bemt BJ, Duysens J, van Limbeek J. NSAIDs and the risk of accidental falls in the elderly: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(6):489-98. doi: 10.2165/00002018-200932060-00005
- Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2010;44(4):712-7. doi: 10.1345/aph.1M551
- Ham AC, Swart KM, Enneman AW, et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. *Drugs Aging*. 2014;31(12):917-27. doi: 10.1007/s40266-014-0225-x
- Haerer W, Delbaere K, Bartlett H, et al. Relationships between HMG-CoA reductase inhibitors (statin) use and strength, balance and falls in older people. *Intern Med J*. 2012;42(12):1329-34. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02622.x
- Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM*. 2009;102(9):625-33. doi: 10.1093/qjmed/hcp093
- Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):259-63. doi: 10.1177/1545968305277167

УДК 616-039.61

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-226-231



Клинико-anamnestический анализ пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар в течение календарного месяца

© Е.Ю. Губарева, О.В. Фатенков, Д.Ю. Константинов, И.В. Губарева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – проанализировать клинико-anamnestические данные пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в приемное отделение COVID-госпиталя Клиник СамГМУ в течение календарного месяца, и сравнить их с опубликованными данными регистров.

Материал и методы. Ретроспективная анонимная выборка данных включала пациентов, госпитализированных в приемное отделение COVID-госпиталя Клиник СамГМУ в течение календарного месяца (01.03.2021–31.03.2021) с подтвержденным диагнозом COVID-19. Всего в исследование были включены 126 пациентов (57,9% – женщины), средний возраст $65,9 \pm 12,8$ года.

Результаты. В зависимости от пола пациентов получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по возрасту и индексу массы тела, а также по доле пациентов с ожирением. Практически у каждого госпитализированного в анамнезе было хотя бы одно любое хроническое заболевание органов и систем, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Полученные данные сопоставимы с международными регистрами, различия можно объяснить фактом отсутствия универсальных критериев включения и исключения, кроме подтвержденного диагноза COVID-19 в анализируемых выборках данных.

Заключение. Большая частота отдельных заболеваний позволяет существенно расширить возможности анализа и повысить достоверность в выявлении причин, влияющих на прогноз в том или ином регионе, а клинико-anamnestические особенности отдельно взятого пациента могут позволить индивидуализировать прогностические предположения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Губарева Е.Ю., Фатенков О.В., Константинов Д.Ю., Губарева И.В. Клинико-anamnestический анализ пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар в течение календарного месяца. Наука и инновации в медицине. 2022;7(4):226-231. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-226-231

Сведения об авторах

Губарева Е.Ю. – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0001-6824-3963

E-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru

Фатенков О.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии.

ORCID: 0000-0002-4928-5989

E-mail: o.v.fatenkov@samsmu.ru

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: 0000-0002-6177-8487

E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Губарева И.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней.

ORCID: 0000-0003-1881-024X

E-mail: i.v.gubareva@samsmu.ru

Автор для переписки

Губарева Екатерина Юрьевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru

SpO₂ – насыщение крови кислородом, АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ССС – сердечно-сосудистая система, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена: 18.09.2022

Рецензия получена: 26.10.2022

Решение о публикации принято: 11.11.2022

Clinical and anamnestic analysis of in-patients with COVID-19 infection hospitalized during one month

© Ekaterina Yu. Gubareva, Oleg V. Fatenkov, Dmitrii Yu. Konstantinov, Irina V. Gubareva
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to analyze the clinical and anamnestic data of the patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 who were hospitalized in the emergency department of the designated COVID-19 hospital of the Clinics of Samara State Medical University during one month and to compare the results with published registries' data.

Material and methods. A retrospective anonymous data sample included patients hospitalized in the emergency department of the designated hospital of the Clinics of Samara State Medical University during a calendar month (01.03.2021–31.03.2021) with a confirmed diagnosis of

COVID-19. A total of 126 patients (57.9% women) were included in the study, the average age was 65.9 ± 12.8 years.

Results. Statistically significant differences ($p < 0.05$) in age and body mass index, as well as in the proportion of obese patients were obtained depending on the gender of the patients. Almost every hospitalized person had at least one comorbidity, among which the diseases of the cardiovascular system and gastrointestinal tract prevailed. In general, the obtained data are comparable with the international registries. The differences can be explained by the fact that there were no universal criteria for inclusion, except for the confirmed diagnosis of COVID-19, in the analyzed data samples.

Conclusion. The high frequency of some diseases makes it possible to significantly expand the possibilities of analysis and increase the reliability in identifying the causes affecting the prognosis in a particular region. The clinical and anamnestic features of a patient may allow individualizing the prognostic assumptions.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Gubareva EYu, Fatenkov OV, Konstantinov DY, Gubareva IV. Clinical and anamnestic analysis of in-patients with COVID-19 infection hospitalized during one month. Science & Innovations in Medicine. 2022;7(4):226-231. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-226-231

Information about authors

Ekaterina Yu. Gubareva – PhD, Assistant of the Faculty Therapy Department.
ORCID: 0000-0001-6824-3963
E-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru

Oleg V. Fatenkov – PhD, Associate professor, Head of the Faculty Therapy Department.

ORCID: 0000-0002-4928-5989

E-mail: o.v.fatenkov@samsmu.ru

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.

ORCID: 0000-0002-6177-8487

E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Irina V. Gubareva – PhD, Associate professor, Head of the Internal Diseases Department.

ORCID: 0000-0003-1881-024X

E-mail: i.v.gubareva@samsmu.ru

Corresponding Author

Ekaterina Yu. Gubareva

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru

Received: 18.09.2022

Revision Received: 26.10.2022

Accepted: 11.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – тяжелое инфекционное заболевание с высоким риском летального исхода. На момент написания статьи, по данным Всемирной организации здравоохранения (на 06 сентября 2022 г.) количество заболевших с подтвержденным диагнозом составило 603 164 436 человек, а количество летальных исходов – 6 482 338, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации – 4 718 854 и 106 307 человек соответственно.

ЦЕЛЬ

Проанализировать клиничко-анамнестические данные пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в приемное отделение COVID-госпиталя Клиник СамГМУ в течение календарного месяца, и сравнить их с опубликованными данными регистров [1–8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективную анонимную выборку данных включались пациенты, госпитализированные в приемное отделение COVID-госпиталя Клиник СамГМУ в течение календарного месяца (01.03.2021–31.03.2021) с подтвержденным согласно действующим временным методическим рекомендациям диагнозом COVID-19.

Всего в исследование были включены 126 пациентов (57,9% – женщины), средний возраст – 65,9±12,8 года.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№ 255 от 26.10.2022).

Для создания базы данных использовался персональный компьютер с операционной системой Microsoft Windows 10, редактор электронных таблиц MS Excel 2010, статистический анализ данных выполнялся с использованием статистических пакетов SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3) и Jamovi. При соответствии данных нормальному закону распределения применялись методы параметрической статистики, при выявлении отклонений от нормального закона распределения – ранговые методы анализа. Сравнение количественных показателей в

исследуемых группах проведено с помощью критериев Стьюдента и Манна – Уитни – Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее число койко-дней за время госпитализации – 15,7±6,7 дня, средний день заболевания на момент госпитализации в стационар – 8,17±4,32, на момент выписки пациента из стационара – 23,7±7,49. После выписки из COVID-госпиталя 21 (16,7%)

	Мужчины (n=53)	Женщины (n=73)	p
Возраст, лет	62,2±14,9	68,5±10,3	0,006
Число койко-дней, n	16,2±5,5	15,3±7,47	0,489
День заболевания, в который госпитализирован(а), n	7,45±3,91	8,7±4,55	0,110
День заболевания, в который выписан(а), n	23,4±6,31	23,9±8,27	0,737
Перевод в другое отделение / ЛПУ для реабилитации и дальнейшего лечения, n (%)	10 (18,9%)	11 (15%)	0,576
Потяжеление за госпитализацию, n (%)	18 (34%)	22 (30,1%)	0,652
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%)	11 (20,8%)	19 (26%)	0,497
Летальный исход, n (%)	10 (18,9%)	13 (17,8%)	0,880
Максимальное повышение температуры до госпитализации, °C	38,4±0,77	38,1±0,81	0,074
Температура при поступлении, °C	37,3±0,85	37,2±0,77	0,412
Температура при поступлении ≥ 38°C, n (%)	15 (28,3)	17 (23,3)	0,556
ИМТ, кг/м²	27,5±4,61	30,7±7,38	0,006
Предожирение, n (%)	23 (43,4)	28 (38,3)	0,480
Ожирение, n (%)	14 (26,4)	33 (45,2)	0,031
ЧДД, движ./мин	20,5±1,45	20,8±1,86	0,324
ЧДД ≥ 24 движ./мин, n (%)	3 (5,66)	4 (5,48)	0,965
SpO ₂ , %	95,5±3,12	94,7±5,23	0,301
SpO ₂ ≤ 93%, n (%)	9 (17)	22 (30,1)	0,116
Кислородная поддержка при поступлении, n (%)	4 (7,55)	3 (4,11)	0,410
САД, мм рт. ст.	131±16,6	135±21	0,229
ДАД, мм рт. ст.	85±11	86,8±11,3	0,382
АГ при поступлении, n (%)	28 (52,8)	45 (61,6)	0,724
ЧСС, уд./мин	89,5±13,7	90,9±11,2	0,555
ЧСС ≥ 90 уд./мин, n (%)	26 (49,06)	43 (58,9)	0,277

Таблица 1. Характеристика пациентов, госпитализированных в стационар COVID-госпиталя Клиник СамГМУ

Table 1. Characteristics of patients hospitalized in the COVID hospital of the SamSMU Clinics

Жалобы при поступлении	n, %
Общая слабость Повышенная утомляемость	125 (99,2)
Повышение температуры тела	106 (84,1)
Кашель с выделением мокроты	105 (83,3) 49 (38,9)
Одышка при умеренной физической нагрузке при минимальной физической нагрузке при значительной физической нагрузке в покое	89 (70,6) 42 (33,3) 39 (30,9) 4 (3,17) 4 (3,17)
Снижение или отсутствие аппетита	87 (69)
Потливость	76 (60,3)
Боль или першение в горле	51 (40,5)
Тяжесть, заложенность или дискомфорт в грудной клетке	40 (31,7)
Слизистые выделения из носа	37 (29,4)
Отсутствие или снижение обоняния	26 (20,6)
Тяжесть или боль в поясничной области Сухость во рту Озноб	9 (7,14)
Головная боль Головокружение	6 (4,76)
Болезненность или боль в грудной клетке	5 (3,97)
Заложенность носа или насморк Боль или ломота в мышцах	4 (3,17)
Рвота	3 (2,38)
Горечь во рту Изменение вкуса Боли в суставах Ломота в теле	2 (1,59)
Ноющие боли в левом подреберье Носовые кровотечения Отеки нижних конечностей Болезненность при мочеиспускании Чувство жара Икота Тошнота Затрудненный вдох Снижение массы тела Диарея Нарушение сна	1 (0,79)

Таблица 2. Жалобы при поступлении**Table 2.** Complaints upon admission

пациент был переведен в другое отделение или лечебно-профилактическое учреждение для реабилитации и дальнейшего лечения. За время госпитализации в COVID-госпиталь степень тяжести COVID-19 усилилась до тяжелой у 40 (31,7%) пациентов, 30 (23,8%) пациентов переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 23 (18,2%) пациентов по итогам госпитализации в COVID-госпиталь летальный исход.

Данные были проанализированы по полу пациентов (**таблица 1**), получены статистически значимые различия ($p=0,006$) по возрасту и индексу массы тела (ИМТ), а также по доле пациентов с ожирением в каждой из групп ($p=0,031$).

Среди жалоб пациентов на момент осмотра в приемном отделении (**таблица 2**) преобладали общая слабость и повышенная утомляемость ($n=125$, 99,2%), повышение температуры тела ($n=106$, 84,1%), кашель ($n=105$, 83,3%), одышка ($n=89$, 70,6%), снижение или отсутствие аппетита ($n=87$, 69%), потливость ($n=76$, 60,3%).

У всех госпитализированных пациентов ($n=126$, 100%) симптоматика появилась в первые сутки заболевания (**таблица 3**): преобладали жалобы на

Жалобы в первые сутки заболевания	n, %
Повышение температуры	88 (69,8)
Общая слабость	71 (56,3)
Сухой кашель	30 (23,8)
Озноб	20 (15,9)
Першение или боли в горле	16 (12,7)
Одышка при минимальной физической нагрузке при умеренной физической нагрузке усиление одышки при значительной физической нагрузке	14 (11,1) 5 (3,97) 5 (3,97) 3 (2,38) 1 (0,79)
Головная боль	10 (7,94)
Слизистые выделения из носа	9 (7,14)
Периодический кашель с небольшим количеством прозрачной мокроты	8 (6,35)
Потливость	7 (5,56)
Боль, тяжесть или заложенность в грудной клетке	6 (4,76)
Боль или ломота в мышцах	4 (3,17)
Головокружение Ломота в теле Боль или ломота в суставах Насморк Потеря обоняния Снижение или отсутствие аппетита Повышение артериального давления	3 (2,38)
Диарея Сонливость Чувство жара	2 (1,59)
Тошнота Рвота Затрудненное дыхание Боли в области кожи спины Зубная боль Бессонница Слабость или боли в нижних конечностях Учащенное мочеиспускание	1 (0,79)

Таблица 3. Жалобы в первые сутки заболевания**Table 3.** Complaints on the first day of the disease

повышение температуры ($n=88$, 69,8%) и общую слабость ($n=71$, 56,3%).

Максимальное повышение температуры на амбулаторном этапе составило $38,2 \pm 0,8^\circ\text{C}$, у 79 (62,3%) пациентов на момент осмотра в приемном отделении повышение температуры, средняя температура – $37,3 \pm 0,8^\circ\text{C}$. У каждого четвертого госпитализированного пациента ($n=32$, 25,4%) температура тела при поступлении $\geq 38^\circ\text{C}$.

117 (92,8%) пациентам амбулаторно или в первые сутки госпитализации выполнена компьютерная томография органов грудной клетки. У 105 пациентов (83,3%) по ее результатам выявлена пневмония, ассоциированная с COVID-19: поражение легочной ткани КТ1 у 71 пациента (67,6% от всех пациентов с диагностированной COVID-19 пневмонией, 56,3% от всех госпитализированных с COVID-19 пациентов), КТ2 – $n=25$ (23,8%, 19,8%), КТ3 – $n=6$ (5,71%, 4,76%) и КТ4 – $n=2$ (1,9%, 1,59%).

Проанализирован анамнез сопутствующих заболеваний (**таблица 4**): у 121 (96%) пациента в анамнезе было хотя бы одно любое хроническое заболевание органов и систем, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 103 (81,7%) пациента в анамнезе имели отягощенный по сердечно-сосудистому

Сопутствующее заболевание	n, %
Сопутствующее заболевание (любое)	121 (96)
Сердечно-сосудистое заболевание:	103 (81,7)
артериальная гипертензия	99 (78,6)
ишемическая болезнь сердца	59 (46,8)
хроническая сердечная недостаточность	56 (44,4)
стенокардия напряжения	35 (27,8)
фибрилляция предсердий	26 (20,6)
перенесенный инфаркт миокарда	21 (16,7)
перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	9 (7,14)
Заболевание желудочно-кишечного тракта:	69 (54,8)
хронический панкреатит	33 (26,2)
хронический гастрит	24 (19)
хронический холецистит	19 (15,1)
Сахарный диабет 2-го типа	31 (24,6)
Нарушение толерантности к глюкозе	7 (5,56)
Хроническая болезнь почек	27 (21,4)
Заболевания органов дыхания:	15 (11,9)
хроническая обструктивная болезнь легких	7 (5,56)
хронический бронхит	5 (3,97)
бронхиальная астма	4 (3,17)
Онкологическое заболевание (любое):	11 (8,73)
активный процесс	8 (6,35)
ремиссия	5 (3,97)

Таблица 4. Анамнез сопутствующих заболеваний
Table 4. Anamnesis of comorbidities

заболеванию (ССЗ) анамнез. Наиболее часто встречаемые ССЗ у госпитализированных в COVID-госпиталь пациентов: артериальная гипертензия (АГ, $n=99$, 78,6%), ишемическая болезнь сердца (ИБС, $n=59$, 46,8%) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН, $n=56$, 44,4%). У 69 (54,8%) пациентов – сопутствующее заболевание ЖКТ, наиболее часто встречающиеся заболевания ЖКТ: хронический панкреатит ($n=33$, 26,2%), хронический гастрит ($n=24$, 19%) и хронический холецистит ($n=19$, 15,1%).

При поступлении в стационар и осмотре в приемном отделении: состояние средней тяжести у 115 (91,3%) человек, тяжелой степени тяжести у 11 (8,7%) человек; сознание ясное у 122 (96,8%) человек, нарушения сознания у 4 (3,2%) человек. У большинства пациентов кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые ($n=118$, 93,6%), у 9 (6,4%) пациентов изменения кожных и видимых слизистых покровов, ассоциированные с COVID-19 ($n=5$, 3,97% – гиперемия слизистой оболочки глотки; $n=2$, 1,59% – экхимозы; $n=1$, 0,79% – телеангиоэктазии и эритема; $n=1$, 0,79% – кровянистые корочки в носу).

Средний ИМТ при поступлении в стационар составил $29,1 \pm 6,82$ кг/м². У 40,5% пациентов – избыточная масса тела (предожирение), $n=47$, 37,3% – ожирение, $n=15$, 11,9% – недостаточная (дефицит) масса тела, $n=13$, 10,3% – нормальная масса тела.

На момент осмотра в приемном отделении у всех пациентов перкуторный звук легочный, ослаблен в нижних отделах, аускультативно – жесткое дыхание, у 1 пациента выслушивались сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. ЧДД при поступлении $20,4 \pm 1,7$ движения в минуту, SpO₂ на атмосферном воздухе – $95 \pm 4,49\%$ ($n=32$, 25,4% – SpO₂ $\leq 93\%$). ЧСС – $90,3 \pm 12,3$ удара в минуту, САД – $134 \pm 19,3$ мм рт. ст., ДАД – $86 \pm 11,2$ мм рт. ст. У 73 пациентов (57,9%) – АГ, у 69 (54,8%) – тахикардия.

В первые сутки госпитализации всем пациентам выполнялся иммунофлуоресцентный анализ мазка

носоглотки на вирусы гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, парагрипп): у 20 (15,9%) пациентов анализ положительный на наличие сопутствующей аденовирусной инфекции, у 4 (3,17%) – парагриппа.

Активное табакокурение в анамнезе у 5 (3,97%) пациентов. От гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19 вакцинированы 17 (13,5%), 2 (1,59%) и 8 (6,35%) пациентов соответственно. 47 (37,3%) пациентов контактировали с лихорадящими и инфекционными пациентами, в том числе пациентами, подозрительными на COVID-19, или пациентами с подтвержденным COVID-19. 2 пациента выезжали за пределы Самарской области в течение 2 недель, предшествующих госпитализации в COVID-госпиталь.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, госпитализированные в COVID-госпиталь Клиник СамГМУ, по возрасту (65,9 года) были сопоставимы с пациентами регистра Китая (64 года) [1], США (63 года) [2] и Италии (63 года) [3], старше пациентов регистра АКТИВ (59 лет – средний возраст госпитализированных пациентов, 58 лет – средний возраст общей когорты регистра) [4, 5] и младше пациентов британского (73 года) [6] и испанского (69,4 года) регистров [7]. Доля пациентов женского пола в полученной нами выборке данных (57,9%) была сопоставима с данными регистра АКТИВ (53,61% – средний возраст госпитализированных пациентов, 54,42% – средний возраст общей когорты регистра) [4, 5], Китая (50,7%) [1], преобладала по сравнению с данными регистров Испании (42,8%) [7], Великобритании (40%) [6], США (39,7%) [2], была более чем в три раза выше, чем по данным регистра Италии (18%) [3].

В отделение реанимации и интенсивной терапии переводилось от 5% до 32% госпитализированных пациентов с COVID-19 в Китае [1], 9% – по данным регистра Италии [3], 14,2% – по данным регистра США [2], 8,3% – по данным регистра Испании [7], 7% – по данным регистра Великобритании [6]. Доля пациентов COVID-госпиталя Клиник СамГМУ (23,8%), переводившаяся в отделение реанимации и интенсивной терапии, была сопоставима с данными китайского регистра и была больше в сравнении со всеми остальными данными опубликованных регистров [1–3, 6, 7]. Частота летальных исходов, по полученным нами данным (18,2%), была сопоставима с данными итальянского и британского (26%) [3, 6], американского и испанского регистров (21%) [2, 7] и была больше в сравнении с регистром Китая (13,7%) [1] и АКТИВ (7,56% среди госпитализированных пациентов, 6,17% – общая когорта) [4, 5].

Данные, полученные нами, позволяют отметить, что абсолютное большинство пациентов (96%) имело исходные сопутствующие заболевания, среди которых преобладали болезни системы кровообращения (81,7%), подобная тенденция наблюдалась и по данным регистра АКТИВ [4, 5]: у 79,8% – отягощенный

по наличию любого заболевания анамнез, отягощенный по ССЗ анамнез у 95,12% умерших и у 78,56% выживших пациентов. У пациентов COVID-госпиталя Клиник СамГМУ среди предшествовавших инфицированию COVID-19 исходных сопутствующих заболеваний чаще всего встречались (по мере убывания): АГ, ИБС, ХСН, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек.

Сравнительный анализ частоты исходных сопутствующих заболеваний с другими регистрами показал: частота АГ у госпитализированных пациентов в COVID-госпиталь Клиник СамГМУ (78,6%) была выше по сравнению с данными регистра АКТИВ (60,85%) [4, 5], регистров из США (45,6%) [2], из Италии (48,8%) [3] и из Китая (30,5%) [1] и в сравнении с данными метаанализа, включавшего 45 исследований (27%) [8].

Доля ИБС как сопутствующего заболевания (46,8%) у пациентов, госпитализированных в COVID-госпиталь Клиник СамГМУ, была значимо больше по сравнению с данными всех опубликованных регистров: 27,8% по данным американского регистра [2], 23,1% – регистра АКТИВ [4, 5], 21,4% – итальянского регистра [3], 14,7% – китайского регистра [1].

Аналогичные данные получены и в отношении встречаемости ХСН: 44,4% пациентов COVID-госпиталя Клиник СамГМУ в сравнении с 19,1% госпитализированных пациентов и 16,3% общей когорты по данным регистра АКТИВ [4, 5], 6,9% пациентов американского регистра [2], 9,2% – испанского [7].

Частота ожирения (37,3%) была сопоставима как с данными госпитализированных пациентов (38,11%), так и с общей когортой регистра АКТИВ (35,5%) [4, 5], что было немногим меньше, чем в регистре из США (41,7%) [2], и больше, чем в регистре из Испании (21,2%) [7].

Частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа у пациентов COVID-госпиталя Клиник СамГМУ (24,6%) была практически сопоставима с данными регистров Великобритании (29,8%) [6], Испании (19,4%) [7], АКТИВ (19,2% госпитализированных пациентов, 17,52% пациентов общей когорты) [4, 5], Италии (17%) [3], но была ниже, чем по данным американского регистра (33,8%), [2] и выше в сравнении с данными китайского регистра (14,4%) [1].

Хроническая болезнь почек в когорте пациентов COVID-госпиталя Клиник СамГМУ (21,4%) встречалась с частотой, близкой к регистру из Великобритании (16%) [6], и более чем в два раза чаще по сравнению с данными регистра АКТИВ (8,11% госпитализированных пациентов, 7,53% пациентов общей когорты) [4, 5], Испании (6,1%) [7], США (5%) [2], Китая (3,4%) [1] и Италии (3%) [3].

Различия, выявленные при сравнении данных госпитализированных в COVID-госпиталь Клиник СамГМУ пациентов с популяциями отдельных стран, по-видимому, отражают особенности евроазиатской популяции и распространенность в ней отдельных нозологий. Большая частота отдельных заболеваний позволяет существенно расширить

возможности анализа и повысить достоверность в выявлении причин, влияющих на прогноз в том или ином регионе, а клинико-анамнестические особенности отдельно взятого пациента могут позволить индивидуализировать прогностические предположения [5]. Наибольший практический интерес представляет сравнение полученных нами данных с данными международного регистра АКТИВ, поскольку в его выборку включались пациенты из Российской Федерации и пациенты нашего центра. Различия выборок можно объяснить тем, что наша выборка данных представлена госпитализированными пациентами со средне-тяжелым или тяжелым течением COVID-19, тогда как в регистре АКТИВ, хотя и преобладали госпитализированные пациенты, в выборку включались и амбулаторные пациенты, и пациенты с легким течением инфекции, поэтому в регистре представлены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19 [4, 5].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В зависимости от пола госпитализированных в COVID-госпиталь Клиник СамГМУ в марте 2021 года пациентов получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по возрасту и ИМТ, а также по доле пациентов с ожирением. Преобладающие жалобы на момент поступления: общая слабость, повышение температуры тела, кашель, одышка, снижение или отсутствие аппетита, потливость, причем у всех пациентов симптоматика появилась в первые сутки заболевания и преобладающими симптомами заболевания были повышение температуры и общая слабость.

Практически у каждого госпитализированного в марте 2021 года пациента COVID-госпиталя Клиник СамГМУ в анамнезе было хотя бы одно хроническое заболевание органов и систем, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (наиболее часто встречалась АГ) и ЖКТ (чаще всего хронический панкреатит).

В целом полученные данные сопоставимы с международными регистрами. Различия можно объяснить тем, что наша выборка данных представлена госпитализированными пациентами со средне-тяжелым или тяжелым течением COVID-19, а регистры не имели универсальных критериев включения и невключения, кроме подтвержденного диагноза COVID-19, а это значит, что в них включались в том числе и амбулаторные пациенты с легким течением COVID-19.

Большая частота отдельных заболеваний позволяет существенно расширить возможности анализа и повысить достоверность в выявлении причин, влияющих на прогноз в том или ином конкретно взятом регионе. Клинико-анамнестические особенности отдельно взятого пациента могут позволить индивидуализировать прогностические предположения, однако необходимо продолжение исследования и включение в анализ большей выборки пациентов. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. doi: [10.1001/jamacardio.2020.0950](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950)
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-59. doi: [10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81. doi: [10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4165. (In Russ.). [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4165]. doi: [10.15829/291560-4071-2020-4165](https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4165)
5. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022;94(1):32-47. (In Russ.). [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):32-47]. doi: [10.26442/00403660.2022.01.201320](https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320)
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi: [10.1136/bmj.m198](https://doi.org/10.1136/bmj.m198)
7. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry [Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19]. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(8):480-94. doi: [10.1016/j.rceng.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.07.003)
8. Naeini MB, Sahebi M, Nikbakht F, et al. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med.* 2021;22:100323. doi: [10.1016/j.obmed.2021.100323](https://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100323)

УДК 616-001.1-07:611.018.21:57
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-232-238



Продукция факторов роста фибробластами в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки

© Ю.И. Ярец

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»
(Гомель, Республика Беларусь)

Аннотация

Цель – проанализировать продукцию фибробластами факторов роста в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки.

Материал и методы. Оценивали уровни факторов роста: VEGF, TGF-1 β , GM-CSF, FGF, продуцируемых фибробластами грануляционной ткани ОР (группа 1, n=9) и ХР (группа 2, n=17). Для сопоставления данных использовались фибробласты кожи (n=5). Первичные культуры получали методом экплантатов. В эксперименте применяли матрикс биопленки *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* (по 5 каждого вида).

Результаты. Повышенные уровни TGF-1 β и VEGF, секретируемые первичными культурами фибробластов, на фоне отсутствия изменений со стороны значений FGF и GM-CSF, являются критериями дисбаланса факторов роста, характерного для ХР. Воздействие матрикса биопленки *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. mirabilis* на фибробласты кожи сопровождалось увеличением продукции VEGF и GM-CSF, снижением синтеза TGF-1 β и FGF. В опытах с *S. aureus* и *E. faecalis* регистрировалась аналогичная направленность изменений, однако степень ее выраженности была ниже, чем для опытов с грамотрицательными бактериями.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют различные эффекты матрикса биопленки на выработку фибробластами факторов роста и дополняют информацию о патогенезе формирования ХР. Выявленный дисбаланс в синтезе факторов роста фибробластами грануляционной ткани ран, имеющих «пограничные» сроки существования (22–28 сут), определяет необходимость использования тактических подходов, применяемых в лечении ХР.

Ключевые слова: фибробласты, биопленка, факторы роста, острая рана, хроническая рана.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Ярец Ю.И. Продукция факторов роста фибробластами в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(4):232-238.
doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-232-238

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», протокол № 3 от 06.06.2019.

Сведения об авторах

Ярец Ю.И. – канд. мед. наук, доцент, заведующая клинико-диагностической лабораторией.

ORCID: 0000-0001-8879-5079

E-mail: artyut@mail.ru

Автор для переписки

Ярец Юлия Игоревна

Адрес: Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (клинико-диагностическая лаборатория), ул. Ильича, 290, г. Гомель, Республика Беларусь, 246040.

E-mail: artyut@mail.ru

ОР – острая рана; ХР – хроническая рана; VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; TGF-1 β – трансформирующий фактор роста 1 β ; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; FGF – фактор роста фибробластов.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках темы НИР «Жизнеспособность и функциональная активность фибробластов при взаимодействии с матриксом бактериальных биопленок» (договор № M19-007 от 02.05.2019), № госрегистрации 20191399 от 19.06.2019.

Рукопись получена: 23.08.2022

Рецензия получена: 03.10.2022

Решение о публикации принято: 24.10.2022

Production of growth factors by fibroblasts in the conditions of the wound process and under the exposure of a bacterial biofilm matrix

© Yuliya I. Yarets

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel, Belarus)

Abstract

Aim – to analyze the production of growth factors by fibroblasts in the wound process and under the influence of the bacterial biofilm matrix.

Material and methods. We assessed the levels of such growth factors as: VEGF, TGF-1 β , GM-CSF, FGF produced by granulation tissue fibroblasts of acute wound (AW) (group 1, n=9) and chronic wound (CW) (group 2, n=17). Skin fibroblasts (n=5) were used for reference. The primary cultures were obtained by the method of explants. The experimental biofilm matrix included *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* (5 of each species).

Results. The elevated levels of TGF-1 β and VEGF, secreted by the primary cultures of fibroblasts, against the absence of changes in the values of FGF and GM-CSF, are the criteria for the imbalance of growth factors characteristic of CW. The impact of the biofilm matrix *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. mirabilis* on skin fibroblasts was accompanied by an increase in the production of VEGF and GM-CSF and a decrease in the synthesis of TGF-1 β and FGF. In the experiments with *S. aureus* and *E. faecalis*, a similar direction of changes was recorded, but the degree of its severity was lower than for experiments with the gram-negative bacteria.

Conclusion. The obtained results have demonstrated various effects of the biofilm matrix on the production of growth factors by fibroblasts and updated the information on the pathogenesis of CW formation. The revealed imbalance in the synthesis of growth factors by fibroblasts in the granulation tissue of wounds with "borderline" lifetimes (22–28 days) determines the need for tactical approaches in the treatment of CW.

Keywords: fibroblasts, biofilm, growth factors, acute wound, chronic wound.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Yarets Yul. **Production of growth factors by fibroblasts in the conditions of the wound process and under the exposure of a bacterial biofilm matrix.** *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(4):232-238. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-232-238

Ethical expertise. The study was approved by the local ethics committee of the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Protocol No. 3 dated 06.06.2019.

Information about the author

Yuliya I. Yarets – PhD, Associate Professor, Head of the Clinical Laboratory Medicine Department. ORCID: 0000-0001-8879-5079
E-mail: artyut@mail.ru

Corresponding author

Yuliya I. Yarets
Address: Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Clinical Laboratory Medicine Department, 290 Ilyicha st., Gomel, Belarus, 246040.
E-mail: artyut@mail.ru.

AW – acute wound, CW – chronic wound; VEGF – vascular endothelial growth factor; TGF-1 β – transforming growth factor 1 β ; GM-CSF – granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor; FGF – fibroblast growth factor.

Source of funding. The study was supported by the Belarusian republican foundation for fundamental research within the framework of the research topic "Viability and functional activity of fibroblasts when interacting with the matrix of bacterial biofilms" (No. M19-007 dated 02.05.2019), registration No. 20191399 dated 06.19.2019.

Received: 23.08.2022

Revision Received: 03.10.2022

Accepted: 24.10.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибробласты являются главными эффекторами пролиферативной фазы раневого процесса, синтезируют факторы роста (эндотелиальный сосудистый фактор роста, трансформирующий фактор роста 1 β , фактор роста фибробластов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.), субстраты временного внеклеточного матрикса (фибронектин, гиалуроновую кислоту, протеогликаны, коллаген), что необходимо для последующих восстановительных процессов и поддержания дальнейшего роста клеток. Финалом пролиферативной фазы является формирование фибробластами грануляционной ткани. Во время фазы ремоделирования фибробласты продолжают секретировать белки внеклеточного матрикса и факторы роста, которые обеспечивают миграцию и функционирование других клеток репарации. Нарушение физиологического баланса в клеточной популяции фибробластов приводит к значительным изменениям нормального процесса репаративной регенерации и нарушает заживление раневого дефекта.

Доказанной причиной нарушения заживления является микробный фактор, который, негативно воздействуя на иммунные механизмы, способствует развитию пролонгированного патологического воспаления и формированию длительно не заживающего раневого дефекта. В реализацию воспалительного процесса вовлекаются как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы. Среди изменений со стороны гуморальных факторов выделяют дисбаланс продукции ростовых факторов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ [1]. Особое значение для развития нарушений репаративного процесса имеет способность бактерий, колонизирующих рану, к формированию биопленки. Важнейшая структура биопленки – внеклеточный матрикс, который, с одной стороны, выполняет защитную и структурообразующую функцию, а с другой стороны – представляет собой биохимически активную систему. Внутри матрикса накапливаются различные факторы агрессии бактериальной биомассы, которые оказывают повреждающее воздействие на иммунные механизмы макроорганизма, создавая тем самым патогенный

потенциал биопленки [2]. Кроме того, в составе биопленки бактерии проявляют более низкую метаболическую активность, чем планктонные формы, что дополнительно подтверждает преимущественное значение биопленки в поддержании состояния хронического воспаления и развитии нарушений пролиферативной фазы раневого процесса [2, 3].

Учитывая доказанный вклад бактерий – продуцентов биопленки в патогенез нарушения процесса заживления, актуальным является экспериментальное исследование эффектов матрикса бактериальной биопленки на культуру фибробластов, что позволит расширить представления о механизмах формирования хронической раны. В свою очередь, анализ продукции ростовых факторов первичными культурами фибробластов, выделенными из грануляционной ткани ран на различных сроках давности, даст дополнительную информацию о временном моменте возникновения гуморальных иммунных нарушений.

■ ЦЕЛЬ

Проанализировать уровни факторов роста, продуцируемых фибробластами в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были уровни факторов роста – эндотелиальный сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), трансформирующий фактор роста 1 β (transforming growth factor – TGF-1 β), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor – GM-CSF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor – FGF), определение которых выполнялось в пробах питательной среды после культивирования фибробластов. Концентрацию факторов роста определяли методом иммуноферментного анализа, использовали наборы DRG Instruments (GmbH, Germany), результат выражали в пг/мл.

Продукцию факторов роста оценивали у фибробластов, выделенных из образцов грануляционной ткани локальных раневых дефектов пациентов. Пациенты

находились на лечении в ожоговом отделении ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №1» в период 2019–2020 гг. В зависимости от срока существования раны все пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 (n=9) были включены пациенты с острыми ранами (ОР), со сроком существования раны от 11 до 21 суток. Группу 2 (n=17) составили пациенты с хроническими ранами (ХР) со сроком существования раны более 22 суток. Раны пациентов не проявляли клинических признаков инфекции. Для сопоставления данных и проведения экспериментального исследования, которое заключалось в оценке влияния компонентов бактериальной биопленки на продукцию факторов роста, использовались фибробласты из образцов здоровой кожи (группа сравнения, n=5), утилизированных в процессе проведения пластических операций (блефароластика).

В эксперименте применялись клинические изоляты бактерий (по 5 каждого вида) *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, на основании чего были сформированы опытные подгруппы по видам бактерий. Выбор видов определялся вкладом в общую структуру микробиоты ОР и ХР [4], а также их установленным клиническим значением в качестве ESKAPE-патогенов [5]. Изоляты были получены из отделяемого ОР и ХР пациентов: на момент поступления (ОР, имеющие клинические признаки воспаления; ХР на различных стадиях инфекционного процесса – колонизация, критическая колонизация, инфекция), на фоне лизиса аутодермотрансплантата. По результатам микробиологического исследования изоляты характеризовались умеренной или выраженной способностью к образованию основного вещества биопленки.

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 3 от 06.06.2019), у пациентов получали информированное согласие. Культивирование фибробластов выполнялось в условиях клинко-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Для получения первичных культур использовали метод механической дезагрегации (метод эксплантатов).

Образцы ткани, измельченные скальпелем до размеров примерно 1–3 мм², переносили на культуральные чашки Петри размером 35 мм, накрывали покровным стеклом и культивировали в 1 мл среды, состоящей из 90% DMEM, 10% эмбриональной телячьей сыворотки, с добавлением раствора антибиотиков (концентрации 100 мг/л гентамицина, 100 мг/л ванкомицина, 50 мг/л амфотерицина В). Смена среды проводилась каждые 2–3 суток. После получения радиального роста фибробластов по периметру кожных фрагментов и образцов грануляционной ткани с формированием монослоя проводили субкультивирование фибробластов в новые чашки Петри. Для перевода клеток в суспензию монослой обрабатывали раствором трипсина (2,5 г/л) с раствором Версена (0,25 г/л) (в соотношении 1:3). Для пересева культуры применяли суспензию с концентрацией



Рисунок 1. Устройство для фильтрации растворов, содержащих клетки микроорганизмов.

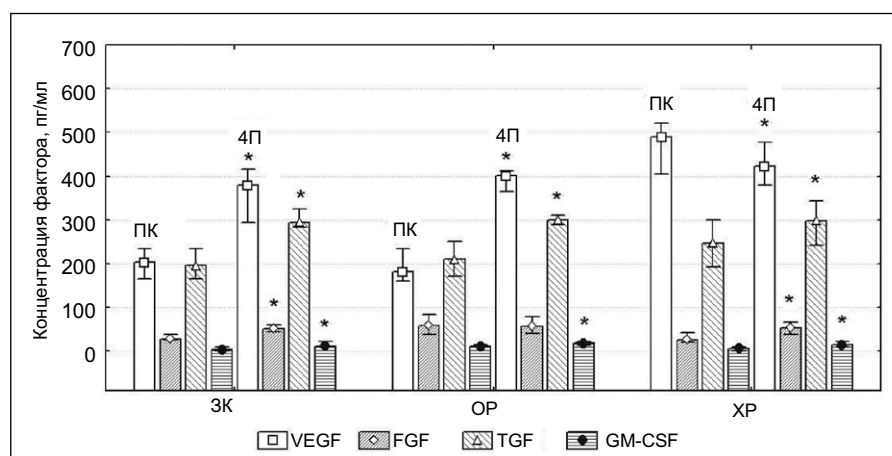
Figure 1. Device for filtering solutions containing microorganism cells.

клеток 5х10⁴/мл. Пассаж проводили при достижении клетками 75–100%-й конфлюэнтности.

Для моделирования формирования биопленки использовали стерильные покровные стекла, которые помещали вертикально во флаконы с питательной средой. Во флакон вносили 1 мл бульонной культуры в концентрации 5х10⁸ КОЕ/мл, инкубировали 3 часа при температуре 37°C и после этого добавляли питательную среду в объеме 40 мл. Биопленку выращивали в течение 72 часов. После окончания культивирования стекла из флаконов извлекали пинцетом, трижды промывали от неприкрепившихся клеток в буферном растворе. Для получения внеклеточного матрикса биопленку соскабливали с поверхности покровного стекла с помощью скребка для клеточных культур, добавляли изотонический раствор NaCl. Полученную суспензию фильтровали через мембранные фильтры, с размером пор 0,2 мкм. Для облегчения процедуры фильтрации использовали разработанное устройство (патент на полезную модель ВУ №12554 от 28.02.2021 г.) [6] (**рисунок 1**).

Фильтрат матрикса биопленки в количестве 0,150 мл добавляли в питательную среду для фибробластов (4 пассажа), выращенных из образцов здоровой кожи (группа сравнения). Результаты оценки влияния компонентов матрикса биопленки представляли на третьи сутки культивирования. В качестве контроля использовали фибробласты из группы сравнения такого же пассажа, но без добавления матрикса биопленки.

В работе были применены общепринятые методы выражения результатов с использованием встроенных модулей лицензионной программы STATISTICA



Примечание. * – отмечены значимые различия в динамике изменения факторов роста в процессе пересевов от первичной культуры (ПК) к культуре 4 пассажа (4П) по результатам расчета W-критерия Вилкоксона; ЗК, ОР, ХР – фибробласты, полученные из здоровой кожи (n=5), острых ран (n=9) и хронических ран (n=17) соответственно; различия по показателям факторов роста были значимы между группами по результатам расчета H-критерия Краскела – Уоллиса: VEGF H=25,31; FGF H=19,82; TGF H=13,86; GM-CSF H=14,99, p<0,001 в первичных культурах; VEGF H=9,5, p=0,009; FGF H=4,00, p<0,13 в культурах 4 пассажа.

Рисунок 2. Уровень факторов роста, продуцируемых фибробластами кожи и грануляционной ткани ран.

Figure 2. The level of growth factors produced by fibroblasts of the skin and granulation tissue of wounds.

6.1 (StatSoft Inc., США, регистрационный номер GS-35F-589). Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха и $\pm 95\%$ доверительного интервала (Me [25-й; 75-й квартили] ($\pm 95\%$ ДИ). Для сравнения показателей независимых выборок использовался ранговый U-критерий Манна – Уитни. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела – Уоллиса. Анализ различий по количественным показателям во взаимосвязанных выборках проводили с использованием W-критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлены различия между продукцией факторов роста первичными культурами фибробластов кожи (группа сравнения) и грануляционной ткани ОР и ХР (группы 1 и 2) (значимость различий по H-критерию Краскела – Уоллиса $p<0,001$). В группе 2 регистрировались наиболее высокие значения VEGF и TGF-1 β , составляющие 489,17 [450,0; 504,0] ($\pm 95\%$ ДИ: 459,37–495,20) пг/мл и 247,56 [232,76; 274,02] ($\pm 95\%$ ДИ: 233,99–266,30), (значимость различий по тесту Манна – Уитни между группой 1 и группой сравнения: $Z=4,12$ и $Z=3,96$; $p<0,001$ для VEGF, $Z=2,39$; $p=0,016$ и $Z=3,32$; $p<0,001$ для TGF-1 β соответственно). По уровням VEGF и TGF-1 β между группой 1 и группой сравнения различий не было выявлено. Продукция FGF и GM-CSF в группе 2 не отличалась от таковой в группе сравнения, но была максимальной в группе 1: 59,18 [48,19; 63,33] ($\pm 95\%$ ДИ: 47,08–75,93) пг/мл и 11,16 [10,78; 13,35] ($\pm 95\%$ ДИ: 9,04–14,76) пг/мл ($Z=4,07$ и $Z=3,63$; $Z=3,46$ и $Z=3,03$; $p<0,001$ соответственно для группы 2 и группы сравнения).

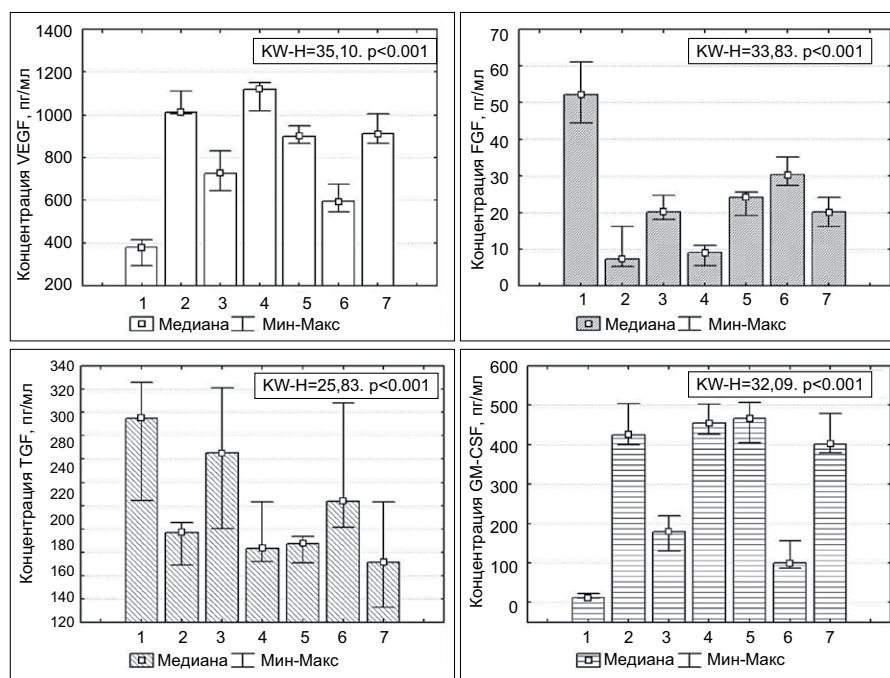
К 4 пассажу во всех группах происходили значимые изменения в уровнях продукции фибробластами факторов роста. В группе сравнения

регистрировалось увеличение концентрации всех факторов относительно показателей в первичных культурах ($W=2,52$; $p=0,012$). В группе 1 не изменялся только уровень FGF, остальные показатели увеличивались ($W=2,67$; $p=0,007$). В группе 2 повышались значения TGF-1 β , FGF и GM-CSF, уровень VEGF, наоборот, снижался ($W=3,62$; $p<0,001$). В результате произошедших изменений к 4 пассажу межгрупповые различия по показателям факторов роста у фибробластов практически не наблюдались, что можно объяснить возможностью восстановления функциональных свойств фибробластов в процессе пересевов. Исключение составил уровень VEGF, который оставался наиболее высоким в группе 2 ($H=9,5$; $p=0,009$) (рисунок 2).

В результате воздействия компонентов матрикса бактериальной биопленки происходило изменение продукции факторов роста фибробластами. На третьи сутки экспериментального исследования в образцах культуральной среды регистрировалось увеличение концентрации VEGF и GM-CSF, снижение концентрации TGF-1 β и FGF относительно показателей контрольной пробы. Степень выраженности изменений различалась в зависимости от вида бактерии – продуцента биопленки (значимость различий по критерию Краскела – Уоллиса $p<0,001$) (рисунок 3). Наиболее высокие значения VEGF и GM-CSF определялись в опытах с матриксом биопленки грамотрицательных бактерий. Уровень VEGF не отличался в подгруппах с *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, составляя в целом 1049,62 [1012,89; 1120,80] ($\pm 95\%$ ДИ: 1023,60–1107,344) пг/мл, но был значимо выше по сравнению с таковым в подгруппах с *A. baumannii* и *P. mirabilis*: 905,52 [870,15; 926,73] ($\pm 95\%$ ДИ: 879,29–941,89) пг/мл ($Z=2,61$; $p=0,009$ и $Z=2,40$; $p=0,016$). Степень увеличения GM-CSF была одинаковой во всех подгруппах с грамотрицательными бактериями – 447,15 [408,66; 479,21] ($\pm 95\%$ ДИ: 426,91–464,45) пг/мл.

В меньшей степени активирующее влияние на продукцию фибробластами VEGF и GM-CSF оказывали компоненты биопленки грамположительных бактерий. При этом в подгруппе с *S. aureus* уровень VEGF и GM-CSF был значимо выше, чем в подгруппе с *E. faecalis* ($Z=2,09$; $p=0,03$ и $Z=2,19$; $p=0,02$). После воздействия матрикса биопленки *E. faecalis* уровень VEGF и GM-CSF увеличивался до 593,40 [588,24; 659,15] ($\pm 95\%$ ДИ: 545,53–678,89) пг/мл и 99,20 [92,11; 105,18] ($\pm 95\%$ ДИ: 72,92–142,52) пг/мл.

Компоненты биопленки грамположительных и грамотрицательных бактерий угнетали продукцию TGF-1 β и FGF фибробластами. В подгруппах с грамотрицательными бактериями значимые различия



Примечание. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 – результаты, представленные для контрольных проб (1) и опытных проб после воздействия компонентов матрикса биопленки *P. aeruginosa* (2), *S. aureus* (3), *K. pneumoniae* (3), *A. baumannii* (4), *E. faecalis* (5), *P. mirabilis* (6); KW-H – H-критерий Краскела – Уоллиса. Для каждого вида микроорганизма проводили по 5 экспериментов в контрольной и опытной группах.

Рисунок 3. Уровень продукции фибробластами факторов роста по результатам эксперимента с компонентами матрикса биопленки

Figure 3. The level of production of growth factors by fibroblasts according to the results of the experiment with biofilm matrix components

были выявлены для уровня FGF, который был минимальным в подгруппах с *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*: 8,13 [5,50; 10,15] ($\pm 95\%$ ДИ: 6,05–10,96) пг/мл. После трехдневной инкубации с компонентами матрикса биопленки *A. baumannii* и *P. mirabilis* продукция FGF фибробластами снижалась в меньшей степени, составляя в целом 22,14 [19,60; 24,19] ($\pm 95\%$ ДИ: 19,66–24,06) пг/мл ($Z=2,40$; $p=0,016$ и $Z=2,61$; $p=0,009$). Уровень TGF- β был одинаковым во всех подгруппах с грамотрицательными бактериями – 185,71 [171,62; 197,20] ($\pm 95\%$ ДИ: 175,16–194,76) пг/мл.

Грамположительные бактерии отличались по степени воздействия на продукцию факторов роста фибробластами. В подгруппе с *S. aureus* уровень FGF был ниже, чем в подгруппе с *E. faecalis*: 20,21 [19,45; 21,19] ($\pm 95\%$ ДИ: 17,71–23,77) пг/мл vs 30,21 [28,62; 34,90] ($\pm 95\%$ ДИ: 26,77–35,70) пг/мл ($Z=2,61$; $p=0,009$). Продукция фибробластами TGF- β в опытных подгруппах с грамположительными бактериями не отличалась и составляла в целом 244,55 [210,12; 305,16] ($\pm 95\%$ ДИ: 219,74–289,62) пг/мл.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы роста играют роль в клеточном делении, миграции, дифференцировке, экспрессии белков и продукции ферментов. Факторы роста потенцируют заживление ран, стимулируя ангиогенез и клеточную пролиферацию, одновременно являются хемоаттрактантами для лейкоцитов и моноцитов. Дисбаланс продукции факторов роста является одним из признаков задержки раневого заживления [7].

TGF- β представляет собой основной ингибитор миграции и пролиферации эндотелиоцитов, кератиноцитов и частично ангиогенеза. В норме TGF- β обеспечивает фазу ремоделирования и эпителизации, когда этот фактор синтезируется в повышенной концентрации. При нарушении процесса заживления, хронизации раневого процесса TGF- β обуславливает развитие фибропролиферативных расстройств и образование гипертрофического рубцевания [8]. TGF- β является стимулом для выработки VEGF – основного митогена для эндотелиальных клеток и ключевого фактора ангиогенеза. С другой стороны, VEGF имеет провоспалительный потенциал, который определяется наличием вазодилатирующего действия и повышения проницаемости микрососудов для проникновения клеток воспаления. Дальнейшее повышение уровня VEGF в условиях ХР стимулируется состоянием гипоксии, которое возникает из-

за потребления кислорода полиморфноядерными нейтрофилами в процессе респираторного взрыва. Кроме того, бактерии, колонизирующие ХР, также потребляют кислород в процессе жизнедеятельности [1, 9]. Вышесказанное объясняет факт повышенных концентраций TGF- β и VEGF, синтезируемых первичными культурами фибробластов грануляционной ткани ХР (группа 2). Уровень TGF- β и VEGF превышал таковой в первичных культурах группы сравнения (фибробласты кожи) и группы 1 (ОР), что согласовывалось с данными других авторов [10, 11, 12]. Первичные культуры фибробластов ОР характеризовались более высокими уровнями продукции FGF и GM-CSF, чем фибробласты ХР, показатели которых не отличались от группы сравнения (рисунок 2). FGF играет роль в процессах формирования грануляционной ткани, эпителизации и ремоделирования, увеличение его уровня характерно для ОР, снижение – для ХР [13]. Важным фактором воспалительной фазы является GM-CSF, который способствует миграции полиморфноядерных нейтрофилов, облегчает их функционирование в очаге воспаления. Кроме того GM-CSF стимулирует рост кератиноцитов и миграцию моноцитов и, как следствие, очищение раны и ее заживление [13]. Повышенные уровни TGF- β и VEGF на фоне отсутствия изменений со стороны значений FGF и GM-CSF являются критериями дисбаланса факторов роста, характерного для ХР. Необходимо отметить, что указанные показатели регистрировались в культурах фибробластов ран сроком более 22 суток, что смещает существующее

временное определение термина «хроническая рана» – более 4 недель [14]. Предположение подтверждается ранее полученными результатами, согласно которым в ранах «пограничных сроков» от 22 до 28 суток были установлены клинические признаки нарушений состояния грануляционной ткани и морфологические признаки нарушения пролиферации в сочетании с воспалительными явлениями [15].

В предварительных исследованиях нами показано, что компоненты бактериальной биопленки проявляют цитотоксичность, вызывая морфологические изменения фибробластов, снижение их жизнеспособности и активацию апоптоза [16]. В настоящем исследовании установлено изменение продукции факторов роста фибробластами под действием матрикса биопленки, представленное стимулирующим эффектом для VEGF и GM-CSF и угнетающим эффектом для TGF-1 β и FGF, наиболее выраженных для опытов с грамотрицательными бактериями, в частности для *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Среди грамположительных бактерий аналогичные эффекты регистрировались для опытов с *S. aureus*, минимальная степень изменений отмечена для опытов с *E. faecalis*. Отмечено, что среди патогенетически значимых бактерий – продуцентов биопленки особый вклад в задержку заживления и поддержания в ране состояния хронического воспаления вносит *P. aeruginosa* [1, 17]. Биопленка *P. aeruginosa* приводит к нарушению профиля синтезируемых факторов роста. В экспериментальном исследовании Н. Trøstrup. и соавт. (2018) на модели кожной раны выявлено стимулирующее влияние биопленки *P. aeruginosa* на выработку VEGF в периферических отделах раны, где протекал процесс заживления. В центре раны, в области некроза, уровень VEGF, наоборот, снижался [18]. Повышение продукции VEGF и GM-CSF фибробластами кожи в ответ на действие бактериальной биопленки, возможно, является компенсаторной реакцией, когда VEGF выполняет функцию хемоаттрактанта для клеток воспаления, а GM-CSF способствует их нормальному функционированию. В экспериментальном исследовании К.Р. Kirker и соавт. (2012) также выявлено стимулирующее действие растворимых компонентов биопленки *S. aureus* на продукцию VEGF фибробластами кожи [3].

Различие в степени влияния на синтез факторов роста у грамположительных и грамотрицательных видов бактерий – продуцентов биопленки может дополнительно зависеть от патогенных и персистентных свойств – способности к секреции защитных протеаз, присутствия генов, регулирующих вирулентность, образование биопленки, коммуникацию бактерий в рамках системы quorum sensing. Особое значение это будет иметь для клинических штаммов

бактерий, способных изменять свой патогенный потенциал и метаболическую активность в стрессовых условиях (например, при действии антибактериальных средств, физических методов лечения). Формирование биопленки является важнейшим адаптационным механизмом бактерий, который проявляется снижением уровня вирулентности и повышением способности к персистенции [19]. Протеомный и транскриптомный анализ биопленки и планктонной формы *S. aureus* показал, что в биопленке клетки экспрессируют факторы, необходимые для колонизации и персистенции, тогда как планктонные клетки – факторы вирулентности, ассоциированные с развитием острой инфекции [20].

Полученные результаты демонстрируют различные эффекты матрикса биопленки на выработку фибробластами факторов роста и дополняют информацию о патогенезе формирования ХР. Выявленный дисбаланс в синтезе факторов роста фибробластами грануляционной ткани ран, имеющих «пограничные» сроки существования (от 22 до 28 суток), определяет необходимость использования тактических подходов, применяемых в лечении ХР.

■ ВЫВОДЫ

1. Первичные культуры фибробластов, полученные из грануляционной ткани ХР, в том числе из ран «пограничных» сроков существования (22–28 суток), характеризовались наиболее высоким уровнем продукции VEGF и TGF-1 β по сравнению с фибробластами ОР и фибробластами кожи. Для фибробластов ОР определялись максимальные показатели FGF и GM-CSF. Повышенные уровни TGF-1 β и VEGF на фоне отсутствия изменений со стороны значений FGF и GM-CSF являются дополнительными критериями дисбаланса факторов роста, характерного для ХР.

2. К четвертому пассажу межгрупповые различия по показателям продукции факторов роста у фибробластов практически не наблюдались, что можно объяснить возможностью восстановления функциональных свойств фибробластов в процессе пересевов.

3. Воздействие матрикса биопленки грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. mirabilis*) на фибробласты кожи в эксперименте сопровождалось увеличением продукции VEGF и GM-CSF, снижением синтеза TGF-1 β и FGF. В опытах с грамположительными бактериями (*S. aureus* и *E. faecalis*) регистрировалась аналогичная направленность изменений, однако степень ее выраженности была ниже, чем для опытов с грамотрицательными бактериями. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Trøstrup H, Boe Laulund AS, Moser C. Insights into host-pathogen interactions in biofilm-Infected wounds reveal possibilities for new treatment strategies. *Antibiotics*. 2020;9(7):396. doi: 10.3390/antibiotics9070396
- Tchebotar IV, Mayanskiy AN, Mayanskiy NA. Matrix of Microbial Biofilms. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(1):9-19. (In Russ.). [Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Маянский Н.А. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1):9-19].
- Kirker KR, James GA, Fleckman P, et al. Stewart Differential effects of planktonic and biofilm MRSA on human fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 2012;20:253-61. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00769.x
- Yarets YuI, Shevchenko NI, Eremin VF. Methodology of microbiological analysis of wound swabs within the framework of modern concepts of wound infection process. *Laboratory Service*. 2021;10(3):33-42. (In Russ.). [Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Еремин В.Ф. Методология микробиологического посева раневого отделяемого в рамках современных представлений о диагностике инфекционного процесса. *Лабораторная служба*. 2021;10(3):33-42]. doi: 10.17116/labs20211003133
- Dinesh K, Karthick M. A study on ESKAPE pathogens the bad bug with no drug. *Tropical Journal of Pathology & Microbiology*. 2018;4(2):134-138. doi: 10.17511/jopm.2018.i02.02
- Yarets YuI, Loginova OP. A device for filtering solutions containing microorganism cells. Patent BY № 12554. Minsk, 2021. [Ярец Ю.И., Логинова О.П. Устройство для фильтрации растворов, содержащих клетки микроорганизмов. Патент ВУ на полезную модель № 12554. Минск, 2021]. Available at: <https://www.ncip.by/upload/iblock/8d4/8d43869ddf105b68f022f4b20713f564.pdf>
- Murray RZ, West ZE, McGuinness W The multifactorial formation of chronic wounds. *Wound Practice and Research*. 2018;26(1):38-46.
- Dos Santos LC, César PO, Henrique AP, et al. Molecular mediators involved in skin healing: a narrative review. *F1000Research*. 2022;11:465. doi: 10.12688/f1000research.111159.1
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009;153:347-58. doi: 10.1016/j.jss.2008.04.023
- Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen*. 1996;4:321-325. doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40307.x
- Lauer G, Sollberg S, Cole M, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol*. 2000;115:12-18. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00036.x
- Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *J Cell Mol Med*. 2005;9(4):777-794. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00379.x
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16:585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x
- Obolenskiy VN. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Russian Medical Journal*. 2013;5:282-290. (In Russ.). [Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *Русский медицинский журнал*. 2013;5:282-290]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154
- Yarets YuI, Slavnikov IA, Dundarov ZA. Colonized, critically colonized and infected wounds: differentiation using clinical and microbiological and morphological methods of investigation. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):63-75. (In Russ.). [Ярец Ю.И., Славников И.А., Дундаров З.А. Колонизированные, критически колонизированные и инфицированные раны: дифференциация с использованием клинико-микробиологических и морфологических методов исследования. *Проблемы здоровья и экологии*. 2022;19(2):63-75]. doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-2-08
- Yarets YuI. Significance of studying the cytotoxicity of bacterial biofilm for assessing the potential ability of the microbiota to prolong the inflammatory phase of the wound process. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(2):198-213. (In Russ.). [Ярец Ю.И. Значимость исследования цитотоксичности бактериальной биопленки для оценки потенциальной способности микробиоты пролонгировать воспалительную фазу раневого процесса. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2022;11(2):198-213]. doi: 10.34883/PI.2022.11.2.017
- Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller KK, Jensen PØ, et al. Why chronic wounds will not heal: A novel hypothesis. *Wound Repair Regen*. 2008;16:2-10. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x
- Trøstrup H, Lerche CJ, Christophersen LJ, et al. Pseudomonas aeruginosa biofilm hampers murine central wound healing by suppression of vascular endothelial growth factor. *Int Wound J*. 2018;15:123-132. doi: 10.1111/iwj.12846
- Secor PR, James GA, Fleckman P, et al. Staphylococcus aureus biofilm and planktonic cultures differentially impact gene expression, mapk phosphorylation, and cytokine production in human keratinocytes. *BMC Microbiol*. 2011;11:153-156. doi: 10.1186/1471-2180-11-143
- Resch A, Leicht S, Saric M, et al. Comparative proteome analysis of Staphylococcus aureus biofilm and planktonic cells and correlation with transcriptome profiling. *Proteomics*. 2006;6:1867-77. doi: 10.1002/pmic.200500531

УДК 616.831-005

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-239-244



Моделирование результатов тромболитической терапии при ишемическом инсульте

© Ю.Д. Минина, В.А. Калинин, А.С. Ткаченко

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – прогнозирование эффективности системного тромболизиса на основе комплексной оценки факторов риска на этапе принятия решения о необходимости проведения тромболитической терапии (ТЛТ).

Материал и методы. Исследование включало 110 пациентов с ишемическим инсультом, госпитализированных в период с 2016 по 2021 годы, которым проводилась системная тромболитическая терапия rt-PA. В зависимости от исхода заболевания все больные были ранжированы на две группы. I группа (благоприятного исхода) включала 79 пациентов, которые имели регресс очагового неврологического дефицита, оцененного с использованием шкал NIHSS, mRS, Ривермид. II группа (неблагоприятного исхода) включала 31 пациента, среди которых у 4 пациентов отмечалось ухудшение состояния, выразившееся в нарастании очагового неврологического дефицита, оцененного с применением шкалы NIHSS, а также 27 пациентов, у которых развился летальный исход.

Результаты. Были установлены факторы, оказывающие наибольшее влияние на исход тромболитической терапии: возраст пациентов, время от развития симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса, степень выраженности неврологического дефицита, значение по шкале ASPECTS при поступлении, уровень гликемии крови при поступлении. С целью группировки массива обрабатываемых данных по всем клинико-лабораторным, нейровизуализационным данным нами был использован двухэтапный кластерный анализ. В процессе кластерного анализа были сформированы 4 кластера. С целью повышения эффективности системного тромболизиса и для прогнозирования исхода заболевания у пациентов с ишемическим исходом была разработана математическая модель, которая была апробирована на базе неврологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина.

Выводы. Применение данной математической модели на базе медицинских информационных систем позволит в короткие сроки и с максимальным эффектом проводить стратификацию риска исхода заболевания у пациентов с ишемическим инсультом на этапе приемного отделения в сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях города Самары.

Ключевые слова: ишемический инсульт, прогноз, системная тромболитическая терапия, предикторы, исход.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Минина Ю.Д., Калинин В.А., Ткаченко А.С. Моделирование результатов тромболитической терапии при ишемическом инсульте. *Наука и инновации в медицине.* 2022;7(4):239-244. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-239-244

Сведения об авторах

Минина Ю.Д. – врач-невролог, соискатель кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-2992-6451 E-mail: jminina1988@gmail.com

Калинин В.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-3233-8324 E-mail: v.a.kalinin@samsmu.ru

Ткаченко А.С. – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-4931-0256 E-mail: Tka4enko.n777@yandex.ru

Автор для переписки

Минина Юлия Дмитриевна
Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: jminina1988@gmail.com

ТЛТ – тромболитическая терапия; ОШ – отношение шансов; ИИ – ишемический инсульт.

Рукопись получена: 27.09.2022

Рецензия получена: 02.11.2022

Решение о публикации принято: 06.11.2022

Modeling the outcomes of thrombolytic therapy in ischemic stroke

© Yuliya D. Minina, Vladimir A. Kalinin, Anastasiya S. Tkachenko
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to predict the effectiveness of systemic thrombolysis based on a comprehensive assessment of risk factors at the stage of decision making for thrombolytic therapy.

Material and methods. The study included 110 ischemic stroke patients hospitalized between 2016 and 2021 who received the rt-PA systemic thrombolytic therapy. Depending on the outcome of the disease, all patients were ranked into two groups. Group I (favorable outcome) included 79 patients who had regression of focal neurological deficit, assessed using the NIHSS, mRS, Rivermead scales. Group II (unfavorable outcome) included 31 patient, among whom 4 patients had a worsening condition, expressed as an increase in focal neurological deficit, assessed using the NIHSS scale, as well as 27 patients who developed a lethal outcome.

Results. The following factors were revealed having the greatest impact on the outcome of the thrombolytic therapy: the age of patients, the time passed from the development of stroke symptoms to systemic thrombolysis, the severity of neurological deficit, the ASPECTS score at admission, the blood glucose level at admission. In order to group the array of processed clinical, laboratory and neuroimaging data, we used a two-stage cluster analysis. Four clusters were formed in the process of cluster analysis. A mathematical model was developed in order to improve the efficiency of systemic thrombolysis and to predict the outcome of the disease in patients with ischemic stroke, which was tested on the basis of the neurological department of the Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin.

Conclusion. The application of this mathematical model based on medical information systems will make it possible to stratify the risk of disease

outcome in patients with ischemic stroke timely and effectively at the stage of the emergency department in the vascular centers and primary vascular departments of the city of Samara.

Keywords: ischemic stroke, prognosis, systemic thrombolytic therapy, predictors, outcome.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Minina YuD, Kalinin VA, Tkachenko AS. Modeling the outcomes of thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(4):239-244. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-239-244

Information about authors

Yuliya D. Minina – neurologist, PhD candidate of the Department of Neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0002-2992-6451 E-mail: jminina1988@gmail.com

Vladimir A. Kalinin – PhD, Professor, Department of Neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-3233-8324 E-mail: v.a.kalinin@samsmu.ru

Anastasiya S. Tkachenko – a postgraduate student of the Department of Neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-4931-0256 E-mail: Tka4enko.n777@yandex.ru

Corresponding Author

Yuliya D. Minina
Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: jminina1988@gmail.com

Received: 27.09.2022

Revision Received: 02.11.2022

Accepted: 06.11.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является ведущей медико-социальной и экономической проблемой во всем мире, которая в последние годы приобрела масштаб эпидемии. Согласно данным национального регистра инсульта, в России ежегодно регистрируется порядка 450 тыс. случаев заболевания, при этом около 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи при уходе за собой, 20% не способны к самостоятельному передвижению и лишь 8% пациентов способны вернуться к прежней работе [1]. Средний возраст пациентов на момент развития инсульта составляет 66,7 года (у мужчин 63,7 года и у женщин 69,4 года). При этом в возрасте до 67 лет инсульт чаще встречается у мужчин, а в более старшем возрасте чаще выявляется у женщин [2].

Клинический исход ишемического инсульта главным образом зависит от правильного выбора тактики персонализированной терапии и своевременного начала ее проведения.

В различных клинических исследованиях и экспериментах подтверждено, что реперфузия – лизис тромба, вызвавшего окклюзию артерии мозга, помогает восстановить кровоток в ишемизированной ткани, предотвратить гипоксию нейронов и тем самым снизить степень выраженности неврологического дефицита.

В России системный тромболизис был впервые проведен в 2005–2006 гг. в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ №31 [3]. С 2008 года системная тромболитическая терапия (ТЛТ) является неотъемлемой частью в оказании медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом в условиях региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

По результатам метаанализа, включившего данные 9 рандомизированных клинических исследований по системной ТЛТ, а также персонализированный анализ данных из исследований, охвативший более 6 тыс. больных, доказано улучшение функционального прогноза на фоне применения системного тромболизиса [4]. Однако низкая частота проведения тромболизиса при ишемическом инсульте до сих пор является одной из ведущих проблем. Среднее значение данного показателя в сосудистых центрах России составляет не более 3,3% [5], при этом в некоторых западных странах данный показатель существенно выше и достигает порядка 10% [5].

По нашему мнению, наряду с объективными причинами, такими как поздняя доставка в стационар и наличие противопоказаний к проведению системной тромболитической терапии, низкая частота проведения тромболитической терапии обусловлена также субъективными причинами, к которым относится неопределенность врача в принятии решения о целесообразности проведения данного вида лечения [6, 7]. Подтверждением данного факта является несоответствие между числом пациентов, доставленных

в период терапевтического окна, и частотой проведения тромболитической терапии. Такое несоответствие обнаруживается при анализе регистра инсульта в ряде стран [5, 7].

По нашему мнению, применение компьютеризированных прогностических шкал позволит врачу принять решение о целесообразности проведения тромболитической терапии в спорных ситуациях.

Применение существующих в настоящее время шкал для оценки исходов и прогнозирования осложнений на фоне системной ТЛТ (шкалы DRAGON, SEDAN, SITS, SPAN-100, GRASPS) [8] затруднено в силу ряда причин.

По этой причине нами проведено исследование группы пациентов с ишемическим инсультом с целью выявления на этапе госпитализации ключевых факторов, позволяющих прогнозировать исход заболевания на фоне тромболитической терапии, а также использована математическая модель для улучшения системы помощи принятия врачебного решения у пациентов с инсультом.

■ ЦЕЛЬ

Цель данного исследования состояла в прогнозировании эффективности системного тромболизиса на основе комплексной оценки факторов риска на этапе принятия решения о необходимости проведения тромболитической терапии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Исследование включало 110 пациентов с ишемическим инсультом, госпитализированных в период с 2016 по 2021 годы, которым проводилось внутривенное введение rt-PA. В зависимости от исхода заболевания все больные были разделены на две группы. В I группу (благоприятного исхода) вошли 79 пациентов, которые имели регресс очагового неврологического дефицита, оцененного с использованием шкал NIHSS, mRS, Ривермид. Во II группу (неблагоприятного исхода) был включен 31 пациент, среди которых у 4 пациентов отмечалось ухудшение состояния, выражавшееся в нарастании очаговой неврологической симптоматики, оцененной с применением шкалы NIHSS, а также 27 пациентов, у которых развился летальный исход.

Включение всех пациентов в исследование осуществлялось после подписания информированного добровольного согласия на лечение в соответствии с порядком проведения системной тромболитической терапии, регламентированным приказом Минздрава России от 06.07.2009 №389н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ОНМК».

Критерии для включения пациентов в исследование были следующие: диагноз «ишемический инсульт», подтвержденный с применением методов нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга); время от начала возникновения симптомов

ишемического инсульта до введения rt-PA не более 4,5 часа; отсутствие противопоказаний для проведения ТЛТ в соответствии с протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта и рекомендациями Американской ассоциации по проблемам сердца и Американской ассоциации по лечению инсульта (AHA – American Heart Association, ASA – American Stroke Association) и Европейской инсультной организации (ESO – European Stroke Organisation) по лечению пациентов в остром периоде ишемического инсульта; отсутствие противопоказаний для проведения нейровизуализации.

Выраженность очагового неврологического дефицита оценивалась с помощью шкалы национального института здоровья США (NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) [9]. В соответствии с данной шкалой инсульту легкой степени соответствует оценка от 1 до 4 баллов, инсульту средней тяжести – от 5 до 15 баллов, умеренно тяжелому – от 16 до 20 баллов, тяжелому инсульту – от 21 до 42 баллов [10, 11]. Для оценки степени функционального дефицита использовалась модифицированная шкала Рэнкин (modified Rankin Scale, mRS) [12] и индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index) [13]. Оценка неврологической симптоматики с использованием данных шкал проводилась при поступлении пациента, через 1 сутки и при выписке. Патогенетический подтип ишемического инсульта устанавливали с использованием критериев TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [14]. С целью оценки объема ишемического повреждения головного мозга применялась шкала ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score), характеризующая такие ранние признаки ишемии головного мозга, как утрата контраста между белым и серым веществом головного мозга, а также признаки набухания вещества мозга [15].

Анализ статистических данных проводился с использованием программы IBM SPSS Advanced Statistics 24.0. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии и пошаговым алгоритмом включения и исключения выделенных предикторов. Ранжирование выявленных предикторов по степени связи с зависимой переменной проводилось методом сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе анализа данных двух групп пациентов были установлены факторы, оказывающие наибольшее влияние на исход тромболитической терапии.

Ключевым фактором, определяющим исход заболевания, явился возраст пациентов. В группе пациентов неблагоприятного исхода средний возраст на момент развития симптомов инсульта был значительно больше и составил 70 лет, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, в которой средний

возраст был ниже и составил $62,86 \pm 9,52$ года 95% CI [60,73–64,99]. В нашем исследовании среди пациентов II группы преобладали лица в возрасте от 70 до 80 лет – $32,3 \pm 8,1\%$, в отличие от пациентов I группы, где в большинстве были пациенты пожилого возраста (60–70 лет) – $36,7 \pm 5,42\%$. Результаты проведенного нами исследования соотносятся с данными литературных источников, где приводятся данные, что риск неблагоприятного исхода инсульта при ТЛТ увеличивается с возрастом [17–21]. Возможно, это обусловлено тем, что с увеличением возраста возрастает риск развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как нарушения ритма сердца, цереброваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, и, как итог, более частое развитие осложнений и рост смертности.

Следующим важным фактором, определяющим результат применения тромболитизиса, является время от развития симптомов инсульта до проведения системного тромболитизиса. В группе неблагоприятного исхода на фоне тромболитической терапии средняя длительность симптомов инсульта до проведения ТЛТ составила 181 минуту, при этом в группе благоприятного исхода данный показатель был меньше и составил 165 минут. По результатам нашего исследования установлено, что более раннее начало проведения внутривенного тромболитизиса сопряжено с его большей безопасностью и эффективностью. Наши данные полностью соответствуют результатам объединенного анализа исследований, в которых было установлено, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода в первые 1,5 часа заболевания составляет 2,81, в тех же ситуациях, когда тромболитизис проводился в период от 90 до 180 минут, ОШ составило 1,55. При этом дальнейшее увеличение времени от начала заболевания до введения rt-PA снижает вероятность благоприятного исхода, тогда как частота развития геморрагической трансформации увеличивается [22].

Важным показателем эффективного тромболитизиса является степень выраженности неврологического дефицита. У пациентов группы неблагоприятного исхода средняя оценка по шкале NIHSS составила 19,5 балла, в то время как у пациентов в группе благоприятного исхода среднее значение составило 15 баллов. Во II группе преобладали лица с умеренно тяжелым неврологическим дефицитом (16–20 баллов по шкале NIHSS) – $41,9\%$ ($\chi^2=3,3$ $p=0,0693$), в отличие от I группы, где большинство составляли пациенты с неврологическим дефицитом средней степени тяжести (5–15 баллов по шкале NIHSS) – $46,8 \pm 5,61\%$ пациентов. Полученные нами результаты сопоставимы с ранее проведенными исследованиями, согласно которым вероятность лучшего функционального восстановления выше у пациентов со значением по шкале NIHSS менее 10 баллов [23].

Не менее важным фактором, по нашему мнению, является значение по шкале ASPECTS при поступлении, отражающее объем ишемических изменений по компьютерной томографии головного мозга. В группе пациентов с неблагоприятным исходом среднее

значение по данной шкале составило 7,9 балла, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где данный показатель был выше и составил 8,9 балла. При анализе литературных данных установлено, что значение по шкале ASPECTS менее 7 баллов сопряжено с развитием неблагоприятного прогноза вследствие высокого риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний [24].

Помимо перечисленных выше показателей, важным фактором в отношении результатов тромболитической терапии является уровень гликемии крови при поступлении. В процессе проведенного исследования выявлено, что в группе пациентов неблагоприятного исхода средний уровень гликемии крови при поступлении выше и составляет 8,7 ммоль/л, в отличие от пациентов группы с благоприятным исходом, где данный показатель имел значение 8,1 ммоль/л. Важность данного фактора определяется тем, что гипергликемия оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий сосудов, а это в свою очередь препятствует процессу восстановления нейронов даже в условиях полной реканализации после проведения системного тромболизиса [25].

С целью повышения эффективности системного тромболизиса и для прогнозирования исхода заболевания у пациентов с ишемическим исходом была разработана математическая модель. Данная модель была апробирована на базе неврологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина.

На первом этапе нами был проведен кластерный анализ с целью формализации всех анализируемых показателей на однородные группы – кластеры. В ходе кластерного анализа удалось выявить, что наиболее существенным показателем в оценке исходов системного тромболизиса является возраст. При этом «границей» между двумя группами больных является возраст 64 года. Таким образом, учитывая возраст пациента, можно предсказать исход заболевания, при этом качество предсказания оценивается в 71,8% (рисунок 1).

Однако ориентироваться только на возраст пациента при проведении тромболизиса, на наш взгляд, нельзя. По этой причине нами был применен двухэтапный кластерный анализ, в котором оценивались следующие факторы: возраст пациента на момент проведения лечения, время от начала заболевания до проведения тромболизиса, значение по шкале ASPECTS при поступлении, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS, уровень глюкозы крови при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний, а также уровень функциональной независимости по шкале Рэнкина и индексу мобильности Ривермид.

В процессе кластерного анализа были сформированы 4 кластера: первый составили пациенты с выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, второй – группа благоприятного исхода, в третий вошли пациенты с высокой степенью коморбидности, четвертый представлен пациентами с летальным исходом (рисунок 2).

Отличительной особенностью первого кластера, который представлен 26 пациентами (23,6%), явилась

выраженность очагового неврологического дефицита при поступлении. У большинства пациентов (38,5%) значение по шкале NIHSS при поступлении составило более 21 балла, что соответствует тяжелому инсульту, и у 38,5% пациентов значение по данной шкале составило от 16–20 баллов, что говорит о наличии у пациентов умеренно тяжелых проявлений инсульта.

Второй кластер составили пациенты самого молодого возраста. В данной группе среднее значение возраста пациентов при госпитализации составило 60,97 года (SD – 8,24). Так, в данном кластере у большинства пациентов (79,3%) значение по шкале ASPECTS составило 10 баллов, что свидетельствует об отсутствии у них ишемических изменений по КТ головного мозга. Следующей отличительной особенностью данной группы является отсутствие выраженного очагового неврологического дефицита при поступлении: у большинства исследуемых (69%) значение по NIHSS составило от 5 до 15 баллов. Помимо этого, данный кластер представлен самым высоким уровнем функциональной независимости пациентов при госпитализации: 4 балла по шкале Рэнкина выявлено у 82,6%, по индексу мобильности Ривермид у 37,9% пациентов выявлено 2 балла и у 34,5% пациентов – 3 балла. Но самым важным отличием данной группы явилось отсутствие в ней больных с летальным исходом. Таким образом, по совокупности представленных факторов данный кластер можно охарактеризовать как группу благоприятного исхода на фоне тромболитической терапии.

Особенность третьего кластера состояла в наличии у большинства пациентов сочетания двух и более сопутствующих заболеваний, таких как фибрилляция предсердий – в 75% случаях, перенесенного инфаркта миокарда – у 45% обследованных, сахарного

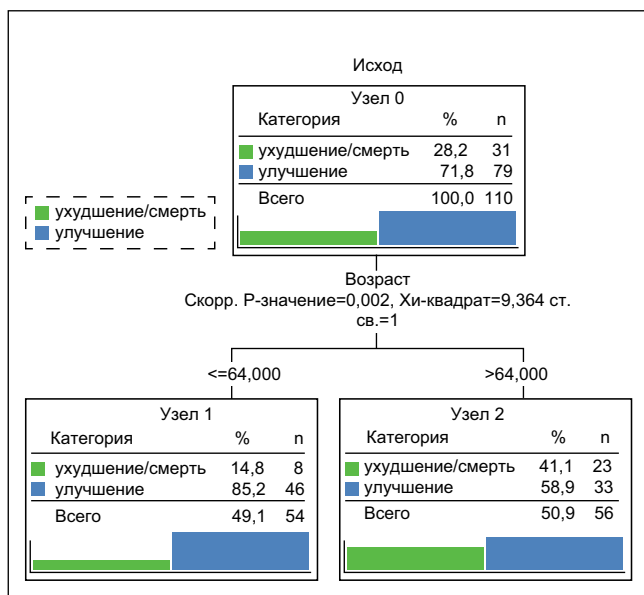


Рисунок 1. Классификатор исходов тромболитической терапии ишемического инсульта (ИИ) в зависимости от возраста.

Figure 1. Classifier of outcomes of thrombolytic therapy for ischemic stroke (IS) depending on age.

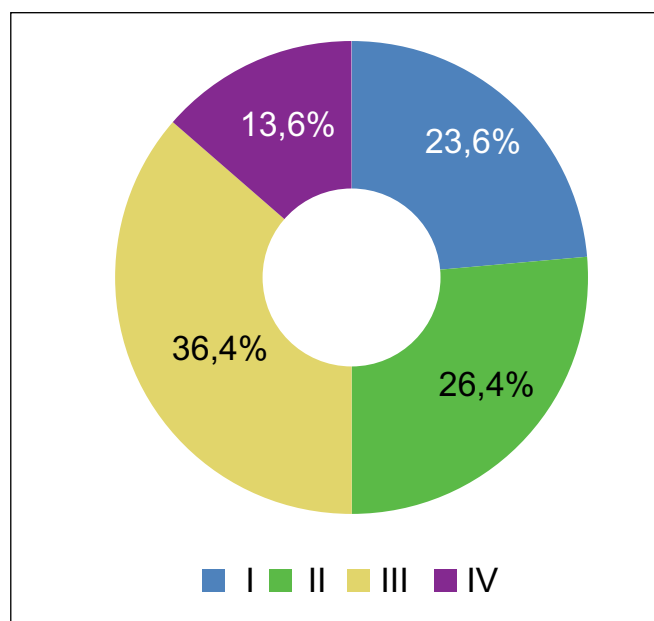


Рисунок 2. Распределение анализируемых пациентов по кластерам.

Figure 2. Distribution of analyzed patients by clusters.

диабета – у 15% больных, гипертонической болезни – у 100% пациентов, ОНМК в анамнезе – в 27,5% случаях. Поэтому данную кластерную группу можно охарактеризовать как кластер пациентов с высокой степенью коморбидности.

Четвертый кластер представлен пациентами с наибольшим возрастом на момент начала заболевания – 70,67 года (SD – 9,75). Помимо этого, у пациентов данной группы отмечалась наибольшая длительность симптомов заболевания до проведения тромболизиса – 190 минут (SD – 59,6). Следующим важным отличием данного кластера было наличие самого высокого уровня глюкозы крови при поступлении – 10,6 ммоль/л (SD – 2,95). Кроме этого, большая часть пациентов (46,67%) имела значение по шкале ASPECTS 7 баллов, что свидетельствует о наличии у них значимого объема ишемических изменений по КТ головного мозга. Другой особенностью представленного кластера было преобладание пациентов с выраженным очаговым неврологическим дефицитом при поступлении: у 53,3% пациентов значение по шкале NIHSS составило более 21 балла. В дополнение к перечисленным факторам данный кластер представлен пациентами с высокой степенью функциональной зависимости: оценка по шкале Рэнкина в 5 баллов отмечена у 73,3%, оценка по индексу Ривермид в 1 балл у 53,33% обследованных. Но главная особенность данной кластерной группы заключалась в наличии самой высокой летальности пациентов – в 86,66% случаев, в связи с чем перечисленные выше факторы можно расценить как предикторы неблагоприятного исхода системного тромболизиса.

С целью определения диагностической ценности результатов представленного исследования для выявления ключевых факторов, определяющих исход заболевания при проведении системной

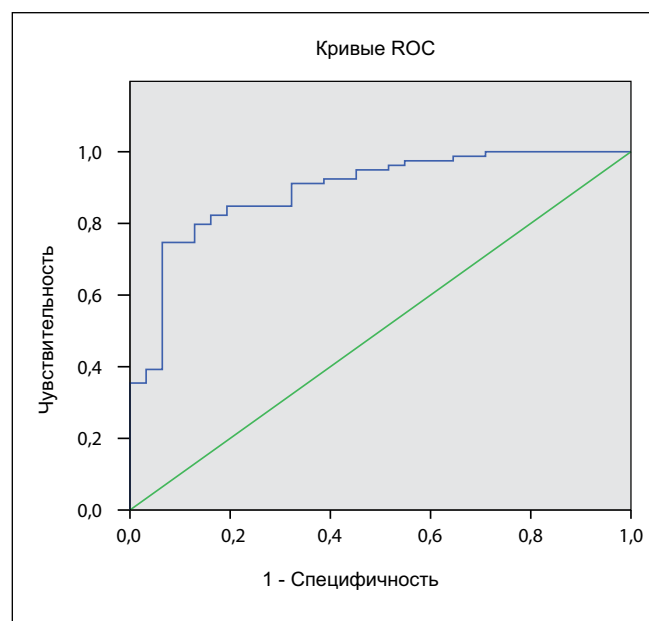


Рисунок 3. Оценка качества прогностической модели с использованием ROC-анализа.

Figure 3. Evaluation of the quality of the predictive model using ROC analysis.

тромболитической терапии, нами использован ROC-анализ. Логистической регрессии подверглись такие показатели, как возраст пациентов, время от начала развития симптомов до проведения ТЛТ, значение по шкале ASPECTS, уровень гликемии крови при поступлении, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, значение по шкалам NIHSS, Рэнкина и Ривермид при поступлении.

После оценки результатов построения бинарной логистической регрессии выявлено, что процент предсказания исхода заболевания составляет 81,8%.

Используя описанные выше параметры, мы провели оценку вероятности наступления исхода заболевания по формуле:

$$P = \frac{2,7183^{6,997 - 0,066X_1 + 0,46X_2 - 2,12X_3 + 1,6767X_4 + 0,093X_5}}{1 + 2,7183^{6,997 - 0,066X_1 + 0,46X_2 - 2,12X_3 + 1,6767X_4 + 0,093X_5}}$$

где P – вероятность улучшения состояния пациента после тромболизиса; e – основание натурального логарифма, $e \approx 2,7182818284$; X_1 – возраст пациента; X_2 – балл по шкале ASPECTS; X_3 – балл по шкале Рэнкина; X_4 – балл по шкале Ривермид; X_5 – балл по шкале NIHSS.

Далее для оценки диагностической ценности результатов исследования был проведен ROC-анализ (рисунок 3).

По результатам проведенного нами ROC-анализа можно отметить, что проанализированные показатели обладают хорошей чувствительностью и специфичностью, а значит, могут применяться на практике.

Кроме графика ROC-кривой нами применена характеристика площади под кривой ROC AUC – Area under ROC. Оценка площади под кривой составила 0,889, что соответствует очень хорошему качеству

математической модели, необходимой для прогнозирования исходов системной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом (таблица 1).

Для оценки оптимального порога отсечения нами был выбран критерий «Максимальная суммарная чувствительность и специфичность». Порог отсечения при прогностическом значении вероятности составил 0,7834.

ВЫВОДЫ

Применение данной математической модели на базе медицинских информационных систем (БАРС) позволит в короткие сроки и с максимальным эффектом проводить стратификацию риска

Площадь (AUC)	Стандартная ошибка	Уровень значимости (p)	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,893	0,034	0,000	0,827	0,959

Таблица 1 Оценка площади под кривой

Table 1. Estimating the area under the curve

исхода заболевания у пациентов с ишемическим инсультом на этапе приемного отделения в сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях города Самары. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2012. In: Stat. reference book / Ministry of Health of Russia. M., 2013. (In Russ.). [Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году. В кн.: Стат. справочник / Минздрав России. М., 2013].
2. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Chugunova SA. Analysis of the epidemiological indicators of recurrent strokes in the regions of the Russian Federation (according to the results of the territorial population register 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11. (In Russ.). [Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чуగుнова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11].
3. Skvortsova VI, Golukhov GN, Gubsky LV, et al. Systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(12):24–31. (In Russ.). [Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В., и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(12):24–31].
4. Hennerici MG, Boguslavsky J, Sakko RL. *Stroke: A clinical guide*. (Trans. from English). M., 2008. [Хеннерици М.Г., Богуславский Ж., Сакко Р.Л. Инсульт: Клиническое руководство. (Пер. с англ.). М., 2008].
5. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reducing mortality from acute disorders of cerebral circulation as a result of the implementation of a set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Preventive medicine*. 2018;21(1):4–10. (In Russ.). [Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4–10. doi: 10.17116/profmed20182114-10]
6. Eissa A, Krass I, Bajorek B V. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(4):399–409. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01329.x. 4
7. Dirks M, Niessen LW, Huijsman R, et al. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE). *Int J Stroke*. 2007;2(2):151–159. doi: 10.1111/j.1747-4949.2007.00119.x
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, et al. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? *Stroke*. 2015;46(3):899–908. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.003665
9. Szikszai Z, Fekete I, Imre SG. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2003;28:51–57. PMID: 12632012
10. Schmidt EV, Lunev DK, Vereshchagin NV. *Vascular diseases of the brain and spinal cord*. M., 1976. (In Russ.). [Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. *Сосудистые заболевания головного и спинного мозга*. М., 1976].
11. Vereshchagin NV. Stroke heterogeneity in clinical practice. *Nervous diseases*. 2004;1:19–20. (In Russ.). [Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике. *Нервные болезни*. 2004;1:19–20].
12. Pizova NV. Subtypes of ischemic disorders of cerebral circulation at a young age: diagnosis and treatment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4:34–38. (In Russ.). [Пизова Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4:34–38].
13. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
14. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688–697.
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. A new approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502–508.
16. Leonov V. *Logistic regression in medicine and biology* (In Russ.). [Леонов В. *Логистическая регрессия в медицине и биологии*]. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm
17. Anzini A, Niaz A, Durastanti L, et al. Thrombolysis in young patients: the SITSMOST data. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(2):3.
18. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40:2085–91. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.541185
19. Kurashvili LV, Kosoi GA, Zakharova IR. Modern concept of lipid peroxidation and antioxidant system in pathological conditions. Penza, 2003. (In Russ.). [Курашвили Л.В., Косой Г.А., Захарова И.Р. *Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях*. Пенза, 2003].
20. Bogatyreva MD, Klochikhina OA, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in the Stavropol Territory. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2013;1:91–92. (In Russ.). [Богатырева М.Д., Клочихина О.А., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013;1:91–92].
21. Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, et al. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? The Calgary experience. *Age Ageing*. 2004;33(2):143–149.
22. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–774. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15692-4)
23. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958):1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
24. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (ct) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37: 973–978. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01>
25. Luan D, Zhang Y, Yang Q, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Thrombolysis in Patients with Unknown Onset Stroke: A Meta-Analysis. *Behav Neurol*. 2019 Sep 3;2019:5406923. doi: 10.1155/2019/5406923

УДК 614.00

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-245-249



Критерии оценки эффективности профилактической деятельности в условиях фитнес-центров

© А.Ш. Валиев¹, А.Ш. Галикеева¹, М.С. Хухрин², Г.Б. Идрисова¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» (Уфа, Россия)

Аннотация

Цель – разработать критерии оценки эффективности профилактики неинфекционных социально значимых заболеваний на базе фитнес-центров.

Материал и методы. Продольное ретроспективное исследование на основании двухлетнего наблюдения за 370 посетителями фитнес-центров, посещавшими оздоровительные программы. Использовался адаптационный потенциал (АП) по Р.М. Баевскому, на основании которого участников исследования делили на три группы. В каждой группе определялись показатели гемодинамики и трофологического статуса.

Результаты. Показатели гемодинамики и трофологического статуса отличаются в зависимости от адаптационного потенциала. В группе посетителей с показателем АП менее 2,6 САД покоя 113±11,1 мм рт. ст., ДАД 68,1±7,4 мм рт. ст. Во второй группе САД = 126±11,2 мм рт. ст., ДАД = 77,5±10 мм рт. ст., ЧСС = 75±10 уд./мин. ИМТ = 26,7±3 кг/м² и СТБ = 0,84±0,17. В третьей группе с САД = 142,8±11,2 мм рт. ст., ДАД = 85,7±10 мм рт. ст., ЧСС = 79±10 уд./мин. ИМТ = 29,8±4,8 кг/м², СТБ=0,90±0,16. Уровень САД во всех трех группах после проведения функциональной пробы составлял соответственно 119,5 [95% ДИ 115–123], 125 [95% ДИ 116–155] и 144,5 [95% ДИ 133–172] мм рт. ст. (H = 52,1227, p = 0,00199).

На протяжении исследуемого периода в первой группе уровень АП сохранялся практически на одном уровне во всех возрастных группах. Во второй группе произошло снижение с 2,81±0,13 до 2,66±0,21 балла. В третьей группе зафиксировано снижение с 3,3±0,14 до 3,13±0,28 балла при достаточном количестве посещений (101 и более в год) во всех возрастных группах.

Выводы. Использование такого критерия, как адаптационный потенциал, позволяет оценить эффективность массовых профилактических

мероприятий за счет более точной специализации посетителей и использования однородных методов воздействия.

Ключевые слова: профилактика; фитнес; адаптационный потенциал; неинфекционные заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Валиев А.Ш., Галикеева А.Ш., Хухрин М.С., Идрисова Г.Б. Критерии оценки эффективности профилактической деятельности в условиях фитнес-центров. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(4):245-249. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-245-249

Сведения об авторах

Валиев А.Ш. – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО. ORCID: 0000-0003-1243-4837 E-mail: doctorbert@yandex.ru

Галикеева А.Ш. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО. ORCID: 0000-0001-9396-288X E-mail: anuza.galikeeva@mail.ru

Хухрин М.С. – ассистент кафедры общей психологии факультета психологии. ORCID: 0000-0001-7271-2507 E-mail: xyx.m@yandex.ru

Идрисова Г.Б. – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО. ORCID: 0000-0002-5454-1318 E-mail: BBF1985@yandex.ru

Автор для переписки

Валиев Альберт Шамильевич

Адрес: ул. Рабков 22/2, кв. 95, Уфа, Республика Башкортостан, Россия, индекс 450092.

E-mail: doctorbert@yandex.ru

АП – адаптационный потенциал; ДИ – доверительный интервал; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; СТБ – соотношение талия/бедро.

Рукопись получена: 14.10.2022

Рецензия получена: 28.10.2022

Решение о публикации принято: 07.11.2022

Criteria for evaluating the effectiveness of preventive care in a fitness center

© Albert Sh. Valiev¹, Anuza Sh. Galikeeva¹, Michail S. Khukhrin², Gulnaza B. Idrisova¹¹Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)²Bashkir State University (Ufa, Russia)

Abstract

Aim – to formulate the criteria for evaluating the effectiveness of prevention of non-communicable socially significant diseases on the basis of fitness centers.

Material and methods. The longitudinal retrospective study included 370 visitors of fitness centers who attended wellness programs. The adaptation potential (AP) formula according to R.M. Baevsky served the basic method for research. According to the results of screening, the visitors were divided in three groups. Hemodynamics and trophological status were measured in each group.

Results. The hemodynamics and trophological status differed depending on the adaptation potential. In the group with the AP score less than 2.6, the SBP at rest was 113±11.1 mmHg, DBP 68.1±7.4 mmHg. In the second group, the SBP was 126±11.2 mmHg, DBP = 77.5±10 mmHg, heart rate = 75±10 bpm, BMI = 26.7±3 kg/m² and waist/hip ratio= 0.84±0.17. In the third group: SBP = 142.8±11.2 mmHg, DBP = 85.7±10 mmHg, heart rate = 79±10 bpm. BMI = 29.8±4.8 kg/m², waist/hip ratio = 0.90±0.16. The level of SBP in all three groups after the functional test was 119.5 [95% CI 115–123],

125.0 [95% CI 116–155] and 144.5 [95% CI 133–172] mmHg ($H = 52.1227$, $p = 0.00199$), respectively.

During the study period, in the first group, the AP score remained at the same level in all age groups. In the second group, there was a decrease of AP score from 2.81 ± 0.13 to 2.66 ± 0.21 points. In the third group, we observed the decrease from 3.3 ± 0.14 to 3.13 ± 0.28 points with a sufficient number of visits (101 or more per year) in all age groups.

Conclusion. The use of such criterion as adaptation potential makes it possible to assess the effectiveness of mass preventive measures due to more precise differentiation of visitors and the use of homogeneous impact methods.

Keywords: prevention; fitness; adaptation potential; non-infectious diseases.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Valiev ASH, Galikeeva ASH, Khukhrin MS, Idrisova GB. **Criteria for evaluating the effectiveness of preventive care in a fitness center.** *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(4):245-249. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-245-249

Information about authors

Albert Sh. Valiev – a postgraduate student of the Department of Public health and health organization with a course of ICPE.

ORCID: 0000-0003-1243-4837

E-mail: doctorbert@yandex.ru

Anuza Sh. Galikeeva – PhD, Professor, Department of Public health and health organization with a course of ICPE.

ORCID: 0000-0001-9396-288X

E-mail: anuza.galikeeva@mail.ru

Michail S. Khukhrin – assistant of the Department of Psychology.

ORCID: 0000-0001-7271-2507

E-mail: xyx.m@yandex.ru

Gulnaza B. Idrisova – a postgraduate student of the Department of Public health and health organization with a course of ICPE.

ORCID: 0000-0002-5454-1318

E-mail: BBF1985@yandex.ru

Corresponding Author

Albert Sh. Valiev

Address: 22/2 – 95 Rabkorov st., Ufa, Russia, 450092.

E-mail: doctorbert@yandex.ru

Received: 14.10.2022

Revision Received: 28.10.2022

Accepted: 07.11.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Профилактика хронических неинфекционных заболеваний является одним из приоритетных направлений деятельности здравоохранения и других социальных институтов [1, 2]. Вместе с тем в условиях массовой профилактической помощи не определены явные критерии для прогнозирования и оценки эффективности такой деятельности [2]. Критерии эффективности – это оценка успешности достижения поставленных целей в измеряемых показателях, которые могут касаться здоровья пациентов или организационных аспектов деятельности. Здоровье населения традиционно оценивается по медицинским критериям и показателям социального благополучия [3–5]. Первая группа критериев предполагает оценку показателей заболеваемости, распространения болезней, инвалидности, физического развития населения и т.д. [6]. Вторая группа позволяет оценивать демографическую ситуацию, факторы окружающей среды, образ жизни, уровень медицинской помощи. Для оценки уровня индивидуального здоровья в условиях фитнес-центров могут использоваться такие интегративные показатели, как адаптационный потенциал (АП) по Р.М. Баевскому [7–9].

■ ЦЕЛЬ

Разработать критерии оценки эффективности профилактики неинфекционных социально значимых заболеваний на базе фитнес-центров.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Продольное ретроспективное исследование проводилось на базе трех фитнес-центров города Уфы, которые предоставляют основной комплекс фитнес-услуг и обладают лицензией на медицинскую деятельность. Для оценки влияния программ посещения и эффективности профилактики основных неинфекционных заболеваний в условиях фитнес-центров был использован адаптационный потенциал – интегративный показатель, предложенный Р.М. Баевским, который базируется на индикаторах

сердечно-сосудистой системы (ССС), антропометрических данных и учитывает возраст пациента [7, 8].

Для расчета адаптационного потенциала используется формула:

$$АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times АДс + 0,008 \times АДд + 0,014 \times B + 0,009 \times МТ - 0,009 \times P - 0,27,$$

где:

$ЧСС$ – частота сердечных сокращений в минуту; $АДс$ – систолическое давление покоя (мм рт. ст.); $АДд$ – диастолическое давление (мм рт. ст.); B – возраст в годах; $МТ$ – масса тела в кг; P – длина тела в см.

Полученный в баллах результат соответствует определенной степени адаптированности организма: удовлетворительная адаптация – менее 2,6 балла; 2,6–3,09 – напряжение механизмов адаптации; 3,10–3,6 – неудовлетворительная адаптация; более 3,6 – срыв адаптации.

Для оценки потенциальной возможности и эффективности реализации профилактических услуг в работе использован метод наблюдения случайно выбранной группы пациентов (370 человек). Критериями включения были: возраст от 18 до 75 лет, число регулярных посещений фитнес-центра 100 и более занятий в год и отсутствие регулярных занятий ЛФК на протяжении одного года до исследования. Женщины составляли 56,1% ($n=208$), мужчины 43,9% ($n=162$). Средний возраст обследованных составил $37,4 \pm 11,4$ года. Критериями невключения являлись хронические заболевания в стадии обострения, заболевания, являющиеся противопоказаниями к ЛФК, пропуск посещений более одного месяца.

По результатам определения показателя АП сформированы три группы наблюдения по уровню адаптационных возможностей. В первую группу вошли 199 посетителей с исходно удовлетворительным АП, с уровнем показателя менее 2,6 балла. Средний возраст составил $35,2 \pm 11,2$ года. Вторую группу (2,6–3,09) составили 108 человек со средним возрастом $48,6 \pm 12,1$. Третья группа (АП 3,10–3,6) представлена пациентами с неудовлетворительной адаптацией

организма, 63 человека. Средний возраст в этой группе $55,0 \pm 11,2$ года.

Оценка адаптационного потенциала проводилась трижды – при первом посещении, через год и через два года. В исследуемых группах оценивали в динамике показатели деятельности ССС и результаты функциональных проб при повторных наблюдениях. Скрининговая оценка функций ССС проводилась с помощью пробы Мартине – Кушелевского, которая заключается в последовательной оценке показателей гемодинамики: перед стандартной нагрузкой, после нагрузки и на протяжении восстановительного периода [10, 11].

Необходимые сведения получали из результатов комплексного врачебного аппаратно-программного тестирования, отраженного в медицинских картах наблюдений (формы №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях», №061/у «Врачебно-контрольная карта физкультурника и спортсмена», №042/у «Карта лечащегося в кабинете лечебной физкультуры») и данных о посещениях и результатах тестирования, которые хранятся в базе данных.

Использовались стандартные методы вариационной статистики. Для количественных показателей определялись среднее значение (M), стандартная ошибка (m) и отклонение (σ). Характеристика ширины распределения в исследовании представлена описанием 95% доверительного интервала (ДИ). Количественные учетные признаки, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены средней арифметической, среднеквадратическим отклонением ($M \pm \sigma$). Достоверность различий среди средних величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения $p < 0,05$. Сравнение независимых групп по показателям адаптационного потенциала и сравнительная проверка медианного признака во всех группах проведены с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса (H). Для попарного сравнения был использован метод сравнения независимых выборок с помощью W -критерия Уилкоксона. Для уточнения способа деления посетителей с использованием адаптационного потенциала был проведен кластерный анализ.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке функциональных возможностей посетителей первой группы были отмечены показатели гемодинамики и реакции на функциональные пробы в пределах физиологической нормы. Артериальное давление покоя – $113 \pm 11,1$ мм рт. ст. и $68,1 \pm 7,4$ мм рт. ст. Скорость восстановления в пробе Мартине – Кушелевского высокая, что позволяет предполагать высокий уровень адаптивных возможностей ССС (таблица 1).

Во второй группе гемодинамические показатели также соответствовали физиологической норме (САД = $126 \pm 11,2$ мм рт. ст., ДАД = $77,5 \pm 10$ мм рт.ст., ЧСС = 75 ± 10 уд./мин). Но в то же время восстановление после функциональных проб протекает несколько медленнее, чем в первой группе. Показатели трофологического статуса ИМТ = $26,7 \pm 3$ кг/м² и соотношение талия/бедро = $0,84 \pm 0,17$ отражают факторы риска метаболического синдрома у посетителей этой группы.

При оценке функциональных возможностей третьей группы выявлены следующие показатели: САД = $142,8 \pm 11,2$ мм рт. ст., ДАД = $85,7 \pm 10$ мм рт. ст., ЧСС = 79 ± 10 уд./мин. Систолическое артериальное давление через одну минуту после нагрузки $149,5 \pm 39,3$ мм рт. ст. Показатели трофологического статуса: ИМТ = $29,8 \pm 4,8$ кг/м², СТБ = $0,90 \pm 0,16$.

В группе с неудовлетворительными адаптационными возможностями систолическое артериальное давление составляло 155 мм рт. ст. [95% ДИ 151–169], в группе со средним адаптационным потенциалом 144,5 [95% ДИ 140–149] мм рт. ст. и 130 мм рт. ст. [95% ДИ 127–133] в группе с высокими адаптационными возможностями ($H = 52,1227$, $p < 0,005$), диастолическое давление соответственно 85 мм рт. ст. [95% ДИ 74–95], 79 мм рт. ст. [95% ДИ 75–82] и 70 мм рт. ст. [95% ДИ 68–70] ($H = 53,6591$, $p < 0,005$). Уровень систолического артериального давления во всех трех группах через три минуты после проведения функциональной пробы также имел отличие и составлял соответственно 119,5 [95% ДИ 115–123],

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	H	p
САД-покой, мм рт. ст.	112,5	126	141,5	179,2759	0,00000
ДАД-покой, мм рт. ст.	68	78	85	167,9665	0,00000
САД-1 мин, мм рт. ст.	130,5	144,5	155	52,1227	0,00000
ДАД-3 мин, мм рт. ст.	68	71	88	14,2197	0,00082
Вес, кг	61	74	83,5	107,0110	0,00000
Окружность талии, см	73	86	97	143,4937	0,00000
Окружность таза, см	97	100,5	105	58,1461	0,00000
Кожно-жировая складка. Нижний угол лопатки, см	1,52	2,38	2,55	76,4243	0,00000
Кожно-жировая складка. Живот, см	2,7	3,6	4,45	82,2929	0,00000
ИМТ, кг/м ²	22,02	26,32	29,26	150,8517	0,00000

Таблица 1. Показатели физического состояния пациентов в группах с разным адаптационным потенциалом
Table 1. Indicators of the physical condition of patients in groups with different adaptive potential

Номер кластера	Кол-во посетителей	Медиана АП, усл. ед.	САД	ДАД	САД 1 мин	САД 1 мин (3 измерение)	ИМТ
1	141	2,74	124	77	137	123	25,1
2	145	2,59	122	72	136	120	24,6
3	76	2,21	112,5	68	129	113	21,7
Н-критерий Краскела – Уоллиса, при $p < 0.005$	-		28,8	34,2	10,3	18,1	37,6

Таблица 2. Средние значения и сравнительный анализ полученных кластеров

Table 2. Average values and comparative analysis of the obtained clusters

125 [95% ДИ 116–155] и 144,5 [95% ДИ 133–172] мм рт. ст. ($H = 52,1227$, $p = 0,00199$).

В группе с неудовлетворительной стартовой адаптацией дольше сохраняется повышенное систолическое давление. Частота сердечных сокращений в минуту не отличалась в трех группах как сразу после нагрузки ($H = 4,04$, $p = 0,132$), так и через три минуты ($H = 1,8167$, $p = 0,4030$). Антропометрические показатели достоверно отличались во всех группах. Среди данных показателей особое внимание привлекает к себе один из критериев метаболического синдрома – окружность талии, который также достоверно отличался во всех трех группах ($H = 143,49$, $p = 0,0003$). Парные сравнения групп с помощью W-критерия Уилкоксона выявили значимые отличия по уровню систолического давления. Во второй группе со средними адаптационными возможностями систолическое давление на первой минуте после нагрузки значимо отличалось от показателей группы с неудовлетворительными адаптационными возможностями.

Еще более выраженные отличия были обнаружены между систолическим давлением на первой минуте у группы с высоким адаптационным потенциалом и группы с низким адаптационным потенциалом 128 и 156,5 мм рт. ст. ($W = 0,018$ и $0,0001$).

Диастолическое давление на второй и третьей минуте после нагрузки значимо отличалось только у первой группы с удовлетворительной адаптацией от двух других групп, составляя в среднем соответственно 119,5, 125 и 144,5 мм рт. ст. ($W = 0,0025$).

На протяжении исследуемого периода в первой группе уровень адаптационного потенциала сохранялся практически на одном уровне. Во второй группе отмечено снижение адаптационного потенциала с $2,81 \pm 0,13$ до $2,66 \pm 0,21$ балла, в третьей группе также отмечено снижение с $3,3 \pm 0,14$ до $3,13 \pm 0,28$ балла.

Кластерный анализ выявил следующее распределение по кластерам (таблица 2).

В результате кластерного анализа произошла группировка посетителей вокруг значений АП, расположенных на границе показателей групп с удовлетворительным уровнем адаптационных возможностей и группы с напряжением адаптации. Это свидетельствует о необходимости рассмотрения дополнительных способов деления посетителей фитнес-центров по сравнению с группами, предложенными Р.М. Баевским.

Для исключения влияния возрастного фактора на уровень адаптации организма величина АП была оценена в двух возрастных группах 30–59 лет и 60+. Выявлено, что в разных возрастных группах отмечается различная динамика АП в зависимости от количества посещений.

В первой группе изменение адаптационного потенциала незначительно во всех возрастных группах при количестве более 100 посещений в год. Это наблюдение соответствует гипотезе о том, что в группе с высокими адаптационными возможностями уровень АП будет стабилен, так как регулярные посещения фитнес-центра позволяют им сохранить хорошее функциональное состояние.

Во второй группе отмечается достоверное снижение значения показателя АП от 2,89 до 2,62 балла, причем оно более выражено при большем количестве посещений. При этом для возрастной группы 30–59 лет эффект начинает проявляться уже при количестве посещений более 100 в год. В группе посетителей более старшего возраста результативным с точки зрения изменения АП становится количество посещений 201 и более в год.

В третьей группе также отмечается достоверное снижение адаптационного потенциала при достаточном количестве посещений 101 и более в год в исследуемых возрастных группах.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие общепринятых критериев для оценки эффективности мероприятий, проводимых в условиях фитнес-центров, обуславливает потребность их выработки с учетом особенностей функционирования этих организаций. Изучение контингента посетителей показало, что большинство относится к молодому и среднему возрасту по классификации ВОЗ и, являясь социально активным, нуждается в специфических профилактических мероприятиях. Проведенные исследования по изучению функциональных возможностей организма по индексу Р.М. Баевского позволили установить, что АП в общей группе составил 2,53 балла, что соответствует степени напряжения механизмов адаптации. Среднее значение АП соответствует удовлетворительной адаптации ($< 2,60$) и находится на границе с уровнем напряжения механизмов адаптации ($2,60–3,09$).

Изменение АП на протяжении занятий связано с числом посещений и становится достоверным при увеличении посещений более 100 в год в возрастной группе 30–59 лет и более 200 в возрастной группе более 60 лет. Следовательно, при достаточном количестве посещений происходит снижение АП, что

свидетельствует о положительном влиянии фитнес-программ на состояние ССС посетителей.

АП вместе со скоростью восстановления после функциональных проб может служить индикатором эффективности воздействия фитнес-технологий на посетителя. Данный критерий обладает следующими преимуществами: более подходит для возрастных посетителей, а также для скрининговой диагностики, при этом сохраняя прогностическую значимость.

Деление посетителей на группы по уровню АП с использованием границ, предложенных Р.М. Баевским, является также оправданным в связи с выявленными значимыми отличиями во всех трех группах по уровню гемодинамических ($N = 52,1227$, $p < 0,005$) и трофологических признаков ($N = 143,49$, $p = 0,0003$). Данное деление может позволить выделять посетителей, нуждающихся в однородных оздоровительных мероприятиях и оптимизации медико-социальных аспектов влияния на них. Вместе с этим непосредственно в условиях фитнес-центра могут быть использованы дополнительная группировка посетителей в связи с тем, что результаты кластерного анализа показывают распределение групп ближе к границе лиц

с удовлетворительной адаптацией и напряжением механизмов адаптации (АП = 2,74, 2,59 и 2,21).

■ ВЫВОДЫ

Использование такого критерия, как АП, позволяет повысить эффективность предлагаемых массовых профилактических мероприятий за счет более точной специализации посетителей и использования однородных методов воздействия. Корреляция с функциональными показателями ССС, частотой посещений позволяет использовать данный параметр в практической деятельности, а также при проведении статистического анализа эффективности работы организации. В организациях, где предполагается длительное взаимодействие с пациентом (центры здоровья, фитнес-центры), данный критерий позволяет проводить динамическое наблюдение посетителей и оценивать их эффективность применения оздоровительных программ. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global plan of action for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva, 2013. (In Russ.). [Глобальный План Действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 гг. Женева, 2013].
2. Pogosova NV, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Efficacy of primary prevention for atherosclerosis-induced diseases in patients with high cardiovascular risk in Russia and other European countries (Part 1). *Kardiologiya*. 2017;57(1S):333-344. (In Russ.). [Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1). *Кардиология*. 2017;57(1S):333-344. doi: 10.18087/cardio.2411]
3. Rakitskii VN, et al. Actual problems of population health risks management in Russia. *Hygiene and sanitation*. 2018;97(6):572-575. (In Russ.). [Ракитский В.Н., и др. Актуальные проблемы управления рисками здоровья населения в России. *Гигиена и санитария*. 2018;97(6):572-575]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-572-575
4. Lebedeva-Neshevrya NA. Methodical questions on assessment of risk associated with behavioral factors' impact on population health. *Health Risk Analysis*. 2016;2:8-14. (In Russ.). [Лебедева-Несевря Н.А. Методические вопросы оценки риска, связанного с воздействием поведенческих факторов на здоровье населения. *Анализ риска здоровью*. 2016;2:8-14].
5. Shabanova AA. Public health in Russia: state and dynamics. Vologda, 2010. (In Russ.). [Шабанова А.А. *Здоровье населения в России: состояние и динамика*. Вологда, 2010].
6. Tarasenko EA. International experience in selecting quality measures to rank healthcare organizations: lessons for Russia. *Social aspects of public health*. 2013;34(6):1-19. (In Russ.). [Тарасенко Е.А. Зарубежный опыт выбора показателей качества медицинской помощи для построения рейтингов медицинских организаций: уроки для России. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2013;34(6):1-19].
7. Denisov LA, et al. Prenosological approach to assessing morbidity and mortality. *Hygiene and sanitation*. 2009;6:77-80. (In Russ.). [Денисов Л.А., и др. Донозологический подход в оценке заболеваемости и смертности населения. *Гигиена и санитария*. 2009;6:77-80].
8. Ushakov IB, et al. New technologies for evaluation of health status of apparently healthy people. *Russian Journal of Physiology*. 2013;99(3):313-319. (In Russ.). [Ушаков И.Б., и др. Новые технологии оценки здоровья у практически здоровых людей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013;99(3):313-319].
9. Baranov VM, et al. Evaluation of adaptive abilities of an organism and tasks of healthcare effectiveness increase. *Human Ecology*. 2004;6:25-29. (In Russ.). [Баранов В.М., и др. Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения. *Экология человека*. 2004;6:25-29].
10. Prokopyev N. *Assessment of the cardiovascular system by the Martine – Kushelevsky test*. In: Modern problems of physical culture and sports. 2018:315-320. (In Russ.). [Прокопьев Н.Я. *Оценка сердечно-сосудистой системы по пробе Мартинэ – Кушелевского*. В кн.: *Современные проблемы физической культуры и спорта*. 2018:315-320].
11. Tishutin NA, Pitkevich ES. *The functional state of the body when performing the Martine test*. In: Youth. Intelligence. Initiative. 2018:358. (In Russ.). [Тишутин Н.А., Питкевич Э.С. *Функциональное состояние организма при выполнении пробы Мартинэ*. В кн.: *Молодость. Интеллект. Инициатива*. 2018:358].

УДК 616-002-008.953-091
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-250-257



Донор-специфичная продукция цитокинов клетками крови под влиянием иммуномодуляторов: новые аспекты персонифицированного подхода в медицине

© Л.Т. Волова¹, Н.К. Осина¹, С.И. Кузнецов¹, О.А. Гусякова¹, Д.Г. Алексеев¹,
Е.И. Пугачев¹, С.А. Гончаренко²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – изучить индуцированную иммуномодуляторами индивидуальную продукцию цитокинов клетками – мононуклеарами периферической крови и оценить потенциал использования данного подхода в качестве универсальной клеточной тест-системы в персонифицированной медицине.

Материал и методы. Мононуклеары, изолированные из периферической крови доноров, культивировали *in vitro* в присутствии иммуномодуляторов имунофан и полиоксидоний. После инкубации был проведен иммуноферментный анализ культуральной среды на присутствие провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2 и IFN-α.

Результаты. По итогам проведенного эксперимента было продемонстрировано отсутствие спонтанной или индуцированной иммуномодуляторами продукции IFN-α PBMC-клетками. Эти данные соответствуют сведениям, представленным ранее в медицинской литературе. Также наблюдали четко выраженный ингибирующий эффект обоих иммуномодуляторов на продукцию PBMC-клетками цитокинов MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8, наряду с индивидуальной вариабельностью их продукции и накопительным эффектом продукции во времени.

Выводы. Выявленные посредством *in vitro* скрининга особенности продукции провоспалительных цитокинов в питательную среду PBMC-клетками в присутствии иммуномодуляторов могут быть использованы при создании универсальных клеточных тест-систем *in vitro* для персонифицированной диагностики ряда социально значимых заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера.

Ключевые слова: клеточная биология, мононуклеарные клетки периферической крови, цитокины, иммуномодуляторы, персонифицированная медицина.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Волова Л.Т., Осина Н.К., Кузнецов С.И., Гусякова О.А., Алексеев Д.Г., Пугачев Е.И., Гончаренко С.А. **Донор-специфичная продукция цитокинов клетками крови под влиянием иммуномодуляторов: новые аспекты персонифицированного подхода в медицине.** Наука и инновации в медицине. 2022;7(4):250-257. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-250-257

Сведения об авторах

Волова Л.Т. – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ «БиоТех».

ORCID: 0000-0002-8510-3118 E-mail: l.t.volova@samsmu.ru

Осина Н.К. – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник НИИ «БиоТех».

ORCID: 0000-0002-0444-8174 E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Кузнецов С.И. – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ «БиоТех».

ORCID: 0000-0003-4302-8946 E-mail: s.i.kuznetsov@samsmu.ru

Гусякова О.А. – д-р мед. наук, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой.

ORCID: 0000-0001-8140-4135 E-mail: o.a.gusyakova@samsmu.ru

Алексеев Д.Г. – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ «БиоТех», доцент кафедры общей хирургии.

ORCID: 0000-0003-4185-0709 E-mail: d.g.alekseev@samsmu.ru

Пугачев Е.И. – научный сотрудник НИИ «БиоТех».

ORCID: 0000-0002-3594-0874 E-mail: evgenesius@mail.ru

Гончаренко С.А. – студент. ORCID: 0000-0002-8460-9053

E-mail: S.A.Goncharenko@samsmu.ru

Автор для переписки

Осина Наталья Константиновна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

PBMC – Peripheral Blood Mononuclear Cells – мононуклеарные клетки периферической крови; NK-клетки – клетки натуральные киллеры; E. coli LPS / LPS – бактериальный липосахарид кишечной палочки; IL-8/CXCL8 – интерлейкин 8; IL-6 – интерлейкин 6; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; IFN-α – интерферон-альфа; СОКСПК – Самарская областная клиническая станция переливания крови; MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

Рукопись получена: 14.10.2022

Рецензия получена: 28.10.2022

Решение о публикации принято: 07.11.2022

Donor-specific production of cytokines by blood cells under the influence of immunomodulators: New aspects of a personalized approach in medicine

© Larisa T. Volova¹, Natalya K. Osina¹, Sergei I. Kuznetsov¹, Oksana A. Gusyakova¹, Denis G. Alekseev¹,
Evgenii I. Pugachev¹, Sergei A. Goncharenko²

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara State Technical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to study the immunomodulator-induced individual cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and to evaluate the potential of using this approach as a universal cellular test system in personalized medicine.

Material and methods. The peripheral blood mononuclear cells given by donors were cultured *in vitro* in the presence of immunomodulators Imunofan and Polyoxidonium. After incubation, the enzyme-linked

immunosorbent assay (ELISA) of the culture medium for the presence of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, and IFN-α cytokines was performed.

Results. The results of the experiment have demonstrated the absence of spontaneous or immunomodulator-induced production of IFN-α by PBMCs. These data correspond to the information presented earlier in the scientific literature. We also observed a pronounced inhibitory effect of both immunomodulators on the production of cytokines MCP-1/CCL2,

IL-6, IL-8/CXCL8 by PBMCs, along with the individual variability of their production and the cumulative effect of production over time.

Conclusion. The features of the production of pro-inflammatory cytokines by PBMCs into the medium in the presence of immunomodulators, revealed by the *in vitro* screening, can be used to develop universal *in vitro* cellular test systems for personalized diagnosis of a number of socially significant inflammatory and autoimmune diseases.

Keywords: cell biology, peripheral blood mononuclear cells, cytokines, immunomodulators, personalized medicine.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Volova LT, Osina NK, Kuznetsov SI, Gussyakova OA, Alekseev DG, Pugachev EI, Goncharenko SA. **Donor-specific production of cytokines by blood cells under the influence of immunomodulators: New aspects of a personalized approach in medicine.** *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(4):250-257. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-250-257

Information about authors

Larisa T. Volova – PhD, Professor, Director of the RDC "BioTech".

ORCID: 0000-0002-8510-3118 E-mail: l.t.volova@samsmu.ru

Natalya K. Osina – PhD, Leading researcher at the RDC "BioTech".

ORCID: 0000-0002-0444-8174 E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Sergei I. Kuznetsov – PhD, Leading researcher at the RDC "BioTech".
ORCID: 0000-0003-4302-8946 E-mail: s.i.kuznetsov@samsmu.ru

Oksana A. Gussyakova – PhD, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics.

ORCID: 0000-0001-8140-4135

E-mail: o.a.gussyakova@samsmu.ru

Denis G. Alekseev – PhD, Leading researcher at the RDC "BioTech", Associate professor, Department of General Surgery.

ORCID: 0000-0003-4185-0709

E-mail: d.g.alekseev@samsmu.ru

Evgenii I. Pugachev – researcher at the RDC "BioTech".

ORCID: 0000-0002-3594-0874

E-mail: evgenesius@mail.ru

Sergei A. Goncharenko – student.

ORCID: 0000-0002-8460-9053

E-mail: S.A.Goncharenko@samsmu.ru

Corresponding Author

Natalya K. Osina

Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Received: 14.10.2022

Revision Received: 28.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система играет решающую роль в распознавании как чужеродных агентов, так и патологических изменений собственных клеток. Контроль со стороны иммунной системы выражается в том числе в изменении баланса цитокинов крови, что широко и активно используют при диагностике аутоиммунных и воспалительных социально значимых заболеваний. Однако индивидуальный уровень цитокинов в крови зависит от многих факторов, напрямую не связанных с заболеванием. Сюда можно отнести гипо- (в т.ч. генетически) и гипериммунный статус, возраст и пол пациента, а также время года, окружающую среду и другие факторы [1].

Поэтому при проведении диагностики заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера, мониторинге их течения и ответа на лечение более корректно использовать модель, базирующуюся на изучении особенностей секреции цитокинов стимулированными мононуклеарами периферической крови (Peripheral Blood Mononuclear Cells, далее – PBMC). PBMC-клетки легко могут быть выделены из периферической крови с помощью фикола и представляют собой мононуклеары, состоящие в основном из лимфоцитов (Т-клеток, В-клеток, NK-клеток) и моноцитов. Градиентное центрифугирование в фиколе позволяет отделить их от безъядерных (эритроциты и тромбоциты) и полиморфноядерных (нейтрофилы, базофилы и эозинофилы) клеток.

Ряд исследований последних лет продемонстрировал, что стимулированные PBMC-клетки от доноров с патологией вырабатывают иной профиль цитокинов/хемокинов, нежели стимулированные PBMC от здоровых доноров [2–4]. В частности, PBMC-клетки от здоровых доноров, стимулированные бактериальным липосахаридом (*E. coli* LPS / LPS), вырабатывали больше интерлейкина 8 (IL-8) и меньше интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), чем LPS-стимулированные PBMC-клетки от больных с хроническим периодонтитом [2].

В рамках разработки персонифицированных подходов в диагностике и прогнозировании различных

патологий было проведено исследование (включено 500 участников) по изучению возможного влияния микрофлоры кишечника на выработку цитокинов PBMC-клетками, которые получали от здоровых доноров. Результаты исследования показали наличие корреляции между донор-специфичной вариативностью индукции выработки цитокинов при воздействии на PBMC различными патогенами – представителями микрофлоры кишечника. Также была продемонстрирована высокая индивидуальная вариативность интенсивности продукции цитокинов при индукции PBMC-клеток одним и тем же видом патогена. В то же время патоген-специфичной стимуляции выработки разных видов воспалительных цитокинов PBMC-клетками выявлено не было [5].

Также исследователи обнаружили корреляцию между тяжестью протекания сепсиса с развитием неблагоприятного исхода и сниженной продукцией TNF-α LPS-стимулированными PBMC-клетками у этих пациентов [6]. С учетом результатов данного исследования был предложен персонифицированный подход к прогнозированию сепсиса, а именно: течение патологического процесса потенциально может быть более благоприятным, если PBMC-клетки таких пациентов в ответ на стимуляцию LPS будут продуцировать >250 пг/мл TNF-α [3]. Использование подобной прогнозной модели позволит врачам подбирать наиболее эффективную персонифицированную схему лечения.

В рамках проведения научно-исследовательских работ по разработке новых методов прогнозирования развития и течения социально значимых воспалительных и аутоиммунных заболеваний мы предположили, что PBMC-клетки могут быть использованы и в качестве персонифицированной клеточной тест-системы для выявления индивидуальной картины продукции цитокинов под влиянием различных иммуномодуляторов. Иммуномодуляторы представляют собой лекарственные препараты, способные оказывать стимулирующее или ингибирующее воздействие на гуморальное и/или клеточное звено иммунитета в зависимости от его текущего функционального

состояния. Для проверки гипотезы мы провели исследование по изучению влияния иммуномодуляторов полиоксидония и имунофана на продукцию воспалительных цитокинов РВМС-клетками, культивируемыми *in vitro*.

Полиоксидоний (сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромид) с молекулярной массой 80 кДа является представителем препаратов с иммуномодулирующим действием, обусловленным стимуляцией антителообразования, а также воздействием на фагоцитирующие и NK-клетки. В определенных дозах полиоксидоний обладает способностью модулировать синтез цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α . При этом он ведет себя как истинный иммуномодулятор, усиливая образование TNF- α у лиц с исходно пониженным синтезом цитокинов, и не оказывает влияния или даже несколько понижает продукцию TNF- α у лиц с исходно повышенной интенсивностью синтеза цитокинов [7]. Полиоксидоний используют как адъювант в составе противогриппозных вакцин. Установлено, что адъювантная вакцина, содержащая препарат, более активно стимулирует выработку цитокинов Th-1 (IL-12, IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-1 β , TNF- α) [8]. Как адъювант иммунотерапии рака молочной железы, полиоксидоний способствует регрессу патологических изменений у 6 из 20 пациенток, включая эпизоды с трижды негативным вариантом заболевания [9].

Полиоксидоний обладает также антиоксидантным, детоксицирующим, мембранопротекторным и хелатирующим эффектами [10]. Его антиоксидантные свойства связаны со способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала; также к снижению концентрации каталитически активного двухвалентного железа, ингибированию перекисного окисления липидов, подавлению спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции. В эксперименте при совместном введении полиоксидония и сульфата меди первый обеспечивает 100% защиту животных от ядовитого действия второго при 100% гибели контрольных животных [7]. Мембранопротекторные свойства препарата обеспечивают защиту клеток от повреждающего воздействия ряда токсических веществ. Сочетание иммуномодулирующих, антиоксидантных и детоксицирующих свойств делает полиоксидоний одним из эффективных иммуномодулирующих средств с противовоспалительной активностью [11–15].

Имунофан (синтетический гексапептид аргинил-альфа-аспартил-лизил-валин-тирозил-аргинин) с молекулярной массой 836Да обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и находит применение при лечении ряда заболеваний [16]. Препарат стимулирует процессы созревания Т-лимфоцитов, кооперативные взаимодействия CD4⁺-клеток и клеток костного мозга, повышает активность NK-клеток и кислородзависимой системы бактерицидности нейтрофилов, активирует

ранние этапы антителогенеза, синтез иммуноглобулинов классов М, G, А; стимулирует нарушенную продукцию тимических гормонов, в том числе сывороточного тимического фактора, а также интерлейкина-2 (IL-2), интерферона- α (IFN- α) [17]. Имунофан применяют в качестве адъюванта базисной противоязвенной терапии [18], как средство иммунокоррекции в комплексном лечении онкобольных, которое снижает вероятность возникновения местных и системных осложнений во время лучевой терапии и тем самым помогает обеспечить непрерывность лечения [16, 19]. Была показана эффективность имунофана при нарушениях иммунного статуса у пациентов с хронической интоксикацией фосforoорганическими соединениями: препарат, вводимый в течение 5 дней, способствовал восстановлению клеточного и гуморального звеньев иммунитета и регулировал содержание цитокинов в крови пациентов [20].

Воздействуя иммуномодуляторами на РВМС-клетки и оценивая ответную индуцированную выработку цитокинов, варьирующую в зависимости от особенностей организма пациента, можно будет подобрать максимально эффективный индивидуальный план лечения, что в полной мере соответствует критерию персонифицированного подхода в медицине.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить индуцированную иммуномодуляторами индивидуальную продукцию цитокинов РВМС-клетками и оценить потенциал использования данного подхода в качестве универсальной клеточной тест-системы в персонифицированной медицине.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы крови потенциально здоровых лиц, а именно доноров крови из реестра Самарской областной клинической станции переливания крови (далее – ГБУЗ «СОКСПК»). В рамках проведения исследования была оформлена разрешительная документация Биоэтического комитета СамГМУ (протокол №215 от 20.01.2021 г.). Общее количество участников исследования составило 7 человек. В 100% эпизодов это были лица мужского пола, средний возраст которых составил 31,4 $\pm$ 4,0 года. Отбор участников исследования из реестра доноров ГБУЗ «СОКСПК» производили рандомизированно. Каждый участник подписал добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, а также на передачу биологического материала (венозной крови) в рамках проводимого исследования. Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки с гепарином натрия (Welhai Hongyu, Medical devices Co., Ltd., Китай) из вен в области локтевой ямки. Процедуру проводили утром, в 09.00 часов, натощак.

Дизайн исследования. В ходе работы изучали продукцию ряда цитокинов (MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8 и IFN- α) РВМС-клетками, полученными от здоровых доноров и стимулированными

иммуномодуляторами имунофан и полиоксидоний. Для этого проводили выделение РВМС-клеток, их культивирование, добавление иммуномодуляторов с последующей оценкой продукции цитокинов методом ИФА. Было проведено три серии экспериментов.

Первая серия экспериментов позволяла оценить, какие из анализируемых цитокинов (MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8, IFN- α) продуцируются РВМС-клетками в условиях *in vitro*. Для этой цели клетки из цельной крови от 5 доноров были объединены в один лот. Во второй серии экспериментов оценивали индивидуальную картину индуцированной иммуномодуляторами экспрессии цитокинов, поэтому использовали РВМС-клетки, выделенные от индивидуальных доноров (№72219 (30 лет) и №16427 (32 года)), которые не объединяли в один лот. Третья серия экспериментов была необходима для подтверждения или опровержения феномена накопительного эффекта продукции цитокинов во времени.

Полученные по итогам исследования данные сводили в таблицы с расчетом средних арифметических значений и стандартных ошибок средних арифметических значений. Вычисление достоверности различий между двумя средними арифметическими значениями производили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверным при $p \leq 0,05$.

Выделение РВМС-клеток из крови доноров.

Выделение РВМС-клеток из периферической гепаринизированной венозной крови доноров осуществляли методом седиментации в градиенте плотности ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) фиколл-верографин (ООО «БиолоТ», Россия), по методике А. Воуит, 1968 г. [21]. После градиентного центрифугирования клетки дважды отмывали в стерильной питательной среде RPMI-1640 с L-глутамином (Sigma-Aldrich, США). Для проведения экспериментов РВМС-клетки сохраняли в среде RPMI-1640 с L-глутамином с добавлением 80 мкг/мл гентамицина (ОАО «Дальхимфарм», Россия), 50 Ед/мл пенициллина (ООО «БиолоТ», Россия) и 50 мкг/мл стрептомицина (ООО «БиолоТ», Россия). Жизнеспособность клеток определяли с помощью окрашивания трипановым синим (ООО «БиолоТ», Россия).

Стимуляция РВМС-клеток иммуномодуляторами. Для изучения индуцированной продукции цитокинов РВМС-клетками мы использовали официальные лекарственные формы следующих иммуномодуляторов: полиоксидоний в форме раствора, с содержанием активного вещества 6 мг/мл (НПО «Петровакс Фарм», Россия); имунофан в форме раствора, с содержанием активного вещества 45 мкг/мл (ООО НПП «Бионекс», Россия).

Официальные формы обоих иммуномодуляторов путем разведения переводили в экстемпоральные растворы следующих концентраций (по активному веществу): 50, 25 и 12.5 нг/мл для первой серии экспериментов; 200 нг/мл для второй и третьей серии экспериментов.

В каждой серии экспериментов питательную среду с содержанием РВМС 2×10^6 клеток/мл, помещали в лунки 96-луночного планшета (TPP, Швейцария), в объеме 100 мкл на лунку. Итоговое содержание РВМС в лунках составляло 2×10^5 клеток/лунку. В первой серии экспериментов РВМС-клетками объединенного лота заполняли 2 ряда лунок по 3 лунки в каждом ряду. В лунки первого ряда добавляли по 100 мкл экстемпорального раствора полиоксидония в концентрациях 50, 25 и 12.5 нг/мл, в лунки второго ряда – 100 мкл экстемпорального раствора имунофана в концентрациях 50, 25 и 12.5 нг/мл. Итоговое содержание иммуномодуляторов в лунках каждого ряда составляло 25, 12.5 и 6.25 нг/лунку.

Во второй и третьей сериях экспериментов использовали РВМС-клетки отдельных доноров. Для каждого донора заполняли 2 ряда лунок по 1 лунке в каждом ряду. В лунку первого ряда к РВМС добавляли 100 мкл экстемпорального раствора иммуномодулятора полиоксидония в концентрации 200 нг/мл; в лунку второго ряда – 100 мкл экстемпорального раствора иммуномодулятора имунофана в концентрации 200 нг/мл. Итоговое содержание иммуномодуляторов в лунках составляло 100 нг/лунку.

В первой серии экспериментов иммуномодуляторы добавляли в лунки планшета со свежесодержимыми РВМС-клетками в питательной среде. Далее осуществляли 20-часовую инкубацию планшета в CO_2 -инкубаторе (Binder, Германия) при 37°C и 5% CO_2 . Во второй серии экспериментов планшеты с РВМС-клетками в питательной среде первоначально инкубировали в CO_2 -инкубаторе в течение 18 часов при 37°C и 5% CO_2 , затем меняли питательную среду на свежую, добавляли в лунки иммуномодуляторы и снова помещали в CO_2 -инкубатор на 20 часов при 37°C и 5% CO_2 . В третьей серии экспериментов так же, как и во второй, производили первичное инкубирование планшета с РВМС-клетками в питательной среде в CO_2 -инкубаторе в течение 18 часов при 37°C и 5% CO_2 . Затем добавляли иммуномодуляторы в лунки, но без замены питательной среды на свежую и снова помещали в CO_2 -инкубатор на 48 часов при 37°C и 5% CO_2 .

Иммуноферментный анализ. После добавления иммуномодуляторов в лунки планшета к РВМС-клеткам с питательной средой и окончания инкубирования мы подвергали содержимое лунок иммуноферментному анализу (далее – ИФА) применительно ко всем сериям экспериментов. При этом процесс проведения ИФА полностью соответствовал описанному в инструкции, приложенной производителем (ООО «Вектор», РФ) к диагностическому набору. Чувствительность ИФА составляла 0.5; 2; 15 и 5 пг/мл для IL-6, IL-8, MCP-1 и IFN- α соответственно.

Методы статистической обработки результатов исследования. Данные по результатам исследования были сведены в таблицу и графики диаграмм с помощью программы Microsoft Excel. При этом вычисляли средние величины (M) и ошибки средних величин (m). Далее производили оценку

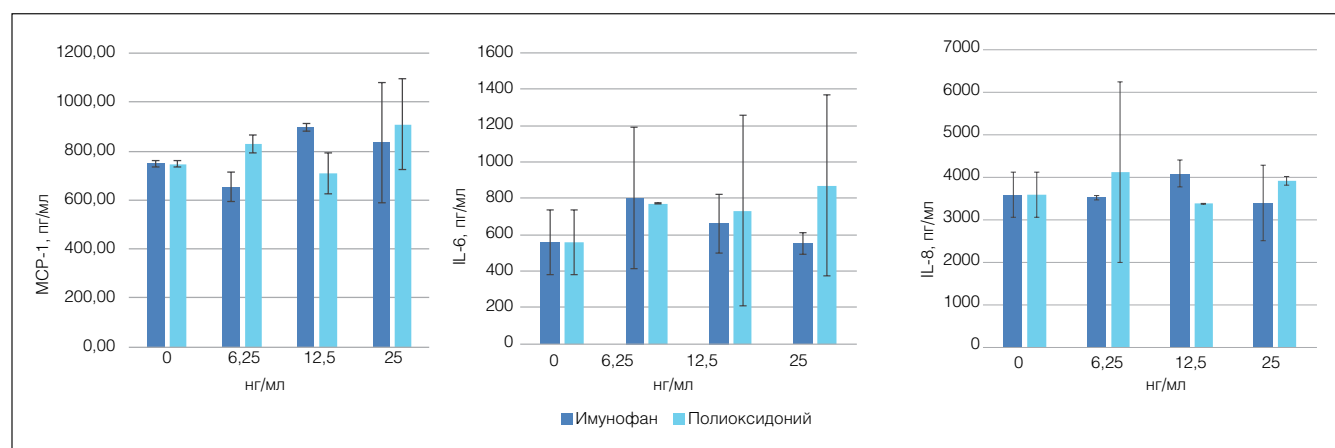


Рисунок 1. *In vitro* скрининг продукции цитокинов MCP-1/CCL2 (А), IL-6 (В), IL-8/CXCL8 (С) РВМС-клетками от 5 здоровых доноров (объединенный лот).

Figure 1. *In vitro* screening of cytokines MCP-1/CCL2 (A), IL-6 (B), IL-8/CXCL8 (C) production by PBMCs obtained from 5 healthy donors (joined lot).

достоверности средних величин, различий между средними величинами. С этой целью определяли экспериментальный критерий нормированного отклонения $t_{\text{эксп}}$ для разности средней величины выборки и средних величин двух выборок. Затем сравнивали полученный экспериментальный критерий $t_{\text{эксп}}$ с $t_{\text{табл}}$ для доверительной вероятности $P=0.95$. Если $t_{\text{эксп}}$ был больше либо равен $t_{\text{табл}}$, то считали, что средняя величина выборки достоверно отражает генеральную среднюю, или две выборки отличаются с вероятностью, большей либо равной 0.95 (значимость 95%, вероятность ошибки 5%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой серии экспериментов анализ экспрессии РВМС-клетками цитокинов (MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8, IFN- α) в питательную среду показал следующие результаты. Спонтанная продукция цитокинов (т.е. без добавления иммуномодуляторов) РВМС-клетками была достаточно высокой: 500–3500 пг/мл (**рисунок 1**). При этом в количественном соотношении экспрессия IL-8/CXCL8 достоверно превышала экспрессию IL-6 и MCP-1/CCL2. Различия статистически значимы ($p \leq 0.05$) в обоих случаях. При добавлении иммуномодуляторов уровни продукции цитокинов IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2 изменялись согласно динамике диаграмм на рисунке 1 с отражением достоверности различий между спонтанным (исходным) и индуцированными уровнями секреции цитокинов РВМС-клетками.

В то же время результаты ИФА показали отсутствие экспрессии IFN- α РВМС-клетками как до, так и после добавления иммуномодуляторов. Показатели оптической плотности (далее – ОП) между образцами в лунках, содержащими питательную среду и РВМС-клетки, стимулированные иммуномодуляторами имунофан и полиоксидоний (в различных концентрациях), достоверно не отличались от значений показателей ОП в лунках с контрольной средой RPMI

(бланк) или стандартной пробой с нулевой концентрацией IFN- α (0 пг/мл) (**таблица 1**). Различия статистически не значимы ($p \geq 0.05$). Поэтому оценку экспрессии IFN- α во второй и третьей сериях экспериментов не производили.

Во второй серии экспериментов уровни спонтанной продукции цитокинов (MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8) были сопоставимы с таковыми в первой серии (**рисунки 1–4**). Различия между результатами первой и второй серий экспериментов по данному параметру статистически не значимы ($p \geq 0.05$) применительно ко всем трем анализируемым цитокинам. Количественное соотношение цитокинов при их спонтанной продукции во второй серии экспериментов было аналогичным таковому в первой серии. Экспрессия IL-8/CXCL8 (**рисунок 3**) достоверно превосходила экспрессию IL-6 (**рисунок 4**) и MCP-1/CCL2 (**рисунок 2**). Различия статистически значимы ($p \leq 0.05$) в обоих случаях.

В целом во второй серии экспериментов при сравнении спонтанной и индуцированной экспрессии цитокинов РВМС-клетками было выявлено достоверное ингибирующее влияние иммуномодуляторов (**рисунок 4**). Различия между спонтанной и индуцированной экспрессией в данной серии экспериментов статистически значимы применительно ко всем трем анализируемым цитокинам ($p \leq 0.05$).

Также мы наблюдали индивидуальные различия в продукции цитокинов РВМС-клетками доноров на фоне воздействия иммуномодуляторов (**рисунки 2–4**). При равных экспериментальных условиях продукция

№ п/п	Описание пробы	ОП
1	Среда RPMI только (бланк)	0,0149
2	0 нг/мл иммуномодуляторов	0,0117
3	Имунофан 6,25 нг/мл	0,0121
4	Имунофан 12,5 нг/мл	0,0154
5	Имунофан 25 нг/мл	0,0116
6	Полиоксидоний 6,25 нг/мл	0,0136
7	Полиоксидоний 12,5 нг/мл	0,0166
8	Полиоксидоний 25 нг/мл	0,0114

Таблица 1. *In vitro* скрининг продукции цитокина IFN- α РВМС-клетками

Table 1. *In vitro* screening of cytokine IFN- α production by PBMCs

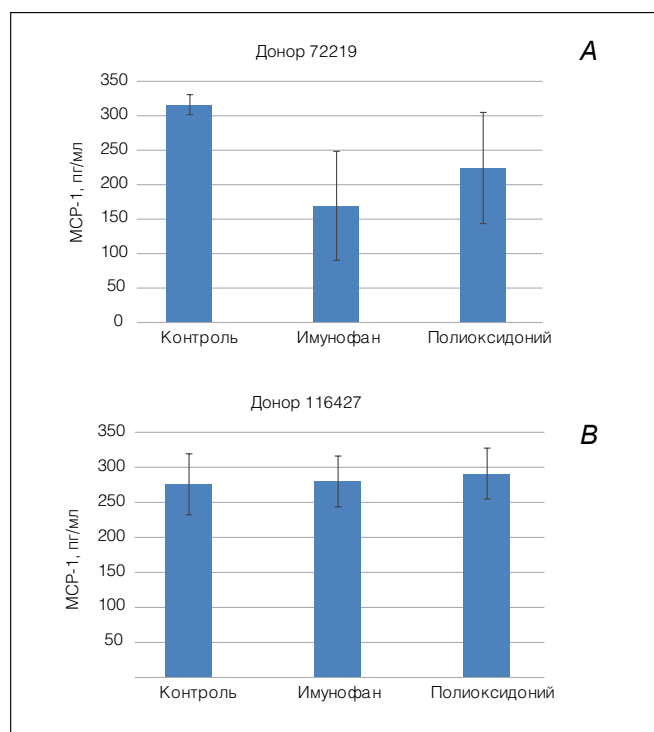


Рисунок 2. Сравнение продукции MCP-1 PBMC-клетками от индивидуальных доноров №72219 (А) и №116427 (В) в ответ на стимуляцию иммуномодуляторами.

Figure 2. Comparison of MCP-1 production by PBMCs from individual donors No. 72219 (A) and No. 116427 (B) in response to stimulation with immunomodulators.

MCP-1 клетками донора 116427 оставалась неизменной после добавления иммуномодуляторов (**рисунок 2Б**). Различия между спонтанной и индуцированной экспрессией MCP-1 у данного донора статистически не значимы ($p \geq 0.05$). В аналогичной ситуации у донора 72219 наблюдали достоверный ингибирующий эффект иммуномодуляторов (**рисунок 2А**). Различия со спонтанной секрецией MCP-1 у донора 72219 статистически значимы ($p \leq 0.05$).

В плане продукции IL-8/CXCL8 у обоих доноров наблюдали ингибирующий эффект как от использования полиоксидония, так и от применения имунофана. Различия со спонтанной экспрессией в данном эпизоде статистически значимы ($p \leq 0.05$). Однако у донора 72219 различия между индуцированной и спонтанной экспрессией IL-8/CXCL8 носили достоверно ($p \leq 0.05$) более выраженный характер по сравнению с таковыми у донора 116427 (**рисунок 3**). По уровню продукции IL-6 также отмечали достоверный ингибирующий эффект у обоих доноров от применения как полиоксидония, так и имунофана. Различия со спонтанным уровнем экспрессии статистически значимы у обоих доноров ($p \leq 0.05$). Но в данном эпизоде степень выявленных различий была достоверно ($p \leq 0.05$) более значимой у донора 116427 (**рисунок 4**).

Как видно из рисунка 5, концентрация MCP-1 в питательной среде с PBMC-клетками была достоверно выше при инкубации с иммуномодуляторами в течение 48 часов. Различие аналогичным параметром при 20-часовой инкубации статистически значимо.

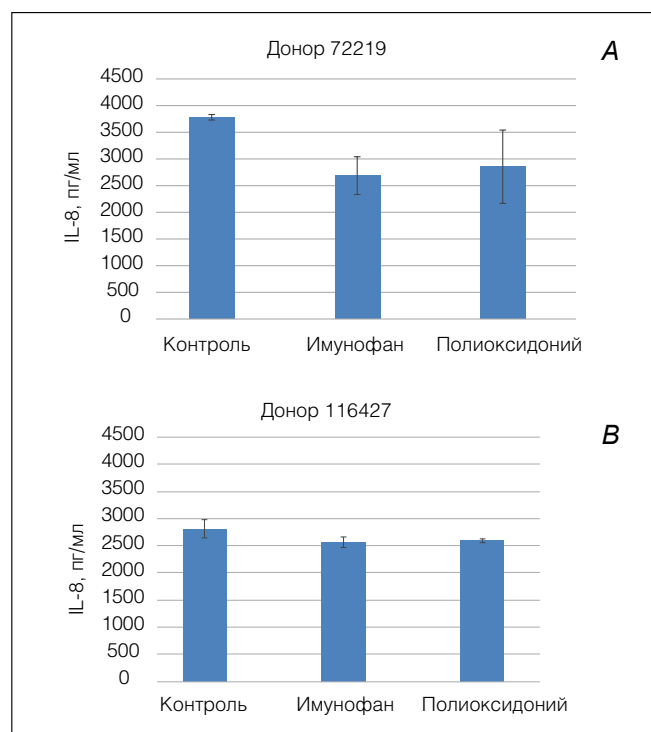


Рисунок 3. Сравнение продукции IL-8 PBMC-клетками от индивидуальных доноров №72219 (А) и №116427 (В) в ответ на стимуляцию иммуномодуляторами.

Figure 3. Comparison of IL-8 production by PBMCs from individual donors No. 72219 (A) and No. 116427 (B) in response to stimulation with immunomodulators.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие биотехнологий в условиях форсирования персонализированного подхода в медицине подразумевает особое внимание к возможности применения стимулированных клеток крови. В ответ на внешнюю стимуляцию эти клетки вырабатывают цитокины в донор-специфической манере и поэтому являются перспективным материалом для разработки универсальных клеточных тест-систем по диагностике социально значимых заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера. В связи с этим мы провели пилотные эксперименты по оценке продукции ряда цитокинов (MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8 и IFN- α) PBMC-клетками, полученными от здоровых доноров и стимулированными иммуномодуляторами имунофан и полиоксидоний.

По итогам первой серии экспериментов наиболее отчетливо было продемонстрировано отсутствие спонтанной или индуцированной иммуномодуляторами продукции IFN- α . Эти данные соответствуют ранее опубликованным в литературе сведениям, в частности, о том, что полиоксидоний-стимулированные клетки крови не способны индуцировать синтез IFN- α , но обладают модулирующей активностью в плане продукции цитокинов: IL-1 β , IL-6, TNF α [7]. Нами было показано, что имунофан также не стимулирует выработку IFN- α PBMC-клетками от здоровых доноров. В случае MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8 оценка их продукции PBMC-клетками от 5 здоровых доноров продемонстрировала количественно определяемую (достоверно выше барьера

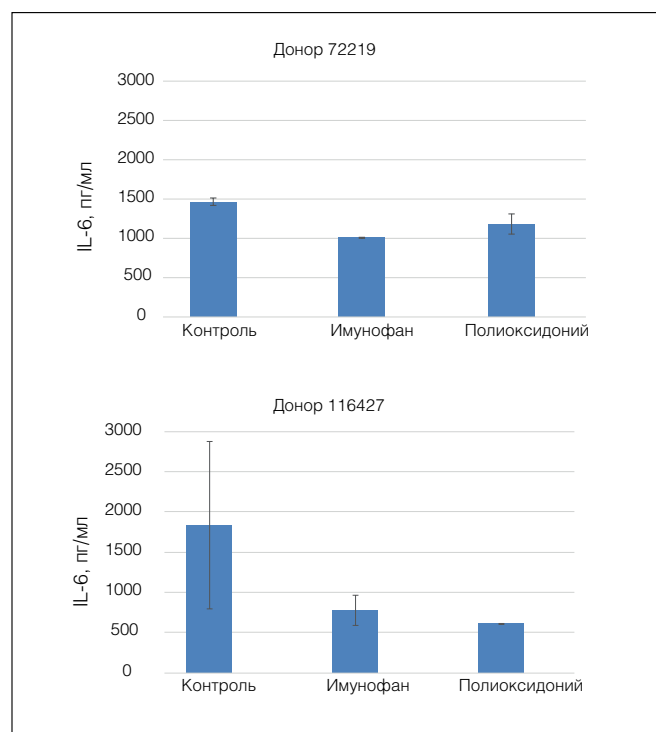


Рисунок 4. Сравнение продукции IL-6 PBMC-клетками от индивидуальных доноров №72219 (А) и №116427 (В) в ответ на стимуляцию иммуномодуляторами.

Figure 4. Comparison of the IL-6 production by PBMCs from individual donors No. 72219 (A) and No. 116427 (B) in response to stimulation with immunomodulators.

чувствительности ИФА) секрецию данных цитокинов в питательную среду.

В экспериментах с клетками индивидуальных доноров в большинстве случаев наблюдали четко выраженный ингибирующий эффект обоих иммуномодуляторов на продукцию цитокинов MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8. Данные цитокины принимают участие в патогенезе различных заболеваний: IL-6 – это многофункциональный цитокин, содержание которого в крови повышено на фоне острых и хронических форм воспаления и аутоиммунных процессов. Последние имеют место при таких социально значимых патологиях, как ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Кастлемана и др. [22–24]. MCP-1/CCL2 и IL-8/CXCL8 являются мощными медиаторами воспаления, относящимися к группе хемокинов, основная функция которых состоит в стимуляции передвижения иммунных клеток к очагу воспаления [25–27]. Представленные в данном исследовании цитокины MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8 уже служат диагностическими маркерами некоторых нозологий, и их применение в диагностике вышеперечисленных социально значимых заболеваний несомненно растет с каждым годом [28–29]. Обнаружение индивидуальной вариабельности продукции цитокинов MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8 PBMC-клетками крови от разных доноров в ответ на стимуляцию иммуномодуляторами является важной предпосылкой для развития персонализированных диагностических тестов с использованием клеток крови пациентов.

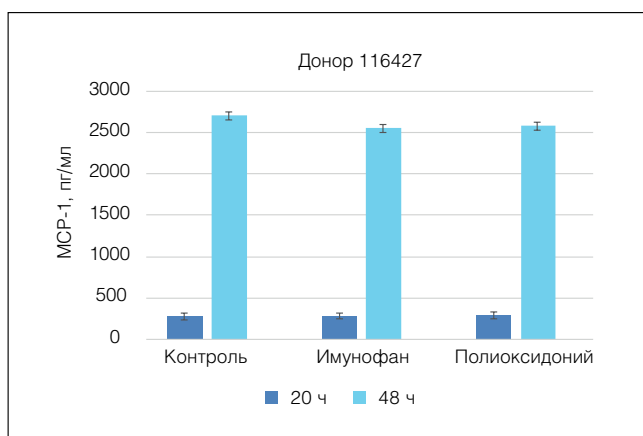


Рисунок 5. Сравнение продукции MCP-1 в питательную среду PBMC-клетками донора №116427 с инкубацией в присутствии иммуномодуляторов в течение 20 и 48 часов.

Figure 5. Comparison of MCP-1 production into the breeding ground by PBMCs obtained from donor No. 116427 after incubation with immunomodulators during 20 and 48 hours.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первая серия экспериментов позволила оценить, какие из анализируемых цитокинов (MCP-1/CCL2, IL-6, IL-8/CXCL8, IFN-α) продуцируются PBMC-клетками в питательную среду в условиях *in vitro*. Результаты этой серии указывают на отсутствие продукции IFN-α PBMC-клетками крови и на их способность продуцировать IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2 при данных экспериментальных условиях. Существенный разброс в стандартных отклонениях значений в первой серии экспериментов, когда клетки от 5 доноров были объединены в один лот, вероятно, связан с донор-специфичной вариабельностью продукции отдельных цитокинов. Для подтверждения данной гипотезы мы провели вторую серию экспериментов.

Вторая серия экспериментов была проведена с PBMC-клетками, выделенными от индивидуальных доноров. Следует отметить, что в данной серии экспериментов PBMC были предварительно проинкубированы в бессывороточной среде в течение ночи и на следующий день, перед добавлением иммуномодуляторов, были отмыты от питательной среды. Таким образом, накопленные за ночь цитокины были удалены, что давало возможность после инкубации в течение 20 часов более точно оценить влияние иммуномодуляторов на синтез цитокинов. Данная серия экспериментов достоверно продемонстрировала индивидуальную вариабельность в продукции отдельных цитокинов и подтвердила нашу гипотезу.

Чтобы убедиться, что существует накопительный эффект продукции цитокинов во времени, была проведена третья серия экспериментов: к предварительно проинкубированным PBMC-клеткам донора 116427 были добавлены иммуномодуляторы без смены питательной среды с последующей инкубацией в течение 48 часов. Содержание цитокина MCP-1/CCL2 в данной серии экспериментов было достоверно (на порядок) выше, чем во второй серии, подтвердив наличие накопительного эффекта.

В целом проведенный *in vitro* скрининг продукции цитокинов в питательную среду РВМС-клетками в присутствии иммуномодуляторов имунофан и полиоксидоний продемонстрировал отсутствие продукции IFN- α наряду с индивидуальной вариабельностью продукции IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, что может быть использовано при создании

универсальных клеточных тест-систем *in vitro* для персонифицированной диагностики ряда социально значимых заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, et al. Host and Environmental Factors Influencing Individual Human Cytokine Responses. *Cell*. 2016;167(4):1111-1124.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.018
2. Gonçalves TO, Costa D, Brodskyn CI, et al. Release of cytokines by stimulated peripheral blood mononuclear cells in chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010;55(12):975-980. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.08.002
3. Antonakos N, Tsaganos T, Oberle V, et al. Decreased cytokine production by mononuclear cells after severe gram-negative infections: Early clinical signs and association with final outcome. *Critical Care*. 2017;1(21):1-10. doi: 10.1186/s13054-017-1625-1
4. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. 2016;167(7):1897. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.04
5. Li Y, Oosting M, Smeekens SP, et al. A Functional Genomics Approach to Understand Variation in Cytokine Production in Humans. *Cell*. 2016;167(4):1099-1110.e14. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.017
6. De Werra I, Zanetti G, Faccard C, et al. CD14 expression on monocytes and TNF α production in patients with septic shock, cardiogenic shock or bacterial pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(3-4):35-40. doi: 2001/03/smw-05883
7. Pinegin BV, Nekrasov AV, Haitov RM, et al. Immunomodulator polyoxidonium: mechanisms of action and aspects of clinical application. *Cytokines and inflammation*. 2004;3:41-47. (In Russ.). [Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М., и др. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*. 2004;3:41-47].
8. Kostinov MP, Akhmatova NK, Khromova EA, Kostinova AM. Cytokine Profile in Human Peripheral Blood Mononuclear Leukocytes Exposed to Immunoadjuvant and Adjuvant-Free Vaccines Against Influenza. *Front Immunol*. 2020;11:1-10. doi: 10.3389/fimmu.2020.01351
9. Alexia C, Cren M, Louis-Pence P, et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1-15. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693
10. Petrov RV, Haitov RM, Nekrasov AV, et al. Polyoxidonium: Mechanism of Action and Clinical Application. *Medical Immunology*. 2000;3:271-278. (In Russ.). [Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2000;3:271-278].
11. Kolosova NG. Acute respiratory infections in frequently ill children: rational etiologic therapy. *Russian Medical Journal*. 2014;3:204-207. (In Russ.). [Колосова Н.Г. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: рациональная этиотропная терапия. *Русский медицинский журнал*. 2014;3:204-207].
12. Kharlamova FS, Uchaikin VF, Kuz'menko LV, et al. Experience of using the Polyoxidonium immunomodulator for the treatment of acute respiratory infections in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;11:12-20. (In Russ.). [Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В., и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;11:12-20].
13. Varfolomeeva MI, Setdikova NK. Modern possibilities of immunomodulatory therapies in the prevention and treatment of ARI. *Consilium Medicum*. 2015;17(3):63-69. (In Russ.). [Варфоломеева М.И., Сетдикова Н.Х. Современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактике и лечении острых респираторных инфекций. *Consilium Medicum*. 2015;7(3):63-69].
14. Ivardava MI. Use of immunomodulators in acute respiratory infection treatment in frequently ill children. *Current Pediatrics*. 2011;10(3):103-107. (In Russ.). [Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(3):103-107].
15. Vavilova VP, Perevoshchikova NK, Rizo AA, et al. The use of the domestic immunomodulator Polyoxidonium in the practice of treating children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2005;1(4):47-53. (In Russ.). [Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А., и др. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний в практике
16. Lebedev VV, Pokrovskij VI. Imunofan: new generation synthetic peptide agent. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 1999;4:56-61. (In Russ.). [Лебедев В.В., Покровский В.И. Имунофан: синтетический пептидный агент нового поколения. *Вестник Российской академии наук*. 1999;4:56-61].
17. Markova TP, Chuvirov DG. Immunotherapy with Imunofan to the treatment of children with recurrent respiratory disease and mycoplasma pneumoniae infection. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(12):12-18. (In Russ.). [Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями микоплазменной инфекцией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(12):12-18].
18. Butorov IV, Osajanu JuP, Butorov SI, Maksimov VV. Immunological and pathogenetic aspects of imunofan administration in aged patients with duodenal ulcer. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2007;79(2):18-22. (In Russ.). [Бутуров И.В., Осаяну Ю.П., Бутуров С.И., Максимов В.В. Иммунологические и патогенетические аспекты введения имунофана у пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Вестник Российской академии наук*. 2007;79(2):18-22]. PMID: 17460962
19. Venediktova MA Use of tactivin and imunofan for the treatment of patients with endometrial carcinoma. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2001;64(5):46-9. (In Russ.). [Венедиктова М.А. Применение активина и имунофана для лечения пациенток с карциномой эндометрия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(5):46-9. PMID: 11764501
20. Zabrodskij PF, Lim VG, Strel'tsova EV Disturbances of immune status and cytokine profile caused by chronic intoxication with organophosphorus compounds and their correction by administration of imunofan. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(2):35-37. (In Russ.). [Забродский П.Ф., Лим В.Г., Стрельцова Е.В. Нарушения иммунного статуса и цитокинового профиля, вызванные хронической интоксикацией фосфорорганическими соединениями и их коррекция введением имунофана. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(2):35-37]. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-2-35-37
21. Bøyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest*. 1968;21:77-89.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(8):1-15. doi: 10.1101/cshperspect.a028456
23. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-1364. doi: 10.1182/BLOOD.2019000931
24. Osina NK, Pugachev EI, Kolyadenko IA, et al. Test-system *in vitro* for screening of therapeutic drugs with IL-17A inhibitory activity. *Genes and Cells*. 2021;16(1):43-48. (In Russ.). [Осина Н.К., Пугачев Е.И., Коляденко И.А., и др. Тест-система *in vitro* для скрининга лекарственных препаратов с IL-17a ингибирующей активностью. *Гены & Клетки*. 2021;16(1):43-48]. doi: 10.23868/202104006
25. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. *J Interf Cytokine Res*. 2009;29(6):313-325. doi: 10.1089/jir.2008.0027
26. Moore BB, Kunkel SL. Attracting Attention: Discovery of IL-8/CXCL8 and the Birth of the Chemokine Field. *J Immunol*. 2019;202(1):3-4. doi: 10.4049/jimmunol.1801485
27. Singh S, Anshita D, Ravichandran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
28. Lee YH, Song GG. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2017;76(4):357-363. doi: 10.1007/s00393-016-0109-z
29. Chase KA, Cone JJ, Rosen C, Sharma RP. The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):1-7. doi: 10.1186/s12888-016-0866-x

УДК 616-006.6; 614.2

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-258-263



Анализ заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Самарской области за 10 лет

© И.В. Окунева¹, Т.Г. Золотарева^{1, 2}, А.Е. Орлов^{1, 2}¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – изучить динамику заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ), возрастных особенностей пациентов за период 2010–2019 гг. в Самарской области.

Материал и методы. Для анализа использовались статистические данные заболеваемости и смертности у женщин с РШМ в период с 2010 по 2019 годы, зарегистрированные на территории Самарской области на основе данных статистических отчетных форм.

Результаты. В 2010 году диагноз «ЗНО» был впервые поставлен 12 329 пациентам, из них диагноз «РШМ» был поставлен 281 пациентке (2,3%). В 2019 году диагноз «ЗНО» впервые был поставлен 14 456 пациентам, из них диагноз «РШМ» подтвержден у 422 пациенток (3%). Пик заболеваемости РШМ был отмечен в 2017 году – 627 пациенток (4,5%). В период с 2010 по 2019 гг. отмечается рост пациентов с установленным диагнозом «ЗНО» на 30,2%, а с диагнозом «РШМ» – на 18,3%.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о тенденции к росту заболеваемости РШМ, что может быть обусловлено как реальным увеличением частоты данной патологии, в том числе связанной с неблагоприятной экологической ситуацией в Самарской области, так и улучшением качества диагностики и совершенствованием статистического учета.

Ключевые слова: рак шейки матки, ЗНО, заболеваемость, смертность в Самарской области, реализация скрининговых программ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Окунева И.В., Золотарева Т.Г., Орлов А.Е. Анализ заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Самарской области за 10 лет. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(4):258-263. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-258-263

Сведения об авторах

Окунева И.В. – врач – методист отделения медицинской профилактики.

ORCID: 0000-0001-6960-7386

E-mail: OkunevaIV@samaraonko.ru

Золотарева Т.Г. – канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской профилактике, реабилитации и связям с общественностью; доцент кафедры онкологии.

ORCID: 0000-0002-5238-3387

E-mail: ZolotarevaTG@samaraonko.ru

Орлов А.Е. – д-р мед. наук, главный врач; профессор кафедры менеджмента.

ORCID: 0000-0002-8346-3523

E-mail: OrlovAE@samaraonko.ru

Автор для переписки

Золотарева Татьяна Геннадьевна

Адрес: Самарский областной клинический онкологический диспансер, ул. Солнечная, 50, г. Самара, Россия, 443031.

E-mail: ZolotarevaTG@samaraonko.ru

РШМ – рак шейки матки; ЗНО – злокачественное новообразование;

МАИР – Международное агентство по изучению рака;

РТМ – рак тела матки; РЯ – рак яичников; ВПЧ – вирус папилломы человека.

Рукопись получена: 04.07.2022

Рецензия получена: 29.08.2022

Решение о публикации принято: 14.09.2022

Analysis of morbidity and mortality from cervical cancer in the Samara region for 10 years

© Irina V. Okuneva¹, Tatyana G. Zolotareva^{1, 2}, Andrei E. Orlov^{1, 2}¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary (Samara, Russia)²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to study the dynamics of morbidity and mortality from cervical cancer, the age characteristics of the patients for the period 2010–2019 in the Samara region.

Material and methods. We used the statistical data on morbidity and mortality in women with cervical cancer in the period from 2010 to 2019, registered in the statistical reporting forms of the Samara region.

Results. In 2010, 12,329 patients were diagnosed with malignant neoplasms (MN) for the first time, of which 281 patient (2.3%) was diagnosed with cervical cancer. In 2019, 14,456 patients were diagnosed with MN for the first time, of which 422 patients (3%) had cervical cancer. At the same time, the peak incidence of cervical cancer was registered in 2017 – 627 patients (4.5%). Between 2010 and 2019 there was an increase in patients with a confirmed diagnosis of cancer by 30.2%, and with a diagnosis of cervical cancer – by 18.3%.

Conclusion. The analysis indicates a trend towards an increase in the incidence of cervical cancer. This result may demonstrate both a real increase in the frequency of this pathology, where an unfavorable environmental situation in the Samara region may be a risk factor, and an improvement in the quality of diagnosis and statistical records.

Keywords: cervical cancer, malignant neoplasm, morbidity, mortality in the Samara region, implementation of screening programs.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Okuneva IV, Zolotareva TG, Orlov AE. Analysis of morbidity and mortality from cervical cancer in the Samara region for 10 years. *Science & Innovations in Medicine*. 2022;7(4):258-263. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-258-263

Information about authors

Irina V. Okuneva – Physician of the Department of medical prevention.

ORCID: 0000-0001-6960-7386 E-mail: OkunevaIV@samaraonko.ru

Tatyana G. Zolotareva – PhD, Deputy Chief Physician for medical prevention, rehabilitation and public relations, Associate professor of the Oncology Department.

ORCID: 0000-0002-5238-3387 E-mail: ZolotarevaTG@samaraonko.ru

Andrei E. Orlov – PhD, Chief Physician, Professor, Department of Management.

ORCID: 0000-0002-8346-3523

E-mail: OrlovAE@samaraonko.ru

Corresponding Author

Tatyana G. Zolotareva

Address: Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, 50 Solnechnaya st., Samara, Russia, 443031.

E-mail: ZolotarevaTG@samaraonko.ru

MN – malignant neoplasm; CC – cervical cancer; IARC – International Agency for Research on Cancer.

Received: 04.07.2022

Revision Received: 29.08.2022

Accepted: 14.09.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) входят в перечень социально значимых заболеваний. Это означает, что они наносят ущерб обществу и социально-экономическому развитию страны, связанный с высокой заболеваемостью, временной нетрудоспособностью, инвалидностью и смертностью.

Ежегодно в России диагностируется более 600 тыс. новых случаев ЗНО (2019 год – 640 391), из них 291 487 случаев – у мужчин и 348 894 случая у женщин. Говоря о раннем выявлении ЗНО, важно понимать, о каких конкретно нозологиях идет речь. На ранних стадиях (I–II стадия) выявить ЗНО легче в тех локализациях, где присутствуют внешние проявления (поражение кожи, губы и языка, молочной железы, шейки матки). В структуре заболеваемости ведущими локализациями ЗНО в 2019 году у женщин являются: молочная железа (21,2%), органы пищеварения (20,7%), женские половые органы (17,7%) и кожа (17,2%) [1].

ЗНО являются второй по частоте причиной смертности после заболеваний сердечно-сосудистой системы. В России в среднем от онкологических заболеваний умирает около 300 тыс. человек в год (2019 год – 294 400 человек). Доля смертности от ЗНО от всех умерших в России в 2019 году составила 16,4%, после болезней системы кровообращения (46,8%) [2]. По данным 2019 года, структура смертности от ЗНО выглядит следующим образом: поражения органов пищеварения (37%), органов дыхания (19%), женских половых органов (8%), молочной железы (7%), мочевыводящих органов (5%), мужских половых органов (7%) [1].

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных видов онкологической патологии. Согласно данным глобального ресурса эпидемиологии рака Международного агентства по изучению рака (МАИР, IARC) GLOBOCAN, в 2018 году в мире было зарегистрировано 569 847 случаев РШМ (3,2% от числа всех ЗНО), умерло 311 365 человек (3,2% от числа всех смертей от ЗНО). В общей мировой структуре онкологической патологии РШМ находится на 5 ранговом месте. Показатель среднемировой заболеваемости (стандартизированный по общемировому возрастному стандарту) составил 13,1‰. По данным МАИР (общемировые данные), РШМ находится на четвертом месте в структуре онкологической заболеваемости у женщин (6,6% всех зарегистрированных случаев рака у женщин). Показатель среднемировой заболеваемости (стандартизированный по общемировому возрастному стандарту) у женщин составил 6,9, кумулятивный риск заболеваемости в 2018 году составил 1,4 [3]. В структуре смертности от злокачественных новообразований РШМ находится на 7 (у женщин – на 4) ранговом месте, кумулятивный риск смертности в 2018 году составил 0,77 [3].

В РФ число заболевших РШМ составляет 15,1 на 100 тыс. населения. В 2019 году был выявлен 17 221 случай ЗНО шейки матки, что на 16,9% больше, чем в 2010 году (14 311 случаев). В последнее

время ЗНО шейки матки все чаще диагностируется у женщин до 30 лет [4].

Несмотря на визуальную локализацию опухоли и наличие современных возможностей для ее ранней диагностики и скрининга, более 40% злокачественных новообразований шейки матки диагностируется на III–IV стадиях, что негативно отражается на результатах лечения, качестве жизни и выживаемости больных [4]. Анализ и выявление закономерностей заболеваемости и смертности от РШМ в Самарской области представляют интерес для формирования научно обоснованной стратегии по профилактике и раннему выявлению данной патологии.

■ ЦЕЛЬ

Изучение динамики заболеваемости и смертности от РШМ, возрастных особенностей пациентов за период 2010–2019 годы в Самарской области.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе для ретроспективного анализа использовались формы федерального статистического наблюдения №7, №35 «Сведения о злокачественных новообразованиях» в период с 2010 по 2019 годы, данные популяционного ракового регистра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер». Динамические ряды показателей были представлены относительными и средними величинами и показателями наглядности (темпы роста/убыли) в виде диаграмм и числовых рядов данных, построенных с использованием стандартных компьютерных программ Microsoft Office [5].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проводя анализ динамики заболеваемости раком РШМ в Самарской области в период с 2010 по 2019 годы, нужно отметить, что в 2010 году впервые диагноз «ЗНО» был поставлен 12 329 пациентам, из них диагноз «РШМ» был у 281 пациентки (2,3% от всех новых случаев рака). В 2019 году впервые

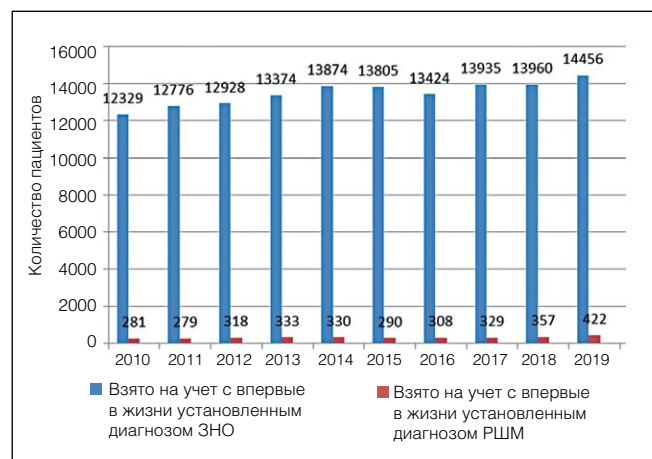


Рисунок 1. Динамика заболеваемости ЗНО и РШМ в Самарской области с 2010 по 2019 гг.

Figure 1. The dynamics of the incidence of malignant neoplasms and cervical cancer in the Samara region from 2010 to 2019.

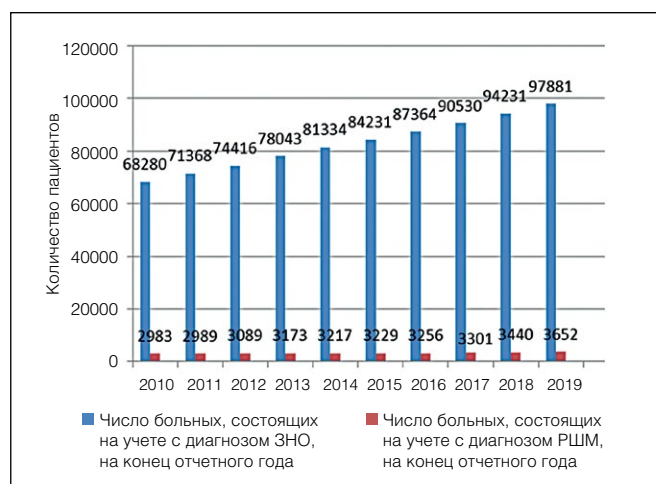


Рисунок 2. Динамика числа больных со ЗНО и РШМ, состоящих на учете в Самарской области с 2010 по 2019 гг.

Figure 2. Dynamics of the number of patients with malignant neoplasms and cervical cancer registered in the Samara region from 2010 to 2019.

диагноз «ЗНО» был поставлен 14 456 пациентам, из них диагноз РШМ – у 422 пациенток (3% от всех новых случаев рака). При этом в период с 2010 по 2019 годы доля больных с впервые в жизни установленным диагнозом «ЗНО» увеличилась на 14,7%, с диагнозом РШМ – на 33,4% (**рисунок 1**).

В 2010 году на диспансерном учете на конец отчетного года с диагнозом «ЗНО» состояли 68 280 пациентов, из них с диагнозом «РШМ» 2 983 пациентки (4,4% от всех больных). В 2019 году на диспансерном учете на конец отчетного года с диагнозом «ЗНО» состоял 97 881 пациент, из них с диагнозом «РШМ» 3 652 пациентки (3,7% от общего числа больных). Отмечена тенденция к уменьшению доли пациентов с РШМ. При этом с 2010 по 2019 годы произошло значительное увеличение (на 30,2%) количества больных, состоящих на диспансерном учете на конец отчетного года с диагнозом «ЗНО», а с диагнозом «РШМ» увеличение составило лишь 18,3% (**рисунок 2**).

Проводя анализ показателя смертности, можно отметить, что в 2010 году число умерших от ЗНО (из числа учтенных) составило 6 185 пациентов, из них с



Рисунок 4. Динамика смертности от ЗНО и РШМ в Самарской области с 2010 по 2019 гг.

Figure 4. The dynamics of mortality from malignant neoplasms and cervical cancer in the Samara region from 2010 to 2019.



Рисунок 3. Динамика числа больных со ЗНО и РШМ, состоящих на учете 5 и более лет в Самарской области с 2010 по 2019 гг.

Figure 3. Dynamics of the number of patients with malignant neoplasms and cervical cancer with 5-year or longer follow-up in the Samara region from 2010 to 2019.

диагнозом «РШМ» 138 пациенток (2,23%). В 2019 году число умерших от ЗНО (из числа учтенных) составило 5 373 пациента, из них с диагнозом «РШМ» 117 пациенток (2,17%). Таким образом, произошло снижение показателя смертности от ЗНО на 13%, в том числе с диагнозом «РШМ» на 15% (**рисунок 4**).

Важным показателем, определяющим прогноз заболевания, является стадия, при которой выявлен опухолевый процесс. В 2010 году в Самарской области стадии I–II были диагностированы у 197 пациенток (71,6%), больных РШМ, стадия III – у 61 пациентки (22,2%), стадия IV – у 17 пациенток (6,2%). Таким образом, стадии I–II зарегистрированы в 71,6% случаев, стадии III–IV – в 28,4% случаев. В 2019 году стадия I диагностирована у 178 пациенток (41,9%), стадия II – у 122 пациенток (28,7%), стадия III – у 97 пациенток (22,8%), стадия IV – у 27 пациенток (6,4%). Таким образом, в 2019 году I–II стадии зарегистрированы в 70,6% случаев, стадии III–IV – в 29,4% случаев (**рисунок 5**).

Как известно, рост заболеваемости ЗНО большинства локализаций связан с возрастом пациентов.

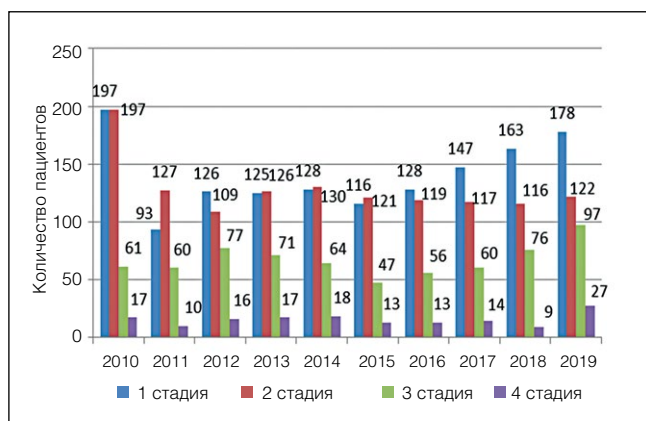


Рисунок 5. Динамика заболеваемости РШМ по стадиям в Самарской области с 2010 по 2019 гг.

Figure 5. The dynamics of the incidence of malignant neoplasms and cervical cancer by stages in the Samara region from 2010 to 2019.

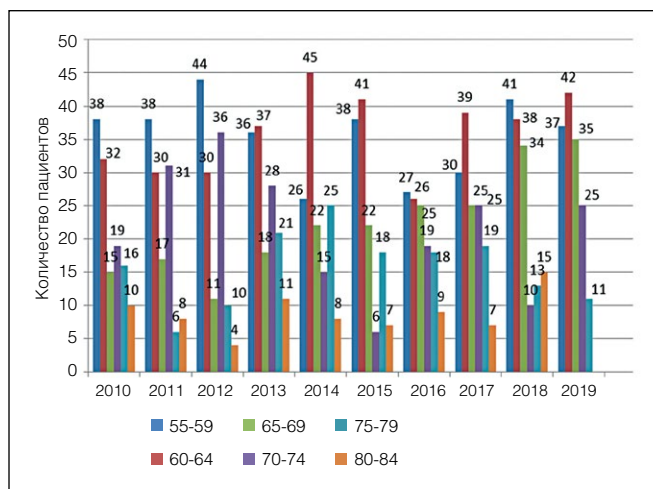


Рисунок 6. Динамика по возрастной заболеваемости раком шейки матки в Самарской области с 2010 по 2019 гг.

Figure 6. The dynamics of the age incidence of malignant neoplasms and cervical cancer in the Samara region from 2010 to 2019.

Проведен ретроспективный анализ возраста пациенток при постановке диагноза за исследуемый период. Заболевание выявляется у женщин во всех возрастных группах. Однако среди лиц моложе 30 лет заболеваемость РШМ более низкая. Начиная с 30-летнего возраста уровень заболеваемости увеличивается вплоть до 64 лет, с постепенным снижением в дальнейшем. В 2010 году заболеваемость РШМ была наиболее высокой в группе женщин 45–48 лет и 55–59 лет. В 2019 году заболеваемость РШМ была наиболее высокой в возрастной группе 35–39 и 60–64 года (рисунок 6) [5].

Также был проведен сравнительный анализ заболеваемости и смертности не только при РШМ, а также при раке тела матки (РТМ) и раке яичников (РЯ). За исследуемый период по всем локализациям отмечается увеличение числа выявленных случаев. Наибольший прирост заболеваемости наблюдался при РШМ, доля больных увеличилась на 50%. Увеличение пациентов с РТМ на 42%, РЯ – на 23% (рисунок 7).

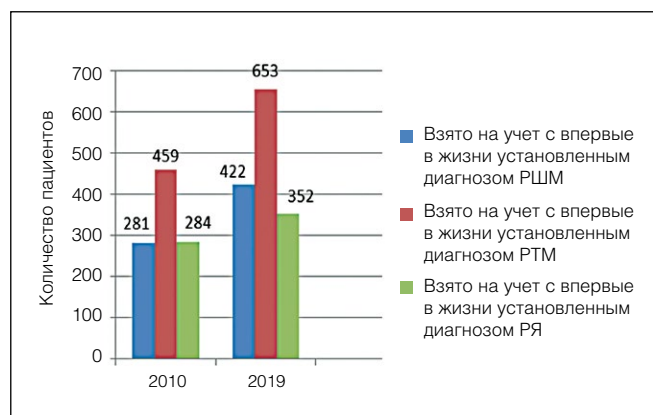


Рисунок 7. Динамика заболеваемости РШМ, РТМ, РЯ в 2010 и 2019 гг. в Самарской области.

Figure 7. The dynamics of the incidence of cervical cancer, uterine corpus cancer, ovarian cancer in 2010 and 2019 in the Samara region.

При этом произошло снижение смертности от РЯ на 32%, РШМ – на 17%, РЯ – всего на 4% (рисунок 8).

Проведенный анализ статистических данных свидетельствует о сохраняющейся тенденции к росту заболеваемости ЗНО органов репродуктивной сферы у женщин, в том числе РШМ на территории Самарской области. При этом за 10 лет существенно не изменилась доля больных с ранними I–II стадиями. Число женщин с установленным диагнозом РШМ, живущих 5 и более лет, снизилось на 1,8%.

С 2010 по 2019 годы произошло значительное увеличение (на 30,2%) количества больных, состоящих на диспансерном учете на конец отчетного года с диагнозом «ЗНО», а число больных с диагнозом «РШМ» увеличилось лишь на 18,3%.

За анализируемый период изменилась возрастная структура женщин с РШМ. Если в 2010 году заболеваемость РШМ была наиболее высокой в группе женщин 45–48 лет и 55–59 лет, то в 2019 году она была максимальной в 35–39 лет и 60–64 года.

При сравнении заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований женской репродуктивной сферы отмечается увеличение по всем локализациям, при этом наилучшие показатели выживаемости получены при раке яичников.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 30 лет в мире наблюдается устойчивая тенденция к росту числа онкологических заболеваний. Рак шейки матки в мире занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди женщин, при этом в РФ это заболевание занимает 7 ранговое место в структуре злокачественных новообразований у женщин. Число заболевших РШМ составляет 15,1 на 100 тыс. населения. В 2019 году был выявлен 17 221 случай ЗНО шейки матки, что на 16,9% больше, чем в 2010 году (14 311 случаев). В России отмечается устойчивая тенденция к снижению возраста впервые выявленного РШМ, заболевание все чаще диагностируется у женщин до 30 лет [4].

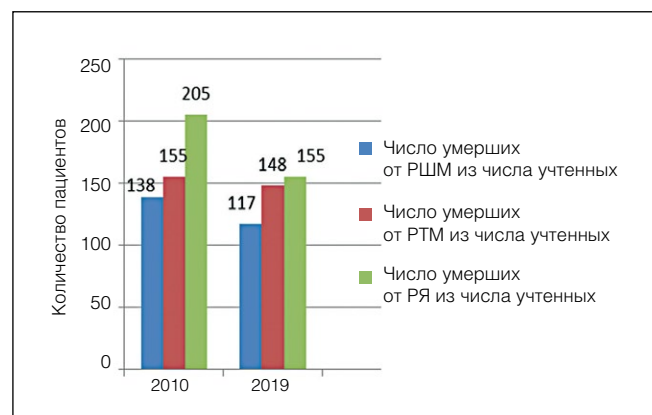


Рисунок 8. Динамика смертности от РШМ, РТМ, РЯ в 2010 и 2019 гг. в Самарской области.

Figure 8. The dynamics of the mortality of cervical cancer, uterine corpus cancer, ovarian cancer in 2010 and 2019 in the Samara region.

По данным статистического учета, публикуемого ВОЗ, МАИР, заболеваемость РШМ в развитых странах снижается и составляет не более 4% от всех ЗНО. Однако в странах с низким уровнем доходов и жизни населения это заболеванием занимает долю в 15%. Проведенный ретроспективный анализ данных заболеваемости и смертности от РШМ на территории Самарской области показал, что за 10 лет (2010–2019 гг.) доля больных с впервые в жизни установленным диагнозом «ЗНО» увеличилась на 14,7%, в то время как с диагнозом «РШМ» – на 33,4%.

Анализ динамики данных в целом по России за 10-летний период показывает увеличение заболеваемости раком шейки матки на 37,9% [1]. Таким образом, в Самарской области выявлена более благоприятная тенденция с заболеваемостью РШМ.

В развитых странах смертность от рака шейки матки также снижается [11, 12]. В Самарской области за период с 2010 по 2019 годы произошло снижение показателя смертности от всех ЗНО на 13%, а с диагнозом «РШМ» – на 15%, в том числе отмечается и уменьшение летальности на первом году с момента установления диагноза. Этот показатель в регионе соответствует данным по РФ: он снизился с 17,4% до 13,5% [1, 7].

Важным показателем деятельности онкологической службы является пятилетняя выживаемость. При сравнительном анализе за анализируемый период доля всех больных, живущих 5 и более лет, в регионе увеличилась на 38,3%, с РШМ – на 14,1%. В целом по России пятилетняя выживаемость больных РШМ возросла незначительно – с 69% до 71,6% [7].

Продолжительность жизни при всех онкологических заболеваниях имеет четкую зависимость от стадии, на которой оно было выявлено. Многочисленными исследованиями доказано, что выживаемость пациентов с начальными стадиями (I–II) существенно превышает таковые при III–IV. Анализ данных Самарской области за десятилетний период не показал существенного повышения доли ранних стадий. Число выявленных больных с I–II стадиями сохраняется на уровне 70,6% в 2019 году (в 2010 году – 71,6%). По данным статистики, в РФ удельный вес I–II стадий при РШМ за анализируемый период также увеличился незначительно – с 62,0% в 2010 году до 66,6% в 2019 году. [7].

Проведенный ретроспективный анализ возраста пациенток при постановке диагноза «РШМ» показал, что заболевание выявляется у женщин всех возрастных групп, однако прослеживается тенденция к снижению возраста впервые выявленного заболевания. Так, если в 2010 году наиболее высокой была заболеваемость в возрастных группах 45–48 и 55–59 лет, то в 2019 году возрастной диапазон изменился и представлен 2 группами: 35–39 лет и 60–64 года. Таким образом, фиксируется увеличение доли молодых пациенток с РШМ, что соответствует общемировому тренду [11].

Особенности развития заболевания свидетельствуют о приоритетном значении ранней диагностики

РШМ и необходимости своевременного распознавания и корректного лечения предраковых заболеваний шейки матки. Дескриптивные эпидемиологические исследования выявили корреляцию между заболеваемостью РШМ и частотой инфицированности ВПЧ [13]. Цитологический скрининг на РШМ признан классическим методом. Его проведение в период 25–64 лет с интервалом в 5 лет может привести к снижению смертности от РШМ на 84% [6]. Возможно, в дальнейшем следует пересмотреть и применяемую в рамках диспансеризации технологию скрининга на РШМ, поскольку в России это заболевание в 58,8% случаев манифестирует у женщин трудоспособного возраста [7].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достигнутый в ряде развитых стран прогресс в борьбе со ЗНО шейки матки связан прежде всего с ростом осведомленности населения о ранних симптомах рака, широким внедрением профилактических программ, в том числе вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), а также применением высококвалифицированной помощи для данной группы пациентов.

В настоящее время усилия онкологов сконцентрированы в основном на повышении эффективности лечения, однако очевидна настоятельная необходимость изменения его стратегии. Выявленные закономерности предполагают изменение подходов к профилактике и диагностике РШМ. В современной системе профилактической медицины предпочтительной как в диагностическом, так и экономическом плане моделью скрининга РШМ является первичный тест на выявление ВПЧ, что позволяет сократить число женщин, подлежащих цитологическому скринингу, который проходят только ВПЧ-положительные пациентки [8, 9].

ВОЗ приняла глобальную стратегию по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и достижения к концу XXI века целевых показателей «90–70–90», а именно: 90% девочек к 15 годам должны быть в полной мере вакцинированы против ВПЧ, 70% женщин должны пройти скрининг на основе высокоэффективного теста в возрасте 35 лет и затем в возрасте 45 лет, 90% женщин с выявленным РШМ должны получать лечение [11, 12]. В Российской Федерации во исполнение Указа Президента от 07.05.18 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.» Минздравом России был разработан национальный проект «Здравоохранение» [14, 15]. Основой для его реализации должны стать программы профилактики и раннего выявления заболеваний. Повышение информированности населения, формирование здоровьесберегающего поведения, выработка мотивации к ведению здорового образа жизни, укреплению здоровья обладают более выраженным эффектом в увеличении продолжительности здоровой жизни. В Самарской области разработана и внедряется

региональная целевая программа «Борьба с онкологическими заболеваниями на период 2019–2024 гг.», в которую включены пункты по разработке системы борьбы с онкологической патологией шейки матки. Это предполагает внедрение региональной противоопухолевой программы, разработанной на основе современных представлений о канцерогенезе, факторах риска, методах диагностики и лечения, в том числе рака шейки матки [16]. Первыми этапами реализации программы должны послужить широкое обсуждение, информирование общественности о проблеме,

факторах риска, мерах профилактики РШМ, а также обеспечение проведения вакцинации против ВПЧ групп населения в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В нашей стране уже накоплен опыт внедрения таких программ на уровне отдельного региона, который показал высокую эффективность даже в ближайшей перспективе за счет снижения заболеваемости женщин молодого возраста. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующих раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pak RV. Epidemiological features of cervical cancer in the world. *Bulletin of KazNMU*. 2019;1:675-677. (In Russ.). [Пак Р.В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. *Вестник КазНМУ*. 2019;1:675-677].
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of oncological care to the population of Russia in 2019*. М., 2020. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М., 2020].
3. Malignant neoplasms in the regions of Russia. *Research Department of the Charity Foundation "Need Help" for publication on the information platform "To be precise" (tochno.st) with the support of the Vladimir Potanin Charitable Foundation (Effective Philanthropy program)*. 2020;3-5. (In Russ.). [Злокачественные новообразования в регионах России. *Отдел исследований Благотворительного фонда «Нужна помощь» для публикации на информационной платформе «Если быть точным» (tochno.st) при поддержке Благотворительного фонда Владимира Потанина (программа «Эффективная филантропия»)* 2020;3-5]. Available at: <https://static.tochno.st/files/analytical/>
4. Zaridze DG, Maksimovich DM, Stilidi IS. Cervical cancer and other HPV-associated tumors in Russia. *Issues of Oncology*. 2020;66(4):325-335. (In Russ.). [Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ-ассоциированные опухоли в России. *Вопросы онкологии*. 2020;66(4):325-335].
5. "Information on malignant neoplasms". Federal Statistical Observation Forms No. 7, No. 35 approved by Order No. 479 of August 30, 2019 by the Ministry of Economic Development of the Russian Federation. (In Russ.). [«Сведения о злокачественных новообразованиях». *Формы федерального статистического наблюдения №7, №35*, утв. Приказом Минэкономразвития РФ от 30 августа 2019 года №479].
6. Disai FDzh, Krismana UT. *Clinical onkoginekologiya*. М., 2011. (In Russ.). [Дисай Ф.Дж., Крисмана У.Т. *Клиническая онкогинекология*. М., 2011].
7. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. М., 2020. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность)*. М., 2020].
8. Konnon SRD, Soyunov MA. Cervical cancer: prevention and screening (recent data). *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):72-82. (In Russ.). [Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Рак шейки матки: новые данные. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):72-82]. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13008
9. Lew JB, Simms KI, Smith MI, et al. Effectiveness Mod-elling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. *PLoS One*. 2016;11(5):e0151619. doi: 10.1371/journal.pone.0151619
10. *Cervical cancer [Рак шейки матки]*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
11. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. [Глобальная стратегия ВОЗ по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
12. New recommendations for screening and treatment to prevent cervical cancer, 6 July 2021. [Обновленные рекомендации ВОЗ по скринингу и методам профилактики рака шейки матки]. Available at: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>
13. Alexandrova LM, Gretsova OP, Petrova GV, et al. Preventable mortality from cervical cancer as an indicator effectiveness of disease prevention. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):56-63. [Александрова Л.М., Грецов О.П., Петрова Г.В., и др. Предотвратимая смертность от рака шейки матки как показатель эффективности профилактики заболеваний. *Российский журнал профилактической медицины*. 2020;23(3):56-63]. doi: 10.17116/profmed20202303156
14. "On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024". Decree of the President of the Russian Federation No. 204 dated 07.05.18. (In Russ.). [«О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.». Указ Президента Российской Федерации от 07.05.18 №204]. Available at: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>
15. National project "Healthcare". (In Russ.). [Национальный проект «Здравоохранение»]. Available at: <http://government.ru/info/35561>
16. "On approval of the regional program "Fight against cancer in the Samara region" for 2019-2024". Order of the Governor of the Samara Region dated June 28, 2019 N 299-г. (In Russ.). [«Об утверждении региональной программы "Борьба с онкологическими заболеваниями в Самарской области" на 2019-2024 годы». Распоряжение Губернатора Самарской области от 28.06.2019 № 299-г]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/561431010>

УДК 614.2

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-264-268



Социальный мониторинг мнения студентов медико-биологического профиля о профилактике инфекций, передающихся половым путем, в условиях пандемии COVID-19

© В.И. Тимошилов¹, А.В. Бреусов^{1, 2}, А.А. Кузнецова¹¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия)²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Аннотация

Цель – проанализировать динамику изменения мнений студентов медико-биологического профиля обучения о проблеме профилактики инфекций, передающихся половым путем, до и в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. В 2017 и 2021 годах проведен социологический опрос студентов, обучающихся в учреждениях высшего и среднего профессионального образования по специальностям медицинского и биологического профиля, по авторской анкете, состоящей из 54 вопросов, объединенных в 5 блоков. В опросе приняли участие 372 и 574 человека соответственно. В обеих выборках был соблюден принцип равного представительства возрастных, гендерных, социальных и профессиональных групп. Средний возраст респондентов составил 19,1±0,74 года. По полу распределение было следующим: в 2017 году женщин – 51,9% (n=193), мужчин – 48,1% (n=179); в 2021 – 50,7% (n=291) и 49,3% (n=283) соответственно. Обе выборки достаточны по объему для получения результатов с уровнем точности α=0,05. В работе использованы аналитический, статистический, социологический методы. В обработке и представлении данных использованы экстенсивные показатели, сравниваемые с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты. В 2021 году, по сравнению с 2017 годом, доля лиц, имеющих объективные представления о риске заражения половыми инфекциями, возросла с 72,8% до 87,8%, при этом связь угрозы исключительно с частой сменой партнеров стала отмечаться достоверно реже (5,9% в 2021 г. и 16,7% в 2017 г.). Сократилась с 8,1% до 4,7% доля студентов, связывающих риски с социальным статусом, что свидетельствует о тенденции к объективизации представлений о риске распространения инфекций, передающихся половым путем.

Заключение. В период пандемии коронавирусной инфекции у студентов статистически значимо возросла распространенность

объективной самооценки эпидемиологической обстановки и связанных с ней рисков заражения половыми инфекциями, увеличилась готовность к прохождению скрининговых обследований и обращению за квалифицированной медицинской помощью.

Ключевые слова: общественное здоровье, пандемия коронавирусной инфекции, медицинская помощь, инфекции, передающиеся половым путем.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Тимошилов В.И., Бреусов А.В., Кузнецова А.А. Социальный мониторинг мнения студентов медико-биологического профиля о профилактике инфекций, передающихся половым путем, в условиях пандемии COVID-19. Наука и инновации в медицине. 2022;7(4):264-268. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-264-268

Сведения об авторах

Тимошилов В.И. – канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения института непрерывного образования с учебным центром бережливых технологий. ORCID: 0000-0002-4085-8111

E-mail: timoshilovvi@kursksmu.net

Бреусов А.В. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института; заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения института непрерывного образования с учебным центром бережливых технологий.

ORCID: 0000-0003-2335-3338 E-mail: ab69@yandex.ru

Кузнецова А.А. – канд. психол. наук, доцент, проректор по воспитательной работе, социальному развитию и связям с общественностью, заведующая кафедрой психологии здоровья и нейропсихологии.

ORCID: 0000-0002-9166-0770

E-mail: kuznecovaaa@kursksmu.net

Автор для переписки

Бреусов Алексей Васильевич

Адрес: Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 10, г. Москва, Россия, 117198.

E-mail: ab69@yandex.ru

ИППП – инфекция, передающаяся половым путем.

Рукопись получена: 16.02.2022

Рецензия получена: 05.07.2022

Решение о публикации принято: 05.09.2022

The opinion of medical and biological students on the prevention of sexually transmitted diseases in the context of the COVID-19 pandemic: A social monitoring

© Vladimir I. Timoshilov¹, Aleksei V. Breusov^{1, 2}, Alesya A. Kuznetsova¹¹Kursk State Medical University (Kursk, Russia)²Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Abstract

Aim – to analyze the dynamics of the opinions of medical and biological students on the problem of preventing sexually transmitted infections before and during the pandemic of the new coronavirus infection.

Material and methods. A sociological survey was conducted in 2017 (372 respondents) and 2021 (574 respondents) among the students of institutions of higher and secondary vocational education in medical and

biological specialties. We used the authors' questionnaire, consisting of 54 questions grouped into 5 blocks. In both samples, the principle of equal representation of age, gender, social and professional groups was observed. The average age of the respondents was 19.1±0.74 years. The distribution of the respondents by sex was as follows: in 2017, female – 51.9% (n=193), male – 48.1% (n=179); in 2021, female – 50.7% (n=291) and male – 49.3% (n=283). Both samples had sufficient size to obtain

results with the accuracy level of $\alpha=0.05$. The analytical, statistical, sociological methods were used for research. In the processing and presentation of the data, the extensive indicators were used, compared with the assessment of the significance of differences according to Student's t-test.

Results. The proportion of people who had an objective idea of the risk of contracting sexually transmitted infections increased from 72.8% (2017) to 87.8% (2021), while the association of the threat only with the frequent change of partners was noted significantly less often (5.9% in 2021 and 16.7% in 2017). The proportion of students linking the risk with social status has decreased from 8.1% to 4.7%, which may indicate a tendency for more objective ideas about the risks of sexually transmitted infections.

Conclusion. During the period of the COVID-19 pandemic, the prevalence of an objective self-assessment of the epidemiological situation and the associated risks of contracting sexually transmitted infections increased statistically among students. Also, increased their readiness to undergo screening examinations and seek qualified medical care.

Keywords: public health, COVID-19 pandemic, medical care, sexually transmitted infections.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Timoshilov VI., Breusov AV, Kuznetsova AA. **The opinion of medical and biological students on the prevention of sexually transmitted diseases in the context of the COVID-19 pandemic: A social monitoring.** *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(4):264-268. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-264-268

Information about authors

Vladimir I. Timoshilov – PhD, Associate professor, Department of Public health and healthcare of the Institute of continuing education with the training center for lean technologies. ORCID: 0000-0002-4085-8111

E-mail: timoshilovvi@kursksmu.net

Aleksei V. Breusov – PhD, Professor, Department of Public health, healthcare and hygiene; Head of the Department of Public health and healthcare of the Institute of continuing education with the training center for lean technologies.

ORCID: 0000-0003-2335-3338

E-mail: ab69@yandex.ru

Alesya A. Kuznetsova – PhD, Associate professor, Vice-Rector for Educational Work, Social Development and Public Relations, Head of the Department of Health psychology and neuropsychology. ORCID: 0000-0002-9166-0770

E-mail: kuznecovaaa@kursksmu.net

Corresponding Author

Aleksei V. Breusov

Address: Peoples' Friendship University of Russia,
10 Miklukho-Maklaya st., Moscow, Russia, 117198.

E-mail: ab69@yandex.ru

Received: 16.02.2022

Revision Received: 05.07.2022

Accepted: 05.09.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Основу первичной профилактики нарушений репродуктивного здоровья, включая профилактику инфекций, передающихся половым путем, составляет информационная и просветительная работа с молодежью. Обобщенное мнение экспертного сообщества отводило ведущую роль в распространении сексуально-трансмиссивных заболеваний факторам, связанным с личной осведомленностью о проблеме, ее самооценкой каждым молодым человеком, господствующим общественным мнением и социальным самочувствием граждан [1–3]. Доказано, что пандемия коронавирусной инфекции и общегосударственные меры по борьбе с ней оказали на эти факторы беспрецедентное влияние, значительно изменив отношение общества ко всем медико-социальным проблемам [4]. При этом анализ тематических публикаций 2020–2021 гг. показывает, что мнения специалистов об этой трансформации разделились. Ряд и отечественных, и зарубежных авторов указывает на позитивные перемены в восприятии населением проблем общественного здоровья. Так, отмечаются рост осознания ценности своего здоровья как основы всех видов достижений, увеличение заинтересованности в знаниях о здоровьесбережении и безопасности жизнедеятельности, повышение готовности активно участвовать в мероприятиях по охране общественного здоровья [5–8]. Но на столь же высоком уровне звучат и противоположные выводы о том, что интерес к медицинской информации ограничивается в основном коронавирусной тематикой [9], а ограничительные меры воспринимаются как источник значительных проблем в экономике и социальной сфере, активизирующий и политические протестные настроения, и медицинское диссидентство [8–11]. Это указывает на то, что в обществе действительно распространяются противоположные течения, причем происходит это на фоне кризиса сложившихся подходов к медико-санитарному просвещению молодежи. Так, переход к дистанционному обучению практически свел на

нет возможности проведения массовых мероприятий, лекций, бесед, эффективность которых в плане профилактики социально обусловленных заболеваний была ранее доказана; при этом активизировалось использование молодежью интернет-ресурсов, которые отмечались как спорный и сомнительный канал для профилактической работы [12–14].

■ ЦЕЛЬ

Проанализировать динамику изменения мнений студентов медико-биологического профиля обучения о проблеме профилактики инфекций, передающихся половым путем, до и в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках реализации совместного проекта Курского государственного медицинского университета и администрации Курской области по разработке межведомственной системы профилактики социально обусловленных заболеваний среди молодежи было проведено два социологических опроса. В 2017 году в исследовании приняли участие 372 студента 1–5 курсов, обучающихся в учреждениях высшего и среднего профессионального образования Курской области по специальностям медицинского и биологического профиля. В 2021 году численность респондентов аналогичного опроса составила 574 человека. В обеих выборках был соблюден принцип равного представительства возрастных и гендерных групп и представлена одна и та же категория по профилю получаемого образования. Средний возраст респондентов 2017 году составил $19,1 \pm 0,74$ года, 2021 году – $20,4 \pm 0,67$ года. По полу распределение было следующим: в 2017 году женщин – 51,9% ($n=193$), мужчин – 48,1% ($n=179$); в 2021 году 50,7% ($n=291$) и 49,3% ($n=283$) соответственно. Обе выборки включали студентов 1–3 курсов (до изучения клинических дисциплин) и 4–6 курсов (изучающих клинические дисциплины) в равном соотношении. Выборки признаны



Рисунок 1. Самооценка студентами медико-биологического профиля обучения актуальности проблемы инфекций, передающихся половым путем, в 2017 и 2021 гг., в %.

Figure 1. Self-assessment of the relevance of the problem of sexually transmitted infections by students of the medical and biological profile of training in 2017 and 2021.

достаточными по объему для получения результатов с уровнем точности $\alpha=0,05$ [15] и сопоставимы по возрастной структуре.

Опрос проводился по авторской анкете, состоящей из 54 закрытых вопросов, объединенных в 5 блоков: основные составляющие знаний и установок, необходимых для ведения безопасной половой жизни, объективная самооценка риска заражения, готовность к прохождению скрининговых обследований, ориентация на своевременное обращение за врачебной помощью при возникновении проблем со здоровьем и готовность к обращению за медицинской помощью совместно с партнером.

В работе использованы аналитический, статистический, социологический методы. В обработке и представлении данных использован расчет экстенсивных показателей и их сравнение с математической оценкой значимости разностей по t-критерию Стьюдента. Рассчитанные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с табличными значениями, при этом различия показателей считались статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Доверительный интервал для рассчитываемых показателей высчитывался с уровнем достоверности не менее 0,95.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным опроса 2021 года, проблему половых инфекций объективно оценивают $87,8\pm 1,2\%$ респондентов. Их позиция заключается в том, что угроза распространения данных заболеваний глобальна, риск существует для всех живущих половой жизнью и определенные меры профилактики и настороженности требуются от всех, что подтверждается эпидемиологией сексуально-трансмиссивных заболеваний и факторами риска их распространения. Мнения о

социальной специфичности проблемы придерживаются $9,6\pm 0,2\%$ респондентов, причем $5,9\pm 0,2\%$ связывают риск исключительно с частой сменой партнеров, а $4,7\pm 0,2\%$ – с социальным статусом пациентов, заявляя о циркуляции возбудителей исключительно в неблагополучных категориях. Несмотря на выделение в литературе понятия «суперраспространитель» половых инфекций, то есть людей, действительно ведущих беспорядочную половую жизнь и не всегда представляющих благополучные слои общества, ситуация с распространением ИППП характеризуется утратой социальной специфичности заболеваний. Знание молодых людей об этом – важное условие безопасного поведения. Доля высказывающих мнение о надуманности и преувеличенности проблемы половых инфекций минимальна – $1,6\pm 0,1\%$.

По сравнению с 2017 годом доля имеющих объективные представления о риске заражения половыми инфекциями достоверно возросла (с $72,8\pm 1,5\%$ до $87,8\pm 1,2\%$, $p=0,007$) (рисунок 1). При этом связь угрозы исключительно с частой сменой партнеров стала отмечаться достоверно реже ($5,9\pm 0,2\%$ в 2021 году против $16,7\pm 0,4\%$ в 2017 году, $p=0,004$). Сократилась, пусть и незначительно, с $8,1\pm 0,3\%$ до $4,7\pm 0,2\%$ ($p=0,061$), доля связывающих риски с социальным статусом. Таким образом, выявлена тенденция к объективизации представлений о риске распространения инфекций, передающихся половым путем.

Рост распространенности объективной самооценки риска заражения половыми инфекциями закономерно привел и к увеличению доли студентов, осознающих необходимость скрининговых обследований на ИППП: с $65,3\pm 1,1\%$ в 2017 году до $86,6\pm 1,2\%$ в 2021 году ($p=0,004$).

Повышение доверия к врачам и медицинским организациям нашло отражение и в результатах проведенного опроса. Так, если в 2017 году готовность обращаться за помощью профильных специалистов демонстрировали $88\pm 1,3\%$ студентов, то в 2021 году – $97,4\pm 1,3\%$ ($p=0,003$), то есть из 574 опрошенных только 13 человек заявили о намерении лечиться самостоятельно без обращений в медицинские организации. При этом уровень доверия государственной дерматовенерологической службе остался практически неизменным ($64,8\pm 1,1\%$ в 2017 году и $66,4\pm 1\%$ в 2021 году, $p=0,068$), а интерес к обращению в частные клиники значительно увеличился (с $55,4\pm 0,9\%$ в 2017 году до $81,5\pm 1,2\%$ в 2021 году, $p=0,005$) (рисунок 2). При этом, если в 2017 году преобладало стремление получать помощь в государственных медицинских организациях, то ситуация 2021 году существенно изменилась: среди молодежи впервые установлено достоверно более высокое стремление обращаться в частные клиники, чем в государственные ($81,5\pm 1,2\%$ против $66,4\pm 1\%$ соответственно).

На данный фактор, несомненно, повлияло и стремление молодежи ограничить контакты с большим количеством людей из-за неизбежных очередей в государственных поликлиниках и кожно-венерологических диспансерах.

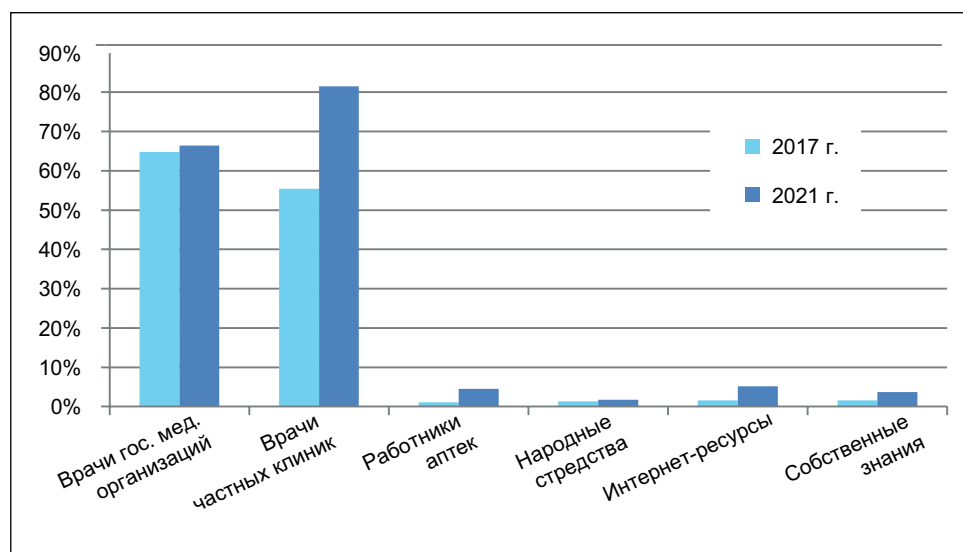


Рисунок 2. Предпочтительные направления обращений студентов медико-биологического профиля обучения за помощью при возникновении половых инфекций в 2017 и 2021 гг., в %.

Figure 2. Preferred directions for medical-biological students to seek help in the event of sexual infections in 2017 and 2021.

Необходимо отметить, что в 2021 году по сравнению с 2017 годом статистически значимо вырос уровень доверия фармацевтическим работникам (к их мнению готовы прислушиваться $4,5 \pm 0,1\%$ против $1,1 \pm 0,1\%$ в 2017 году, $p=0,003$). Увеличилась и доля полагающихся на материалы интернет-ресурсов, включая электронные издания ($5,2 \pm 0,1\%$ против $1,6 \pm 0,1\%$ в 2017 году, $p=0,004$). Доли готовых опираться на собственные знания или доверяющих народной медицине остались практически неизменными и достаточно малыми. При этом мнения 13 человек, ориентированных исключительно на самолечение (не желающих обращаться к врачам), представлены установками на использование интернет-ресурсов и собственных профессиональных знаний, и только один человек указал на намерение применять народные средства.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо традиционного стремления к конфиденциальности и комфорту, с которыми в массовом сознании ассоциируются частные медицинские организации, определенную роль в увеличении обращаемости молодых людей за медицинской помощью в частный сектор системы здравоохранения могло сыграть и стремление ограничить контакты с большим количеством пациентов в очередях в государственных медицинских организациях, особенно в период пандемии COVID-19. Ряд авторов в недавнем прошлом упоминал деятельность негосударственных медицинских организаций как фактор, негативно сказывающийся на полноте учета случаев заболеваемости [16, 17]. При этом проведенная нами в исследованиях прошлых лет экспертная оценка показала, что качество обмена информацией между органами власти и медицинскими организациями разных форм собственности более не входит в число ведущих причин

неполного учета случаев ИППП, а основной остается проблема недостаточной обращаемости самих пациентов, что соответствует данным ряда авторов [11, 18].

Важная роль, по мнению большинства авторов [2, 12, 19], в лечении половых инфекций и предупреждении их дальнейшего распространения отводится совместному обращению за медицинской помощью обоих половых партнеров, что подтверждают данные проведенного исследова-

ния. Нами установлено, что, как в 2017 году, так и в текущем исследовании 2021 года, осознают это и к совместному прохождению медицинских процедур готовы абсолютное большинство – 95,6% респондентов. Среди оставшихся 4,4% мнения распределялись между немотивированным эгоизмом (ответ: «здоровье – личное дело каждого») и конкретно высказанной боязнью потерять партнера. В столь малых величинах произошедшие изменения статистически не значимы, но все же определенная тенденция прослеживается: если в 2017 году чисто эгоистическая позиция присутствовала у 2,4% и она была распространена практически наравне с долей опасующихся разрыва отношений в 2%, то в 2021 году наметился перевес в пользу страха потерять партнера (3% против 1,4% с позицией о здоровье как личной тайне).

Сопоставляя полученные нами данные с возросшей готовностью посещать медицинские организации и при возникновении проблем, и с целью профилактики и скрининга, можно спрогнозировать рост полноты выявления и учета ИППП среди студентов медико-биологического профиля обучения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в период пандемии коронавируса в представлениях о профилактике инфекций, передающихся половым путем, у студентов медико-биологического профиля обучения отмечается позитивная тенденция: против допандемийного 2017 года статистически значимо возросла распространенность объективной самооценки эпидемиологической обстановки и связанных с ней рисков заражения, увеличилась готовность к прохождению скрининговых обследований и обращению за квалифицированной помощью. При этом существенно возросла доля желающих проходить лечение в частных клиниках. Неизменно высокой (более 95%) остается доля респондентов, осознающих необходимость совместного обследования и лечения по поводу ИППП вместе с партнером. В целом полученные данные указывают на рост уровня сознательности и ответственности студентов медицинских и биологических специальностей в вопросах

профилактики, ранней диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем.

Анализируя полученные результаты, важно обратить внимание, что участники исследования – студенты медико-биологического профиля обучения, и их представления о медико-социальных проблемах формируются путем наложения факторов информационного поля и социальной ситуации на совокупность

профессиональных знаний. Признавая это, мы продолжаем изучение изменений в самооценке проблемы ИППП на фоне пандемии коронавируса и мер по борьбе с ней и в других возрастных, социальных и профессиональных категориях молодежи. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Konina MA, Kholmogorova AB, Sorokova MG. The phenomenon of unrestricted sexual behavior in modern society: pathological culture tendency or personality pathology? *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2014;2:88-118. (In Russ.). [Конина М.А., Холмогорова А.Б., Сорокова М.Г. Феномен неограниченного сексуального поведения в современном обществе: патологические тенденции культуры или патологии личности? *Консультативная психология и психотерапия*. 2014;2:88-118].
2. Timoshilov VI, Lastoveczkij AG. Risk factors for infection and the spread of sexually transmitted diseases: causality and expert assessment. *Journal of new medical technologies*. 2018;2:25-32. (In Russ.). [Тимошилов В.И., Ластовецкий А.Г. Факторы риска заражения и распространения инфекций, передающихся половым путем: аналитический обзор и экспертная оценка. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;2:25-32]. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16000
3. Gagauz O, Pahomii I. Youth health and health-risk behavior. *Economie si Sociologie: Revista Teoretico-Stiintifica*. 2017;4:94-105.
4. Ostapenko AG, Shvartzkopf EA, Ostapenko AA, et al. "Infodemic" and social networks: induction risks and chances. *Information and security*. 2020;2(23):235-244. (In Russ.). [Остапенко А.Г., Шварцкопф Е.А., Остапенко А.А., и др. «Инфодемия» и социальные сети: индуцированные риски и шансы. *Информация и безопасность*. 2020;2(23):235-244].
5. Paklina EA. Organization of volunteer activities during the COVID-19 pandemic. *Bulletin of Saint Petersburg State University of Culture*. 2020;4(45):130-135. (In Russ.). [Паклина Е.А. Организация волонтерской деятельности в период пандемии COVID-19. *Вестник Санкт-Петербургского государственного института культуры*. 2020;4(45):130-135]. doi: 10.30725/2619-0303-2020-4-130-135
6. Gut YuN, Tkachenko NS, Doronina NN, et al. Dynamics of the influence of forced self-isolation on the emotional state of university students and teachers. *Perspectives of Science and Education*. 2021;50(2):340-352. (In Russ.). [Гут Ю.Н., Ткаченко Н.С., Доронина Н.Н., и др. Динамика влияния самонезлозии на эмоциональное состояние студентов и преподавателей вуза. *Перспективы науки и образования*. 2021;50(2):340-352]. doi: 10.32744/pse.2021.2.23
7. Mamedova AO, Bykova PV, Sysoev AA, Gergokova DV. Volunteer activity during the COVID-19. *StudNet*. 2020;7(3):216-221. (In Russ.). [Мамедова А.О., Быкова П.В., Сысоев А.А., Гергокова Д.В. Волонтерская деятельность в период пандемии COVID-19. *StudNet*. 2020;7(3):216-221]. doi: 10.24411/2658-4964-2020-10057
8. Micah AE, Cogswell IAE, Cunningham B, et al. Tracking development assistance for health and for COVID-19: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 204 countries and territories, 1990–2050. *Lancet*. 2021;10308(398):1317-1343. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01258-7
9. Zhuravlev AL, Kitova DA. Attitude of residents of Russia to information on the coronavirus pandemic (on the example of users of the internet search systems). *Psikhologicheskij zhurnal*. 2020;4:5-18. (In Russ.). [Журавлев А.Л., Китова Д.А. Отношение жителей России к информации о пандемии коронавируса (на примере пользователей поисковых систем Интернета). *Психологический журнал*. 2020;4:5-18].
10. Kol'czova IV, Dolganina VV. Influence of the pandemic on the occurrence of anxiety among students of a pedagogical university. *World of Science. Pedagogy and psychology* [online] 2020;8(4). (In Russ.). [Кольцова И.В., Долганина В.В. Влияние пандемии на возникновение тревожности у студентов педагогического вуза. *Мир науки. Педагогика и психология*. 2020;8(4)]. Available at: <https://mir-nauki.com/PDF/29PSMN420.pdf>
11. Kononov OE, Serov DV, Breusov AV. Problem areas and opportunities of the "Moscow standard of the clinic". *The problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2019;5(27):903-906. (In Russ.). [Кононов О.Е., Серов Д.В., Бреусов А.В. Проблемные зоны и возможности «Московского стандарта поликлиники». *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;5(27):903-906]. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-5-903-906
12. Lastoveczkij AG, Timoshilov VI, Bobrik YuV. Principle of evidence in prevention of infections transferrable by sexual way, among student. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2019;2(22):32-39. (In Russ.). [Ластовецкий А.Г., Тимошилов В.И., Бобрик Ю.В. Принцип доказательности в профилактике инфекций, передающихся половым путем, среди студенческой молодежи. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019;2(22):32-39].
13. Kubrak TA, Latynov VV. Opportunities and limitations of information-psychological influence in the situation of the coronavirus pandemic. *Social and economic psychology*. 2020;2(18):84-114. (In Russ.). [Кубрак Т.А., Латынов В.В. Возможности и ограничения информационно-психологического воздействия в ситуации пандемии коронавируса. *Социальная и экономическая психология*. 2020;2(18):84-114]. doi: 10.38098/ipran. sep.2020.18.2.003
14. Serafimovich IV, Baranova YuG, Ivanova EA. Peculiarities of sociopsychological barriers of teachers in relation to the remote format of work in the context of the coronavirus pandemic. In: Social and professional development of personality in an era of great challenges: interdisciplinary discourse. Yaroslavl, 2021;124-130. (In Russ.). [Серафимович И.В., Баранова Ю.Г., Иванова Е.А. Особенности социально-психологических барьеров педагогов в отношении дистанционного формата работы в условиях пандемии коронавируса. В кн.: Социальное и профессиональное становление личности в эпоху больших вызовов: междисциплинарный дискурс. Ярославль, 2021;124-130].
15. Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of Population Health*. 2019;6(65):10. (In Russ.). [Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;6(65):10]. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
16. Murray ChJL, Abbafati C, Abbas KM, et al. Five insights from the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;10258(396):1135-1159. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5
17. Potekaeve NN, Kupeeve IA, Ivanova MA, et al. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation in 2014-2019. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021;1(20):25-32. (In Russ.). [Потекаев Н.Н., Купеева И.А., Иванова М.А., и др. Заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем, в Российской Федерации в 2014-2019 гг. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;1(20):25-32]. doi: 10.17116/klinderma2021001125
18. Timoshilov VI, Chujkova VS, Kolando VV. Expert assessment of the latency of diseases recognized as socially significant for young people. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016;4:2:120-125. (In Russ.). [Тимошилов В.И., Чуйкова В.С., Коландо В.В. Экспертная оценка латентности заболеваний, признаваемых социально значимыми для молодежи. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016;4:2:120-125].
19. Makusheva MO, Nestik TA. Socio-Psychological Preconditions and Effects of Trust in Social Institutions in a Pandemic. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*. 2020;6:427-447. (In Russ.). [Макушева М.О., Нестик Т.А. Социально-психологические предпосылки и эффекты доверия социальным институтам в условиях пандемии. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 2020;6:427-447]. doi: 10.14515/monitoring.2020.6.1770



Новообразованные (третичные) лимфоидные структуры при опухолевом росте

© Р.А. Рустамханов¹, Ш.Р. Кзыргалин¹, Д.Т. Арыбжанов², К.Ш. Ганцев¹, Д.С. Турсуметов¹, Ш.Х. Ганцев¹
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)
²Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Аннотация

Цель – воспроизвести третичные лимфоидные структуры и изучить их особенности при злокачественном новообразовании в эксперименте.

Материал и методы. Исследование было проведено на белых крысах – самцах стрессоустойчивой линии вистар, которым была проведена перевивка опухолевого штамма саркома М1. С использованием методов микрохирургического препарирования, цветной лимфографии и ультразвуковой сонолипострукции были выделены лимфатические узлы: лимфоузлы без метастатического поражения (в нормальной анатомии описываются как вторичные), лимфоузлы с метастазами саркомы М1 и вновь образованные (внеутробные, или третичные). Лимфатические узлы исследовались макроскопически, проведены микроморфометрические исследования, определены гистологические и иммуногистохимические признаки третичных лимфатических узлов. В результате полученных данных был проведен статистический анализ.

Результаты. В аксиллярной области с правой стороны у 60% крыс кроме вторичных лимфоузлов, описанных «в норме», со стороны опухоли были обнаружены третичные лимфатические узлы. Их расположение было рядом с гистологически верифицированным метастатическим лимфоузлом. В результате исследования основных структурно-функциональных зон третичных лимфатических узлов выявили некоторые различия: увеличение ширины краевых синусов; уменьшение числа лимфоидных фолликулов; увеличение средней суммарной площади кровеносных сосудов на 92% по отношению к лимфоузлам с метастазами и на 78% по отношению к вторичным лимфатическим узлам. По маркерам CD3, CD4, CD20, CD30 были выявлены достоверно значимые различия.

Заключение. Проведенное экспериментальное исследование доказало возможность воспроизведения третичных лимфоидных узлов в эксперименте при злокачественном росте и выявило ряд признаков третичных лимфатических узлов.

Ключевые слова: экспериментальное исследование, третичные лимфатические узлы, неоплазмоз, саркома М1.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Рустамханов Р.А., Кзыргалин Ш.Р., Арыбжанов Д.Т., Ганцев К.Ш., Турсуметов Д.С., Ганцев Ш.Х. Новообразованные (третичные) лимфоидные структуры при опухолевом росте. Наука и инновации в медицине. 2022;7(4):269-274. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-269-274

Сведения об авторах

Рустамханов Р.А. – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии. ORCID: 0000-0002-0355-1399

E-mail: weather86@mail.ru

Кзыргалин Ш.Р. – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии. ORCID: 0000-0001-9721-108X

E-mail: ufa.shamil@gmail.com

Арыбжанов Д.Т. – канд. мед. наук, профессор, доцент кафедры хирургических дисциплин. ORCID: 0000-0002-0237-9064

E-mail: davran_a@mail.ru

Ганцев К.Ш. – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии. ORCID: 0000-0002-7562-5684

E-mail: gantseff@mail.ru

Турсуметов Д.С. – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии. ORCID: 0000-0003-4069-6594

E-mail: ufa.davlat@gmail.com

Ганцев Ш.Х. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии. ORCID: 0000-0003-2047-963X

E-mail: prfg@mail.ru

Автор для переписки

Рустамханов Расул Айдарович

Адрес: Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия. 450008.

E-mail: weather86@mail.ru

ВЛО – вторичный лимфоидный орган; ТЛС – третичная лимфоидная структура; ТЛУ – третичный лимфоузел; ЛУ – лимфатический узел; ВЛУ – вторичный лимфатический узел.

Рукопись получена: 16.10.2022

Рецензия получена: 10.11.2022

Решение о публикации принято: 11.11.2022

Newly formed (tertiary) lymphoid structures in tumor growth

© Rasul A. Rustamkhanov¹, Shamil R. Kzyrgalin¹, Dauranbek T. Arybzhonov², Kamil Sh. Gantsev¹, Davlat S. Tursumetov¹, Shamil Kh. Gantsev¹

¹Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

²South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, the Republic of Kazakhstan)

Abstract

Aim – to reproduce tertiary lymphoid structures and study their features in a malignant neoplasm in the experiment.

Material and methods. Male white rats of the Wistar stress-resistant line were inoculated with the tumor strain sarcoma M1. Using the methods of microsurgical preparation, color lymphography and ultrasonic sonolipodestruction we isolated the lymph nodes without metastatic lesions (described as secondary in normal anatomy), the lymph nodes with metastases of M1 sarcoma, and the newly formed nodes (extrauterine or tertiary). Lymph nodes were examined macroscopically, micromorphometric studies were performed, histological and

immunohistochemical signs of tertiary lymph nodes were determined. The obtained data were subjected to statistical analysis.

Results. In 60% of rats, in the right axillary region, in addition to the secondary lymph nodes described in normal anatomy, the tertiary lymph nodes were found on the side of the tumor. They were located near the histologically verified metastatic lymph node. The studied parameters of the main structural and functional zones of the tertiary lymph nodes had the following features: the enlarged marginal sinuses; a fewer number of lymphoid follicles; the average total area of blood vessels increased by 92% in relation to the metastatic lymph nodes and by 78% in relation to the secondary lymph nodes. The significant differences were registered with CD3, CD4, CD20, CD30 markers.

Объектом исследования являлись третичные лимфоузлы (ТЛУ), индуцированные опухолевым ростом перевивной саркомы М1. Для сравнительного анализа был произведен забор лимфоузлов без метастатического поражения (вторичных) и метастатических лимфоузлов с метастазами саркомы М1.

На 16-е сутки животных выводили из эксперимента путем внутрибрюшинного введения ксилазина гидрохлорида 2% в летальной дозе 1 мл.

В последующем три группы лимфоузлов были исследованы макро- и микроморфометрическим, гистологическим и иммуногистохимическим методами.

Зону подмышечных лимфатических узлов обрабатывали ультразвуковым сонлиподеструктором. Выделение лимфатических узлов и сосудов из тканей подмышечной области производилось с помощью ультразвукового аппарата LySonix 3000® с PulseSelect™ методом, разработанным профессором Ш.Х. Ганцевым (патент №2333776 от 20.09.2008).

После обработки выделенные лимфоузлы измеряли по взаимно перпендикулярным осям X – длина, Y – ширина, Z – высота. Расположение лимфатического узла – параллельно оси X в наибольшем измерении.

Лимфатические узлы (ЛУ) фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Толщина гистологических срезов 1–3 мкм.

Микроморфометрически исследовали основные структурно-функциональные зоны ЛУ: количество лимфоидных фолликулов в десяти произвольно выбранных полях зрения при увеличении микроскопа 200; среднюю суммарную площадь кровеносных сосудов (мкм²) в двадцати произвольно выбранных полях зрения при увеличении микроскопа 400; ширину промежуточного синуса и краевого синусов (мкм) в двадцати произвольно выбранных полях зрения при увеличении микроскопа 400.

Исследованию подвергались готовые оцифрованные изображения иммуногистохимической экспрессии фиксированной панели антител CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы/индукторы), CD20 (В-лимфоциты), CD30 (активированные лимфоциты), CD68 (все макрофаги).

Для анализа результатов иммуногистохимической экспрессии проводили подсчет положительно окрашенных клеток на 2000 клеток в десяти случайным образом отобранных полях зрения (при увеличении $\times 40$). Учитывали умеренное и выраженное иммуногистохимическое окрашивание. Сравнительное исследование проводили в следующих группах: (1) метастатические лимфоузлы с метастазами саркомы М1, (2) вторичные лимфоузлы (без метастатического поражения), (3) третичные лимфоузлы (без метастатического поражения).

Положительно окрашенные клетки считали по основным структурно-функциональным зонам лимфоузлов, по каждому маркеру в отдельности: кортикальный синус, промежуточный синус, паракортикальная зона, лимфоидные фолликулы.

В работе использовались антитела, согласно протоколу компании-изготовителя Leica, подходящие для исследования на крысах. Все реакции были проведены при наличии позитивного контроля.

Статистический анализ данных проводили с помощью тестовых версий интегрированного пакета Statistica for Windows, опубликованных в интернете в свободном доступе. Предварительный анализ выборок и групп состоял в оценках высказывающих значений по тесту Граббса и тестов на нормальность распределения по Колмогорову – Смирнову и Шапиро – Уилку. Также был использован тест Фишера на равенство дисперсий. Рассчитывали следующие статистические характеристики переменных: среднюю арифметическую, стандартное отклонение, ошибку средней, медиану, нижний и верхний квартили.

В зависимости от характера распределения переменных использовали как параметрические, так и непараметрические методы статистической обработки. Для переменных, соответствующих критериям нормального распределения, применяли параметрические методы, в частности, однофакторный дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера и множественное сравнение средних с помощью теста Тьюки. В отдельных случаях после параметрических расчетов анализ проверялся ранговыми методами для исключения возможных ошибок. В случае отсутствия условий для использования параметрических тестов применяли непараметрический (ранговый) дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с расчетом критерия Н и его статистической значимости (р). Для множественного сравнения средних рангов применяли метод Данна. Критический уровень статистической значимости при сравнении характеристик групп принимался за 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

После перевивки опухоль характеризовалась активным ростом, появление пальпируемого опухолевого узелка у животных наблюдали на четвертый день после введения опухолевого субстрата. К шестнадцатому дню эксперимента (срок плановой эвтазии) объем опухоли достигал 2 см³.

Гистологическое описание саркомы М1: опухоль имеет солидно-гнездное строение с умеренным клеточным полиморфизмом, со смещением ядерно-цитоплазматического отношения в сторону ядра; с ярко выраженным полиморфизмом ядер с грубыми и хорошо заметными ядрышками; с многочисленными фигурами митозов, в том числе патологическими.

При детальном исследовании опухоли саркомы М1 были выявлены ее отличия от саркомы, которую описывали ученые в 1947 году. Как показали экспериментаторы Л.М. Шабад и М.М. Блох, впервые описавшие новый перевиваемый штамм саркомы крыс М1 в 1947 году, опухоль состояла из разнообразных по форме и величине соединительнотканых клеток, переплетающихся в разных направлениях. Размеры и форма ядер клеток варьировали в зависимости от размера и формы опухолевых клеток. Ядра крупные,

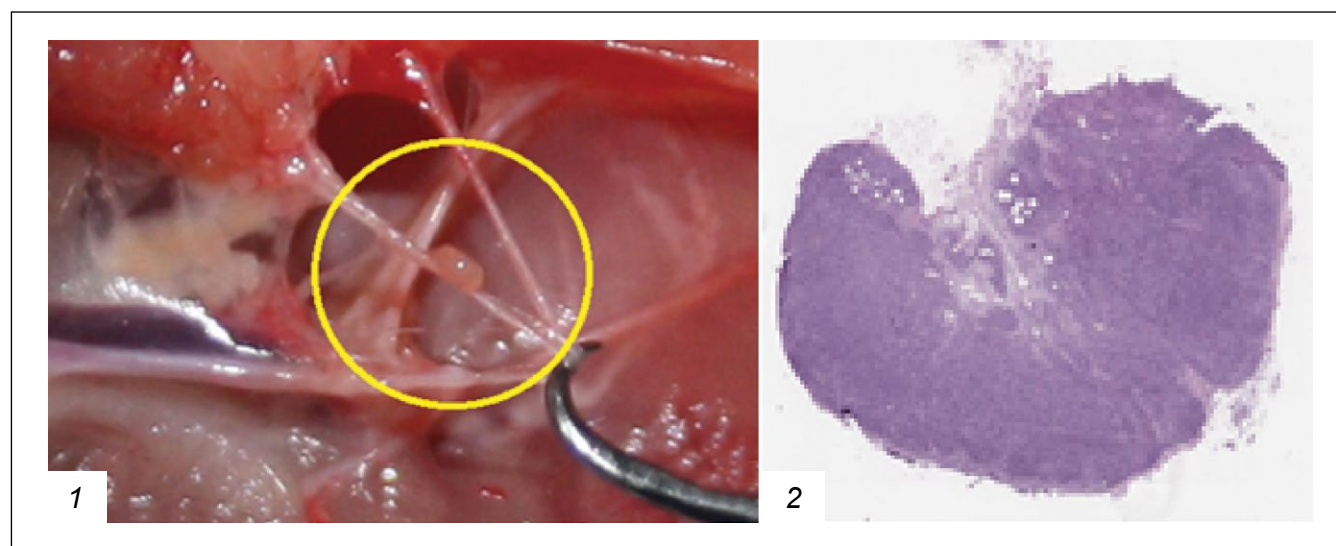


Рисунок 1. Данные исследования, третичный лимфоузел: 1 – макроскопическое строение, масштабный маркер – 3 мм; 2 – гистологическое строение, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$.

Figure 1. Study data, tertiary lymph node: 1 – macroscopic structure, scale marker – 3 mm; 2 – histological structure, staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$.

расположены эксцентрично, хроматин в них собран в виде крупных гиперхромных скоплений, которые подчас маскировали ядрышки. Цитоплазма опухолевых клеток отличалась значительной базофилией. Для более детального изучения полученного образца саркомы М1 и оценки потенциала метастазирования мы использовали маркер E-cadherin, который показал фоновое цитоплазматическое окрашивание, что указывало на слабые межклеточные контакты и потенциально высокий риск метастазирования. Также проведена окраска опухоли на наличие виментина, являющегося структурным протеином промежуточных филаментов соединительных тканей, высокая концентрация которого была обнаружена. Таким образом, интенсивная цитоплазматическая экспрессия виментина в опухоли показывает повышенную способность к метастазированию и является показателем особой злокачественности.

Макроморфометрическая характеристика вторичных, метастатических и ТЛУ: подмышечные ЛУ животных в большинстве своем имели бобовидную и овоидную форму, также присутствовали ЛУ округлой формы меньшего и большего диаметра. Количество подмышечных ЛУ варьировало от 3 до 5 в зависимости от наличия или отсутствия процессов метастазирования и неоплазмоза.

Вторичные лимфатические узлы (ВЛУ) без очагов метастазирования имели бобовидную форму, несколько приносящих (афферентных) лимфатических сосудов и один выносящий (эфферентный) сосуд. Количество приносящих в лимфатический узел афферентных лимфатических сосудов превышало количество эфферентных лимфатических сосудов в соотношении 3:1, 4:1 и 5:1, что и является общепризнанной нормой.

После тщательной сонолипострукции подмышечных зон лабораторных животных были четко

выделены лимфатические узлы. В наибольшем измерении размер метастатических узлов был $8,4 \pm 1,3$ мм, вторичных – $5,6 \pm 0,2$ мм, третичных – $2 \pm 0,6$ мм. Предварительное введение красителя до некропии позволило зафиксировать лимфатический блок. Так, при частичном или полном «метастатическом блоке» лимфатического узла наблюдалось распространение красителя в обход блокированного узла, по коллатеральным лимфатическим сосудам. Особенностью новообразованных коллатеральных сосудов было наличие на них округлых или овальных лимфоидных образований диаметром до 2,5 мм. У 9 из 15 лабораторных животных в правой подмышечной области кроме обычных ЛУ, описанных в нормальной анатомии крыс, со стороны опухоли были обнаружены ТЛУ, они располагались вблизи гистологически верифицированного метастатического лимфатического узла (МЛУ).

ТЛУ имели достоверно меньшие размеры (**рисунок 1**) в сравнении с ЛУ, которые были расценены как неизмененные (вторичные, нативные). ТЛУ, как правило, имели округлую форму, как и МЛУ, в отличие от ВЛУ, соответствующих бобовидной форме.

Измеряли линейные размеры ЛУ в трех взаимно перпендикулярных измерениях по осям X – длина, Y – ширина, Z – высота. Ориентация узла – параллельно оси X в наибольшем измерении. Статистическая обработка полученного материала показала статистически значимые различия по всем линейным измерениям. Сравнительная морфологическая характеристика ВЛУ, МЛУ и ТЛУ лабораторных животных выполнялась по результатам анализа гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Таким образом, сравнительные микроморфометрические исследования и статистический анализ полученных данных выявили, что группа ТЛУ имеет особенности строения по всем исследованным параметрам: ширине краевого и промежуточного синусов, количеству лимфоидных фолликулов и средней суммарной площади кровеносных сосудов. В частности, у ТЛУ расширены краевые синусы (как и у МЛУ); меньшее число лимфоидных фолликулов; средняя

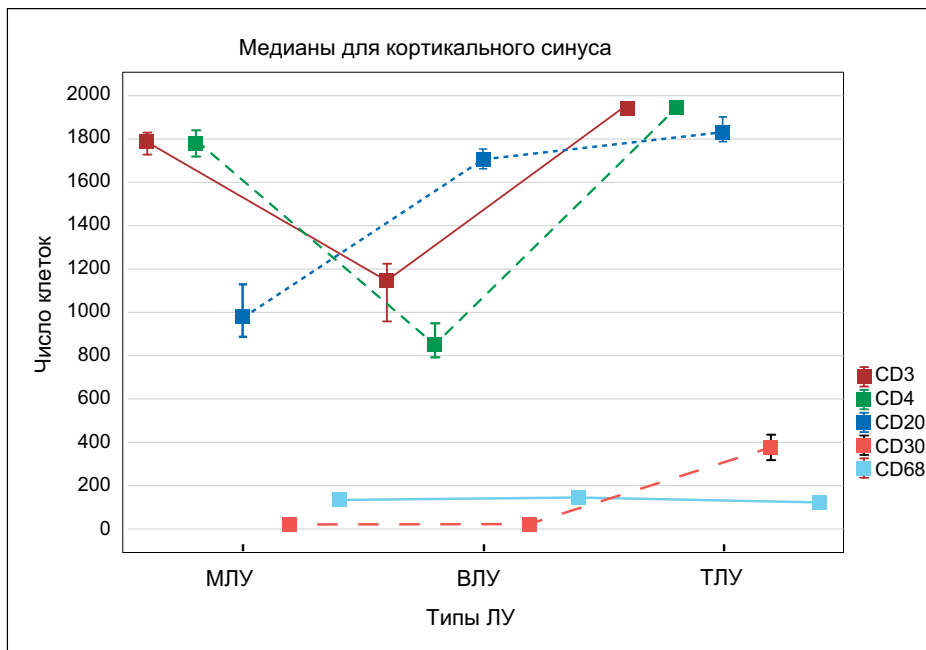


Рисунок 2. Показатели экспрессии CD3, CD4, CD20, CD30, CD68 в кортикальном синусе вторичных, метастатических и третичных лимфатических узлов.

Figure 2. Expression indices of CD3, CD4, CD20, CD30, CD68 in the cortical sinus of secondary, metastatic and tertiary lymph nodes.

суммарная площадь кровеносных сосудов выше на 92% по сравнению с МЛУ и на 78% по сравнению с ВЛУ.

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что ТЛУ имели все необходимые структурные составляющие лимфатических узлов с определенными особенностями, что, в свою очередь, позволяет предположить отличный функциональный статус ТЛУ от ВЛУ и МЛУ.

Результаты иммуногистохимических исследований также выявили различия в исследуемых группах лимфатических узлов. Наиболее значимые различия показателей экспрессии изученных маркеров были выявлены в кортикальном синусе лимфатических узлов, где 4 из 5 маркеров показали наивысшее число положительно окрашенных клеток с такими маркерами, как CD3, CD4, CD20, CD30 (**рисунок 2**).

Разработанная методика выделения и визуализации ТЛУ на модели перевиваемой саркомы М1 крысам с последующим проведением иммуногистохимического исследования позволила выявить ряд специфических признаков ТЛУ. Увеличение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3, в паракортикальных зонах ($p=0,0309$), что в полтора раза больше, чем в МЛУ, и максимальное по сравнению с МЛУ и ВЛУ количество CD3+ клеток в промежуточных синусах ТЛУ. Содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4, в паракортикальных зонах ТЛУ в 1,2 раза больше, чем в ВЛУ ($p=0,0168$), и в 3,1 раза больше, чем в МЛУ ($p=0,0000$). Число Т-хелперов, экспрессирующих CD4, в краевых (в 2,0 ($p=0,0000$) и в 1,1 ($p=0,038409$) раза больше соответственно) и промежуточных (в 1,1 раза ($p=0,000063$, $p=0,0022$)) синусах ТЛУ максимальное по сравнению с ВЛУ и

МЛУ. Содержание CD20+ клеток в промежуточных синусах и паракортикальных зонах минимальное по сравнению с ВЛУ и МЛУ – не более чем в два раза, и В-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах ТЛУ больше в 2,0 раза по сравнению с МЛУ ($p=0,0332$) и в 3,8 раза по сравнению с ВЛУ ($p=0,0000$).

Максимальное по сравнению с НЛУ ($p=0,0063$) и МЛУ ($p=0,0008$) увеличение количества CD30+ клеток в краевых – в 16,0 раза и промежуточных синусах ТЛУ соответственно в 2,4 ($p=0,0118$) и в 3,2 ($p=0,0000$) раза.

Таким образом, результаты исследования и анализ дан-

ных позволяют лучше понять механизмы не только неоплазматического, но и взаимодействия лимфатической, а следовательно, и иммунной системы со злокачественной опухолью и ее метастазами.

Исходя из полученных данных, доказано, что ТЛУ имеют конкретные анатомические особенности структурной организации, что, в свою очередь, позволяет предположить отличные функциональные характеристики новообразованных лимфоидных структур. Учитывая многочисленные публикации, сообщающие о положительных иммунных реакциях и увеличении продолжительности жизни при наличии новообразованных лимфоидных структур у пациентов со злокачественными новообразованиями разных локализаций, можно сделать вывод о высокой противоопухолевой активности ТЛУ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые выявлен высокий метастатический потенциал саркомы М1, включая лимфогенное метастазирование, в эксперименте на крысах линии вистар, визуализированы опухолевые клетки в пораженных метастазами лимфоузлах. Впервые выявлены морфологические особенности строения ТЛУ: меньший объем их коркового вещества, меньшее количество лимфоидных фолликулов и усиленное кровоснабжение. Средняя суммарная площадь кровеносных сосудов ТЛУ на 78% больше по сравнению с ВЛУ и на 92% больше по сравнению с МЛУ. Образующиеся при подкожной перевивке саркомы М1 ТЛУ имеют специфические иммуногистохимические признаки, заключающиеся в максимальной экспрессии маркеров CD3+, CD4+ и CD30+ клеток. В краевых синусах ТЛУ отмечается максимальное содержание CD4+ клеток (резко выраженная реакция) и 16-кратное увеличение по сравнению с другими группами лимфатических узлов числа CD30+ клеток (слабо выраженная реакция). Паракортикальные зоны ТЛУ содержат в среднем в 1,65 раза больше ($p=0,0309$)

CD3+ клеток (резко выраженная реакция) и в 1,2 ($p=0,0168$) и 3,1 ($p=0,0000$) раза больше по сравнению с ВЛУ и МЛУ CD4+ клеток (резко выраженная реакция). Промежуточные синусы ТЛУ характеризуются максимальной экспрессией маркеров CD3+ и CD4+ (резко выраженная реакция), а также CD30+ клеток (слабо выраженная реакция). В лимфоидных фолликулах ТЛУ CD3+, CD30+ клетки показывают предельно высокие значения.

Полученные в данном исследовании результаты соотносятся с работами ученых, занимающихся изучением функционального и прогностического статуса третичных лимфоидных структур. ТЛС анатомически напоминают ВЛО, и первоначально предполагалось, что их образование в значительной степени будет индуцироваться одними и теми же стимулами. Однако пулы клеток и сигналы, которые обеспечивают индукционные стимулы для образования ТЛС, по крайней мере, частично отличаются. Например, несколько наблюдений показывают, что опухолеспецифический Т- и В-клеточный иммунитет может индуцировать

некоторые молекулярные факторы, необходимые для образования и поддержания ТЛС, а гетерогенность этих драйверов может приводить к различным состояниям ТЛС [14].

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование доказывает возможность воспроизведения третичных лимфатических узлов на модели экспериментальных животных с использованием перевивной саркомы М1.

2. Впервые выявлены анатомические особенности новообразованных лимфатических узлов в эксперименте.

3. По результатам морфометрических и иммуногистохимических исследований выявлены специфические характеристики ТЛУ, что может говорить о высоком противоопухолевом потенциале новообразованных структур. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, et al. Tumor microenvironment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(1):13-25. doi: 10.1007/s10555-011-9279-y
2. Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(6):359-376. doi: 10.1038/s41568-018-0006-7
3. Drayton DL, Liao S, Mounzer RH, Ruddle NH. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol.* 2006;7(4):344-353. doi: 10.1038/ni1330
4. Dieu-Nosjean MC, Giraldo NA, Kaplon H, et al. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol Rev.* 2016;271(1):260-275. doi: 10.1111/imr.12405
5. Gantsev Sh, Gantsev K, Kzyrgalin Sh. *Atlas of Lymphatic System in Cancer.* Springer Cham, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-40967-8
6. Pipi E, Nayar S, Gardner DH, et al. Tertiary Lymphoid Structures: Autoimmunity Goes Local. *Front Immunol.* 2018;9:1952. Published 2018 Sep 12. doi: 10.3389/fimmu.2018.01952
7. Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(6):307-325. doi: 10.1038/s41568-019-0144-6
8. Ruddle NH. Basics of Inducible Lymphoid Organs. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2020;426:1-19. doi: 10.1007/82_2020_218
9. de Leur K, Clahsen-van Groningen MC, van den Bosch TPP, et al. Characterization of ectopic lymphoid structures in different types of acute renal allograft rejection. *Clin Exp Immunol.* 2018;192(2):224-232. doi: 10.1111/cei.13099
10. Sautès-Fridman C, Lawand M, Giraldo NA, et al. Tertiary Lymphoid Structures in Cancers: Prognostic Value, Regulation, and Manipulation for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2016;7:407. doi: 10.3389/fimmu.2016.00407
11. Goc J, Fridman W-H, Sautès-Fridman C, Dieu-Nosjean M-C. Characteristics of tertiary lymphoid structures in primary cancers. *Oncol Immunology.* 2013;2:12. doi: 10.4161/onci.26836
12. Helmink BA, Reddy SM, Gao J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. *Nature.* 2020;577(7791):549-555. doi: 10.1038/s41586-019-1922-8
13. Petitprez F, de Reyniès A, Keung E.Z, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature.* 2020;577:556-560. doi: 10.1038/s41586-019-1906-8
14. Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer. *Science.* 2022;375(6576):eabf9419. doi: 10.1126/science.abf9419

УДК 617-7

DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-275-280



Новый способ дистального блокирования интрамедуллярных имплантатов

© Д.И. Варфоломеев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России (Воронеж, Россия)

Аннотация

Цель – оценить возможности разработанного способа и устройства для дистального блокирования интрамедуллярных имплантатов.

Материал и методы. Проведено экспериментальное исследование на моделях большеберцовых костей на базе кафедры травматологии и ортопедии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В основной группе (10 моделей) блокирование осуществляли с использованием разработанного способа, в контрольной (10 моделей) – с применением метода «свободной руки». Оценивали следующие параметры: продолжительность блокирования, продолжительность рентгеновского излучения, количество попыток блокирования.

Результаты. В основной группе продолжительность выполнения дистального блокирования была значительно меньше, чем в контрольной (Т-критерий = -36,0; $p < 0,05$). Продолжительность рентгеновского излучения в основной группе также была меньше, чем в контрольной (Т-критерий = -30,2, $p < 0,05$). Количество попыток блокирования в контрольной группе было выше, чем в основной (U-критерий = 20, $p = 0,02$). В основной группе все винты были введены с первого раза. В контрольной группе отмечалось просверливание отверстий мимо отверстий штифта.

Заключение. Разработанный способ и устройство для его реализации являются универсальными. Они могут быть использованы с большин-

ством интрамедуллярных штифтов и ревизионных бедренных компонентов эндопротеза тазобедренного сустава, как канюлированных, так и неканюлированных.

Ключевые слова: интрамедуллярные имплантаты, дистальное блокирование, остеосинтез.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Варфоломеев Д.И. Новый способ дистального блокирования интрамедуллярных имплантатов. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(4):275-280. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-275-280

Сведения об авторе

Варфоломеев Д.И. – канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед, слушатель кафедры травматологии и ортопедии.

ORCID: 0000-0002-2133-6510

E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

Автор для переписки

Варфоломеев Денис Игоревич

Адрес: Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036.

E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

ЭОП – электронно-оптический преобразователь.

Рукопись получена: 12.09.2022

Рецензия получена: 09.10.2022

Решение о публикации принято: 24.10.2022

A new method of distal blocking of intramedullary implants

© Denis I. Varfolomeev

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russia)

Abstract

Aim – to assess the capabilities of the developed method and device for distal blocking of intramedullary implants.

Material and methods. An experimental study on the tibia models was performed in the settings of the Department of Traumatology and orthopedics of the Voronezh State Medical University. The main group included 10 models on which the blocking was done using the developed method. In the control group (10 models) the "free hand" method was used. The study evaluated the following parameters: the duration of blocking, the time of X-ray exposure, the number of blocking attempts.

Results. In the main group, the duration of distal blocking procedure was significantly shorter than in the control group (T-criterion = -36.0; $p < 0.05$). The time of X-ray exposure in the main group was also less than in the control group (T-test = -30.2, $p < 0.05$). The number of blocking attempts in the control group was higher than in the main group (U-criterion = 20, $p = 0.02$). In the main group, all screws were inserted at the first attempt. In the control group, drilling holes past the pin holes was noted.

Conclusion. The developed method and the device for its implementation are universal. They can be used with most intramedullary pins and revision

femoral components of a hip endoprosthesis, both cannulated and non-cannulated.

Keywords: intramedullary implants, distal block, osteosynthesis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Varfolomeev DI. A new method of distal blocking of intramedullary implants. *Science and Innovations in Medicine*. 2022;7(4):275-280. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-275-280

Information about author

Denis I. Varfolomeev – PhD, orthopedic traumatologist, postgraduate student of the Department of Traumatology and orthopedics.

ORCID: 0000-0002-2133-6510

E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

Corresponding Author

Denis I. Varfolomeev

Address: Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya st., Voronezh, Russia, 394036.

E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

Received: 12.09.2022

Revision Received: 09.10.2022

Accepted: 24.10.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Интрамедуллярный блокируемый остеосинтез является одним из наиболее эффективных методов лечения диафизарных переломов костей. Его преимуществами являются малоинвазивность и быстрое восстановление функции конечности. Операция включает в себя ряд этапов: осуществление доступа со вскрытием костно-мозгового канала, репозиция отломков, введение штифта и его блокирование в проксимальном и дистальном отделах. При этом если проксимальное блокирование осуществляется, как правило, достаточно легко, то дистальное блокирование является одним из наиболее технически трудных видов вмешательства [1]. Это связано с тем, что при введении имплантата происходит его ротационная деформация, а также изгибание вдоль оси штифта, что не позволяет с высокой точностью применять направлятели, фиксирующиеся к самому штифту. При этом для установки винтов необходима высокая точность их позиционирования. Отклонение более 8 градусов от оси отверстия или смещение более 0,75 мм от его центра не позволяют провести винт [2].

Обычно для дистального блокирования используется техника «свободной руки», при которой просверливание отверстий для винтов осуществляется в режиме флюороскопии при помощи электронно-оптического преобразователя (ЭОП) и различных направляющих устройств. Данная методика требует наличия у хирурга большого опыта и сопровождается значительной лучевой нагрузкой на пациента и медицинский персонал [3, 4]. Рентгеновское излучение на 29% увеличивает риск развития онкологических заболеваний у ортопедов, постоянно работающих с ЭОП [5]. В настоящее время разработаны электронно-оптические преобразователи, которые позволяют выводить на экран изображение в двух проекциях одновременно. Это, безусловно, повышает точность блокирования и снижает дозу облучения, однако не позволяет исключить его полностью [6].

Повышенная продолжительность операции, обусловленная длительным блокированием имплантата, приводит к увеличенной кровопотере, а также риску развития других осложнений.

Для уменьшения негативного влияния рентгеновского излучения были разработаны различные способы и устройства для выполнения дистального блокирования. Большинство из них требует рентгенологического контроля при просверливании отверстий.

В последние годы предприняты попытки уменьшить негативное влияние флюороскопии путем разработки способов блокирования без использования ЭОП. Известны компьютерные навигационные системы, позволяющие оценивать смещение штифта, лазерные и световые способы блокирования, электромагнитные компьютерные системы, роботы [7, 8]. Однако высокая стоимость, повышенная продолжительность хирургического вмешательства, техническая сложность данных технических решений не привела к их широкому распространению.

Как правило, каждый производитель имплантатов изготавливает свои собственные приспособления для выполнения блокирования, что не позволяет использовать их для работы с другими интрамедуллярными металлоконструкциями.

Отдельную проблему представляет блокирование интрамедуллярных штифтов, ревизионных бедренных компонентов эндопротезов, которые являются неканюлированными. В данном случае большинство из наиболее эффективных способов блокирования, существующих на сегодняшний день, не может быть использовано. В связи с этим, как правило, для установки винтов приходится использовать технику «свободной руки».

■ ЦЕЛЬ

Представить новый способ и устройство для дистального блокирования.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для упрощения выполнения этапа операции, связанного с дистальным блокированием, сокращения его продолжительности, уменьшения лучевой нагрузки на персонал и пациента был разработан «Способ дистального блокирования интрамедуллярных имплантатов» [9]. Способ является универсальным и позволяет осуществлять блокирование как канюлированных, так и неканюлированных металлоконструкций. Устройство для его реализации было изготовлено из АВС пластика с использованием технологий трехмерной печати (**рисунок 1**).

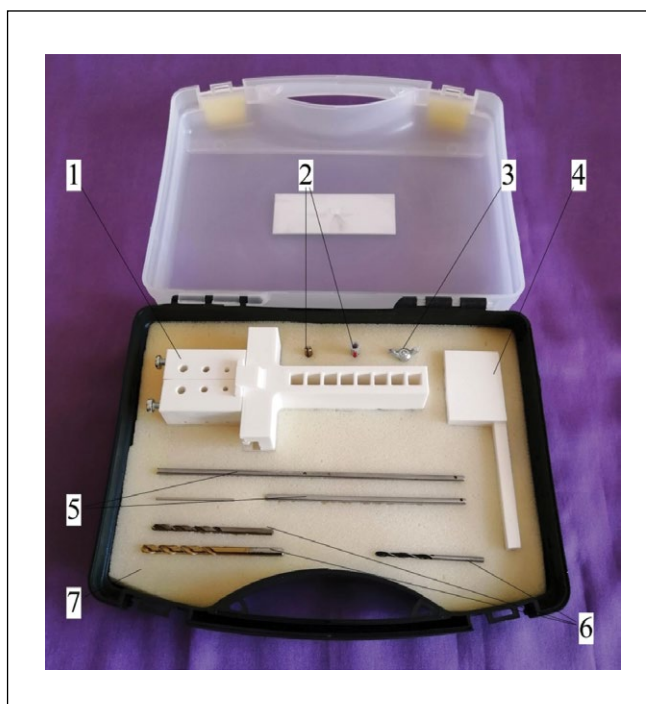


Рисунок 1. Внешний вид устройства в кейсе для переноски: 1 – блок для позиционирования сверл, 2 – фиксаторы, 3 – стопорный винт, 4 – боковой блок, 5 – направлятели, 6 – сверла, 7 – кейс.

Figure 1. A view of the device: 1 – block for positioning drills, 2 – clamps, 3 – locking screw, 4 – side block, 5 – guides, 6 – drills, 7 – case.

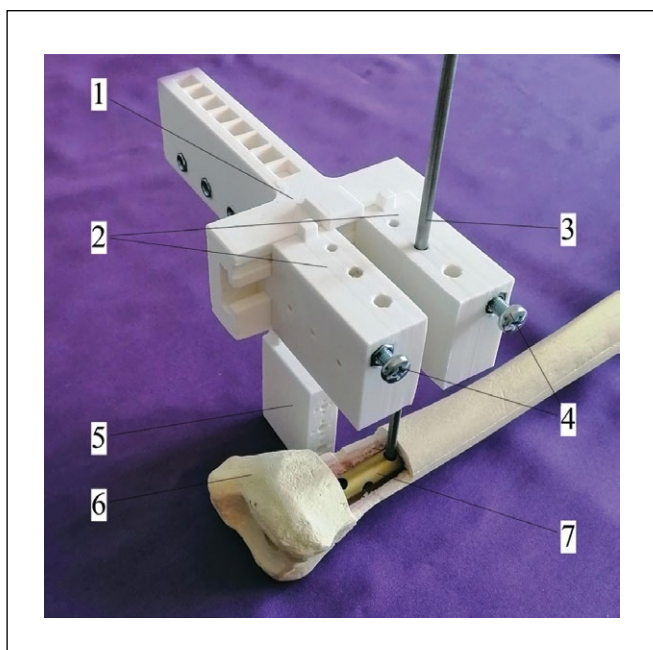


Рисунок 2. Устройство, фиксированное на направлятеле, установленном в штифте в макете большеберцовой кости (в разрезе): 1 – устройство, 2 – подвижные блоки, 3 – направлятель, 4 – стопорные винты, 5 – боковой блок, 6 – макет большеберцовой кости, 7 – штифт.

Figure 2. Device fixed on the guide installed in the pin in the model of the tibia (in section): 1 – device, 2 – movable blocks, 3 – guide, 4 – locking screws, 5 – side block, 6 – model of the tibia, 7 – pin.

В состав устройства входят несколько блоков, имеющих возможность перемещения относительно друг друга и неподвижной фиксации в необходимом положении. Блоки содержат отверстия различного диаметра (3,2; 4,2; 5,2 мм в соответствии с диаметрами отверстий, наиболее распространенными в современных металлоконструкциях). Расположение блоков и соответственно отверстий регулируется в зависимости от расположения отверстий в имплантате. Неподвижная фиксация блоков осуществляется при помощи стопорных винтов. Это позволяет использовать устройство с большинством известных современных интрамедуллярных металлоконструкций (**рисунок 2**).

Способ дистального блокирования заключается в следующем. Методом «свободной руки» в режиме флюороскопии просверливается отверстие в кортикальном слое кости в проекции проксимального отверстия штифта.

Если штифт является канюлированным, то в него вводится направляющий стержень до уровня проксимального отверстия. В просверленное в кости отверстие вводится направлятель, на конце которого имеется паз, соответствующий по форме направляющему стержню.

Если штифт является неканюлированным, то перед установкой в его проксимальное отверстие устанавливается фиксатор с продольным пазом, выполненный в виде дюбеля-винта. Его ввинчивание приводит к расширению фиксатора в поперечном направлении и заклиниванию в отверстии имплантата в необходимом положении. После того как выполнено отверстие

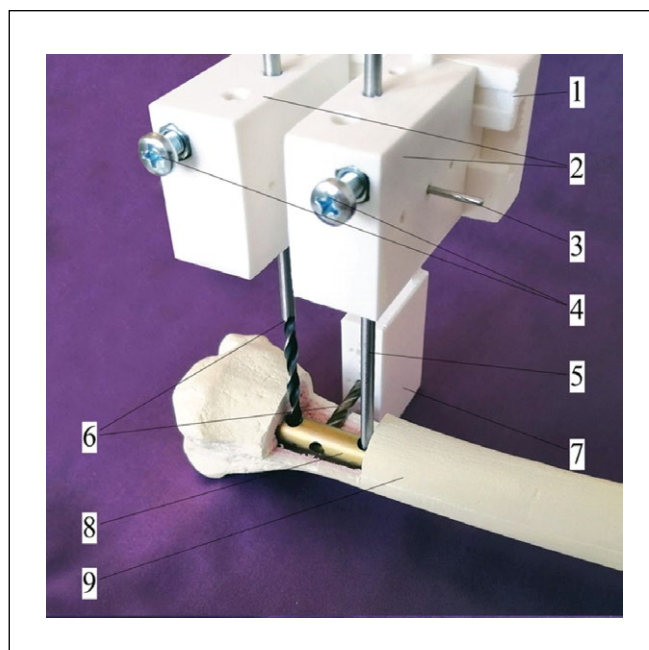


Рисунок 3. Устройство, фиксированное в штифте, установленном в макете большеберцовой кости (в разрезе):

1 – устройство, 2 – подвижные блоки, 3 – спица для блокирования подвижных блоков, 4 – стопорные винты, 5 – направлятель, 6 – сверла, 7 – боковой блок, 8 – штифт, 9 – макет большеберцовой кости.

Figure 3. Device fixed in a pin installed in the model of the tibia (in section): 1 – device, 2 – movable blocks, 3 – spoke for blocking movable blocks, 4 – locking screws, 5 – guide, 6 – drills, 7 – lateral block, 8 – pin, 9 – tibia model.

в кости в проекции проксимального отверстия штифта, в фиксатор устанавливается направлятель, на конце которого имеется наконечник, по форме соответствующий продольному пазу фиксатора. Диаметр направлятеля в обоих случаях одинаковый, что позволяет использовать устройство для блокирования как канюлированных, так и неканюлированных имплантатов.

Устройство устанавливается на направлятель и неподвижно фиксируется на нем при помощи спицы, введенной в подвижный блок и в сквозное отверстие в направлятеле (**рисунок 3**). Таким образом, направлятель располагается относительно штифта в необходимом положении, в котором положение отверстий устройства соответствует отверстиям имплантата. Далее выполняется просверливание отверстий в кости.

После выполнения отверстий сверла оставляются для фиксации устройства на штифте. Затем удаляют направлятель и просверливают проксимальное сквозное отверстие с использованием соответствующего отверстия устройства. После этого устройство снимают и в полученные отверстия вводят винты.

Если проводится блокирование неканюлированного штифта, то перед просверливанием проксимального отверстия в кости удаляют фиксатор из штифта через выполненное ранее отверстие в кости.

Апробирование разработанного способа и устройства проводили на базе кафедры травматологии и ортопедии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В эксперименте были использованы модели большеберцовых костей, в которые вводили удаленные у пациентов интрамедуллярные штифты различных

производителей: Titanmed (Россия), Smith&Nephew (США), Sanatmetall (Венгрия). Исследование проводили в рамках обучения слушателей кафедры навыкам дистального блокирования.

Было сформировано 2 группы. В основной группе (10 моделей) блокирование осуществляли с использованием разработанного способа, в контрольной (10 моделей) – с применением метода «свободной руки». В исследовании оценивали следующие параметры: продолжительность блокирования, время излучения ЭОП, количество попыток блокирования. Фиксацию штифта осуществляли тремя винтами, два из которых располагались в одной плоскости и один – в перпендикулярной. В исследовании использовали ЭОП Italray (Италия). Продолжительность выполнения манипуляции и время излучения ЭОП оценивали при помощи секундомера типа СОПр-2а-3-000.

Расчет средних значений и стандартного отклонения ($M \pm m$) проводили в программе SPSS Statistics v.26. Сравнение средних величин в группах с нормальным распределением и одинаковой дисперсией осуществляли с использованием Т-критерия Стьюдента для независимых выборок. В группах с различной дисперсией был использован U-критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования представлены в **таблице 1**.

В основной группе продолжительность выполнения дистального блокирования была значительно меньше, чем в контрольной (Т-критерий = -36,0; $p < 0,05$). Это было связано с тем, что метод «свободной руки» в основной группе применялся при просверливании только первого отверстия. При этом остальные два отверстия выполнялись при помощи устройства, что не требовало использования ЭОП. Продолжительность выполнения первого отверстия методом «свободной руки» была больше, чем двух других отверстий. Время, затраченное на выполнение блокирования, при применении разработанного способа было на 44,1% меньше, чем при способе «свободной руки». Использование устройства для позиционирования сверл позволило сократить время излучения ЭОП в основной группе (Т-критерий = -30,2, $p < 0,05$).

Количество попыток блокирования, то есть количество неправильно просверленных отверстий и винтов, произведенных мимо отверстий в штифте, в контрольной группе было выше, чем в основной (U-критерий = 20, $p = 0,02$). В основной группе

промахов не было, поскольку отверстия просверливались через отверстия устройства, которые точно соответствовали отверстиям в штифте.

Применение разработанного медицинского инструмента позволяет после его фиксации на штифте контролировать при помощи ЭОП соответствие отверстий в штифте и в инструменте. Это повышает точность установки как винтов, которые устанавливаются с помощью устройства, так и первого винта, отверстие под который выполняется методом «свободной руки». Если после установки устройства положение его отверстий (на мониторе ЭОП) не соответствует отверстиям имплантата, значит, первое отверстие выполнено неправильно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дистальное блокирование является одним из наиболее технически сложных этапов операции. Оно может сопровождаться неправильно просверленными отверстиями и соответственно винтами, установленными вне отверстий имплантата, переломами сверл, винтов. Повторное выполнение отверстий приводит к дополнительным повреждениям кости и мягких тканей, увеличению лучевой нагрузки [4]. На сегодняшний день разработано большое количество различных способов дистального блокирования и устройств для их осуществления.

Известны способы, в которых на интрамедуллярный штифт фиксируется направлятель для просверливания дистальных отверстий. Как правило, данные устройства позволяют только определить уровень введения винтов. Точное направление для выполнения отверстий необходимо корректировать в соответствии со смещением дистального фрагмента штифта под контролем ЭОП [3].

Одним из вариантов выполнения отверстий в кости является их прожигание с использованием лазера. Для этого в канал в штифте вводится световод, по которому лазерное излучение подается к отверстиям в штифте [10]. Прожигание кости приводит к термическому повреждению кортикального слоя. Осуществление данного способа возможно только в случае канюлированных штифтов.

Davut S. и соавт. предлагают вводить в канал интрамедуллярного штифта световод и использовать лазерное излучение для «подсветки» отверстий для блокирования. Контроль попадания винтов оценивается при этом визуально за счет установки в канал гибкого эндоскопа. Данная методика, так же, как и предыдущая, может быть применена только при наличии в имплантате канала [11].

Н. Гао и соавт. предлагают использовать лазерные излучатели, которые фиксируются на самом электронно-оптическом преобразователе. После выполнения калибровки лазерами различных цветов освещается конечность и по их положению осуществляется просверливание отверстий [12]. Применение данного способа упрощает выполнение дистального блокирования, но не исключает необходимость использования рентгеновского излучения.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Количество попыток блокирования, п	3,0±0	4,1±1,2
Продолжительность блокирования, с	302,1±13,1	540,5±16,3
Время излучения ЭОП, с	17,1±1,8	46,5±2,5

Таблица 1. Результаты исследования в группах сравнения
Table 1. The results in the study groups

В настоящее время известны способы дистального блокирования, основанные на введении в канал в штифте электромагнитных излучателей. Они позволяют осуществлять блокирование без применения ЭОП [13, 14]. Использование данной техники возможно только при отсутствии вокруг металлических предметов, что достаточно сложно обеспечить в операционной. Недостатком данных способов также является необходимость наличия в имплантате канала, что бывает не у всех металлоконструкций. Нельзя не отметить высокую стоимость оборудования для реализации данных способов. По данным Lawrence Samard и соавт., использование электромагнитных устройств для блокирования не уменьшает продолжительность операции по сравнению с техникой «свободной руки» [15]. При применении данного способа погрешность, то есть количество неправильно просверленных отверстий, по данным A. Allard, составляет 21,6% [16].

В литературе описаны способы дистального блокирования с применением роботов [17]. Высокая стоимость оборудования, необходимость размещения его в операционной, сложности в его обслуживании не позволяют большинству лечебных учреждений применять данные технические решения, несмотря на их достаточно высокую точность.

Ruxun Tu и соавт. предлагают использовать для дистального блокирования очки дополненной реальности, которые показывают виртуальное положение имплантата, спроецированное на конечность, а также виртуальное расположение отверстий и направление для просверливания кости. По данным авторов, точность позиционирования винтов составляет порядка 1,5 градуса [18]. Применение данного способа возможно без использования ЭОП, однако оно требует дорогостоящего оборудования, программного обеспечения, а также увеличивает продолжительность вмешательства за счет необходимости выполнения дополнительных манипуляций при выполнении дистального блокирования.

В проведенном экспериментальном исследовании было продемонстрировано уменьшение времени воздействия рентгеновского излучения по сравнению с применением способа «свободной руки». В разработанном способе устройство для его реализации позиционируется относительно дистального конца имплантата, что нивелирует смещение интрамедуллярной конструкции при ее установке.

Сокращение продолжительности дистального блокирования с использованием разработанного способа обеспечивает уменьшение длительности хирургического вмешательства, что приводит к уменьшению кровопотери, снижению риска развития инфекционных и других видов осложнений.

Разработанный способ и устройство для его реализации являются универсальными и могут быть использованы с большинством интрамедуллярных штифтов и ревизионных бедренных компонентов эндопротеза тазобедренного сустава, как канюлированных, так и неканюлированных. Наличие в устройстве отверстий различного диаметра и возможность изменения расстояния между ними позволяют адаптировать устройство для блокирования любого имплантата. При этом введение винтов осуществляется в отверстия в штифтах, расположенные в различных плоскостях.

В отличие от вышеперечисленных устройств, при помощи которых осуществляются различные способы дистального блокирования, разработанное устройство является технически простым и удобным в работе. Оно не занимает много места в операционной и может быть простерилизовано с использованием любых современных методов стерилизации. Устройство, изготовленное в заводских условиях, в отличие от действующего образца, может быть выполнено из металла, что увеличит ресурс его использования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование продемонстрировало, что разработанный способ упрощает процедуру дистального блокирования, позволяет сократить продолжительность выполнения данного этапа операции, сделать ее безопасной для пациента и медицинского персонала. Устройство для реализации разработанного способа имеет небольшие размеры и помещается в маленький кейс для переноски, что дает возможность легко транспортировать его и использовать в любой операционной, даже не травматолого-ортопедического профиля. Разработанный способ и универсальное устройство для его осуществления могут стать дополнительными инструментами в руках травматологов-ортопедов для выполнения хирургических вмешательств. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yinsheng W, Bing H, Zhigang S, et. al. Comparison of free-hand fluoroscopic guidance and electromagnetic navigation in distal locking of tibia intramedullary nails. *Medicine*. 2018;97:27 e11305. doi: 10.1097/MD.00000000000011305
2. Dyatel SV, Dyatel VV. Distal blocking in closed intramedullary osteosynthesis of tibial fractures. Difficulties and solutions. *ARS Medica*. 2011;17(53):138-142. (In Russ.). [Дятел С.В., Дятел В.В. Дистальное блокирование при закрытом интрамедуллярном остеосинтезе переломов большеберцовой кости. Трудности и решения. *ARS Medica*. 2011;17(53):138-142. Available at: <https://rep.polissu.by/handle/123456789/25888>
3. Seyhan M, Ulku TK, Yuksel HY, et al. A new distal locking technique in intramedullary nailing. *Cerrahpasa Med J*. 2020;44(3):137-144. doi: 10.5152/cjm.2020.20012
4. Belen'kij IG, Hominec VV. Historical parallels in the development of intramedullary osteosynthesis. Status and prospects. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;5:138. (In Russ.). [Беленький И.Г., Хоминец В.В. Исторические параллели развития интрамедуллярного остеосинтеза. Состояние и перспективы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5:138]. doi: 10.17513/spno.30055

5. Patra SK, Shetty AP, Jayaramaraju D, et al. Radiation exposure to the surgeon, surgical assistant, and scrub nurse during closed intramedullary nailing of long bones - Does it vary depending on the experience of the surgeon? *J Orthop Trauma*. 2019;33(2):52-57. doi: 10.1097/BOT.0000000000001345
6. Strom P, Hailer P, Wolf O. Time to entry point and distal locking of intramedullary nails: a methodological phantom study comparing biplanar and uniplanar surgical imaging. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23:178. doi: 10.1186/s12891-022-05130-1
7. Hsu W-E, Yu C-H, Chang C-J, et al. Implementation and performance evaluation of a drilling assistive device for distal locking of intramedullary nails. *Int J Med Robot*. 2020;16:e2110. doi: 10.1002/rcs.2110
8. Xiaoxu Z, Yonggang F, Juwu C. A comparison of free-hand method and electromagnetic navigation technique for the distal locking during intramedullary nailing procedures: a meta-analysis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2021;141:45-53. doi: 10.1007/s00402-020-03456-w
9. Varfolomeev DI. Method for distal blocking of intramedullary implants. *Application for invention № 2022122487 from 19.08.2022*. (In Russ.). [Варфоломеев Д.И. Способ дистального блокирования интрамедуллярных имплантатов. Заявка на изобретение № 2022122487 от 19.08.2022]. Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
10. Voronin VM, Voronin MV, Nikitin VM, et al. Method for distal blocking of intramedullary nails during osteosynthesis of long tubular bones and device for its implementation. *RF patent for an invention № 2387401 from 27.04.2010*. (In Russ.). [Воронин В.М., Воронин М.В., Никитин В.М., и др. Способ дистального блокирования интрамедуллярных стержней при остеосинтезе длинных трубчатых костей и устройство для его осуществления. Патент РФ на изобретение № 2387401 от 27.04.2010]. Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
11. Davut S, Dogramaci Y. Endoscopy-assisted distal locking of an intramedullary nail: A new experimental technique to reduce radiation exposure during distal locking of the intramedullary nails. *Jt Dis Relat Surg*. 2021;32(3):642-648. doi: 10.52312/jdrs.2021.297
12. Gao H, Liu Z, Wang G. A New accurate, simple and less radiation exposure device for distal locking of femoral intramedullary nails. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:4145-4153. doi: 10.2147/IJGM.S321005
13. Ma L, Zhao Z, Zhang B, et al. Three dimensional augmented reality surgical navigation with hybrid optical and electromagnetic tracking for distal intramedullary nail interlocking. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg*. 2018;e1909. doi: 10.1002/rcs.1909
14. Aslan A, Konya M N, Gulcu A, et al. Is electromagnetic guidance system superior to a free-hand technique for distal locking in intramedullary nailing of tibial fractures? A prospective comparative study. *Ulus travma acil cerrahi derg*. 2020;26:280-286. doi: 10.14744/tjtes.2020.94490
15. Camarda L, Zini S, Butera M, et al. Electromagnetic distal targeting system does not reduce the overall operative time of the intramedullary nailing for humeral shaft fractures. *Journal of Orthopaedics*. 2018;15:899-902. doi: 10.1016/j.jor.2018.08.028
16. Allard A, Letissier H, Le Nen D, et al. Evaluation of the accuracy of the Sureshot electromagnetic targeting system in distal locking of long-nailed humeral diaphyseal fractures. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2021;107:1-5. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102785
17. Wei-En H, Ching-Hsiao Y, Chih-Ju C, et al. C-Arm image-based surgical path planning method for distal locking of intramedullary nails. *Applied Bionics and Biomechanics*. 2018;1-10. doi: 10.1155/2018/4530386
18. Tu P, Gao Y, Lungu A, et al. Augmented reality based navigation for distal interlocking of intramedullary nails utilizing Microsoft HoloLens 2. *Computers in Biology and Medicine*. 2021;133:1-11. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104402

УДК 616.717/718-001.5-089.227.84-089.163:004.94
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-281-288



Современные тенденции развития на костного остеосинтеза длинных трубчатых костей

© А.С. Панкратов, А.А. Рубцов, Д.А. Огурцов, Ю.Д. Ким, Д.С. Шитиков, А.В. Шмельков
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Проведен обзор литературных источников за последние 10 лет, исследующих применение на костного остеосинтеза длинных трубчатых костей человека. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, Pubmed, РИНЦ.

Были рассмотрены особенности современного остеосинтеза пластинами на основе результатов клинических исследований и биомеханических экспериментов. Выявлены преимущества и недостатки малоинвазивного остеосинтеза для разных сегментов, который имеет меньшую вероятность развития смещения в сравнении с интрамедуллярным остеосинтезом, обеспечивает хорошие биологические условия для сращения перелома, уменьшает осложнения послеоперационной раны за счет уменьшенных доступов.

В концепции биологического остеосинтеза отмечено преимущество аксиальной динамизации и межотломковой микроподвижности над абсолютной ригидностью. Определено влияние на ригидность системы «пластина – кость» и техники остеосинтеза следующих параметров пластины: рабочая длина, количество винтов, типы винтов (кортикальный или блокируемый), материал пластины, ее профиль. Обнаружены новые направления в на костном остеосинтезе. К ним можно отнести винты с блокированием дистального кортикала (Far Cortical Locking Screw), позволяющие небольшую подвижность под пластиной и обеспечивающие «контролируемую динамизацию». Обнаружена экспериментальная технология активно блокируемых пластин (Active Locking Plates), в которых винты с угловой стабильностью блокируются в отверстиях на эластических скользящих элементах. Это дает небольшую подвижность винту относительно пластины. В целом все видимые результаты у разных авторов отличаются, а иногда они и вовсе противоречивы.

Ключевые слова: остеосинтез, LCP, мостовидная фиксация, псевдоартроз, Far Cortical Locking, Active Locking Plates.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Панкратов А.С., Рубцов А.А., Огурцов Д.А., Ким Ю.Д., Шитиков Д.С., Шмельков А.В. **Современные тенденции развития на костного остеосинтеза длинных трубчатых костей.** Наука и инновации в медицине. 2022;7(4):281-288. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-281-288

Сведения об авторах

Панкратов А.С. – канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

ORCID: 0000-0002-6031-4824

E-mail: a.s.pankratov@samsmu.ru

Рубцов А.А. – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова. ORCID: 0000-0002-9004-7018

E-mail: a.a.rubtsov@samsmu.ru

Огурцов Д.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

ORCID: 0000-0003-3830-2998

E-mail: d.a.ogurtsov@samsmu.ru

Ким Ю.Д. – канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

ORCID: 0000-0002-9300-2704

E-mail: yu.d.kim@samsmu.ru

Шитиков Д.С. – канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

ORCID: 0000-0002-5854-0961

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

Шмельков А.В. – канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

ORCID: 0000-0001-6900-0824

E-mail: a.v.shmelkov@samsmu.ru

Автор для переписки

Рубцов Артемий Алексеевич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: a.a.rubtsov@samsmu.ru

МИПО – минимально инвазивный остеосинтез пластинами;

РДП – рабочая длина пластины.

Рукопись получена: 25.09.2022

Рецензия получена: 26.10.2022

Решение о публикации принято: 04.11.2022

Current trends in the development of long tubular bones osteosynthesis

© Aleksandr S. Pankratov, Artemii A. Rubtsov, Denis A. Ogurtsov, Yurii D. Kim, Dmitrii S. Shitikov, Andrei V. Shmelkov
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

We reviewed scientific literature on the problem of osteosynthesis of long tubular human bones, published during the last 10 years. The Scopus, Web of Science, Pubmed, RSCI databases were searched for the articles reporting the results of clinical studies and biomechanical experiments using plate osteosynthesis. The advantages and disadvantages of minimally invasive plate osteosynthesis for different segments have been revealed. The articles reported a lower probability of displacement development in minimally invasive plate osteosynthesis in comparison with intramedullary osteosynthesis, good biological conditions for fracture healing, decreased rate of complications of postoperative wounds due to reduced incisions.

In the concept of biological osteosynthesis, the advantage of axial dynamization and fracture micro-mobility over absolute rigidity was noted. The study also revealed the influence of the parameters of a plate and osteosynthesis technique on the rigidity of the plate-bone system, such as: the working length of the plate, the number of screws on the plate, types of screws (cortical or locking), the plate material and its profile.

The bone osteosynthesis seemed to have new directions of evolution. These include far cortical locking screws allowing micromobility under the plate, providing a "controlled dynamization". An experimental technology of Active Locking Plates has been reported, where the screws with angular stability are locked in holes on elastic sliding elements providing micromobility of the screw relative to the plate.

In general, all the visible results differed in various studies and, sometimes, contradicted each other.

Keywords: osteosynthesis, LCP, bridge fixation, pseudoarthrosis, far cortical locking, active locking plates.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pankratov AS, Rubtsov AA, Ogurtsov DA, Kim YuD, Shitikov DS, Shmelkov AV. **Current trends in the development of long tubular bones osteosynthesis.** *Science & Innovations in Medicine.* 2022;7(4):281-288. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-281-288

Information about authors

Aleksandr S. Pankratov – PhD, Associate professor of the Department of Traumatology, orthopaedics and emergency surgery n.a. academician of RAS A.F. Krasnov. ORCID: 0000-0002-6031-4824

E-mail: a.s.pankratov@samsmu.ru

Artemii A. Rubtsov – resident of the Department of Traumatology, orthopaedics and emergency surgery n.a. academician of RAS A.F. Krasnov.

ORCID: 0000-0002-9004-7018

E-mail: a.a.rubtsov@samsmu.ru

Denis A. Ogurtsov – PhD, Associate professor of the Department of Traumatology, orthopaedics and emergency surgery n.a. academician of RAS A.F. Krasnov.

ORCID: 0000-0003-3830-2998

E-mail: d.a.ogurtsov@samsmu.ru

Yurii D. Kim – PhD, assistant of the Department of Traumatology, orthopaedics and emergency surgery n.a. academician of RAS A.F. Krasnov.

ORCID: 0000-0002-9300-2704

E-mail: yu.d.kim@samsmu.ru

Dmitrii S. Shitikov – PhD, assistant of the Department of Traumatology, orthopaedics and emergency surgery n.a. academician of RAS A.F. Krasnov.

ORCID: 0000-0002-5854-0961

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

Andrei V. Shmelkov – PhD, assistant of the Department of Traumatology, orthopaedics and emergency surgery n.a. academician of RAS A.F. Krasnov.

ORCID: 0000-0001-6900-0824

E-mail: a.v.shmelkov@samsmu.ru

Corresponding Author

Artemii A. Rubtsov

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: a.a.rubtsov@samsmu.ru

ORIF – open reduction and internal fixation; LCP – locking compression plate;
LISS – less invasive stabilization system; FCL – far cortical locking;

ALP – active locking plates.

Received: 25.09.2022

Revision Received: 26.10.2022

Accepted: 04.11.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокими показателями осложнений и смертности при неоперативном лечении повреждений длинных трубчатых костей основным методом (за несколькими исключениями) стало оперативное лечение. Оно включает в себя варианты интрамедуллярной фиксации (intramedullary nailing – IMN), внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез (external fixation) и открытую репозицию с внутренней фиксацией (open reduction internal fixation – ORIF) при накостном остеосинтезе пластинами [1]. Несмотря на относительные преимущества интрамедуллярной фиксации, накостный остеосинтез остается одним из частых вариантов лечения, особенно при метафизарных, метафизарно-диафизарных переломах. Смещение после интрамедуллярного остеосинтеза этих зон часто встречается в связи с недостатком эндооста в месте перелома, а несколько исследований показывают и высокую частоту несращения в сравнении с накостным остеосинтезом [2]. Однако открытая репозиция с внутренней фиксацией тоже имеет ряд недостатков. Широкий доступ к перелому для визуализации и репозиции отломков повреждает окружающие мягкие ткани, нарушает кровоснабжение кости. Такое вмешательство вызывает девитализацию отломков, что ведет к замедлению сращения и, возможно, к несращению перелома. Кроме того, широкий доступ показал высокую частоту осложнений со стороны операционной раны, включая расхождение ее краев, полнослойный некроз тканей, инфекцию. Вышеперечисленные осложнения требуют проведения длительного курса антибиотикотерапии, ревизионные вмешательства в целях дебридмента могут привести к потере конечности [3]. На сегодняшний день попытки устранения этих проблем актуальны ввиду высокой частоты переломов длинных трубчатых костей. Так, переломы тела большеберцовой кости являются одними из самых частых переломов длинных трубчатых костей, с заболеваемостью от 17 до 22 на 100 тыс. человек ежегодно [4–6]. Переломы бедренной кости, чаще являющиеся последствиями высокоэнергетических травм, встречаются от 9,9 до 12 на 100 тыс. человек в год [7, 8]. Переломы же

плечевой кости составляют 7–8% всех переломов у взрослых, их частота увеличивается с возрастом [9]. А переломы костей предплечья встречаются у 2,72 из 100 тыс. человек в год [10, 11].

■ ЦЕЛЬ

Изучение и анализ источников литературы отечественных и зарубежных авторов по современным направлениям развития накостного остеосинтеза длинных трубчатых костей. Поиск данных осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, Pubmed, РИНЦ за период 2012–2022 гг. по ключевым словам: остеосинтез, LCP, мостовидная фиксация, псевдоартроз, Far Cortical Locking, Active Locking Plates, MIPO, ORIF.

■ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПЛАСТИНАМИ

Минимально инвазивный остеосинтез пластинами (МИПО / minimally invasive plate osteosynthesis – MIPO) является альтернативным методом фиксации при использовании пластин, который уменьшает риск осложнений со стороны мягких тканей, особенно при многооскольчатых переломах. Имеются исследования, демонстрирующие уменьшение сосудистых нарушений в сравнении с ORIF [12]. Многие исследователи утверждают, что МИПО не вызывает повреждение смежных суставов, имеет меньшую вероятность развития смещения в сравнении с интрамедуллярным остеосинтезом, обеспечивает хорошие биологические условия для сращения перелома, уменьшает осложнения послеоперационной раны за счет уменьшенных доступов [13–17]. Последние исследования заявляют сходную частоту несращений между интрамедуллярной фиксацией и МИПО, в которых используются малоинвазивные доступы, в противовес накостному остеосинтезу [18].

Исходы МИПО при переломах большеберцовой кости противоречивы. Нами были найдены 3 рандомизированных исследования [19–21], где проводилось сравнение МИПО и классического накостного остеосинтеза. Авторы констатируют отсутствие разницы в частоте несращений, смещений отломков, повторных вмешательств, времени консолидации,

объемах кровопотерь и функциональных результатов. Инфекция в двух из трех исследований обнаруживалась редко (МИПО – 0–3%, классический остеосинтез пластинами – 3–5%), в одном исследовании четверть всех классических остеосинтезов осложнялась инфекцией в сравнении с 5% при МИПО. Но фактом является более продолжительное время радиационного облучения при интраоперационной рентгенографии при МИПО (до 90 сек против от 20 до 40 сек), время операции также увеличивается (в среднем на 10 минут) [22].

Отдельные исследования сравнивают МИПО и интрамедуллярную фиксацию. N.J. Bleeker и соавт. [23] проанализировали 135 случаев лечения пациентов с экстраартикулярными переломами большеберцовой кости, где 72 пациента оперированы с использованием техники МИПО и 63 пациента – с установкой штифтов. В результате получена более высокая частота несращений при IMN (22% против 6%), но частота развития инфекций была выше у пациентов, прошедших МИПО. O. Veutemig обнаружил, что частота деформации в сагиттальной плоскости (рекурвация) выше при МИПО [24]. Поскольку больных оперируют на спине, пяточная кость, прижатая к столу во время операции, ведет к рекурвации большеберцовой кости, что часто не контролируется хирургом. Чтобы исключить такие деформации, необходимо, по мнению автора, интраоперационно выполнять рентген-контроль в прямой и боковой проекциях, использовать ретракторы или ручную тракцию по оси конечности.

В случае с переломами диафиза бедра обнаруживались схожие результаты с исследованиями МИПО при переломах большеберцовой кости, но в отдельных статьях отражены риски повышенной частоты ротационного смещения. Так, M. Lill и соавт. установили цифру угла ротационного смещения до 14,3 градуса в группе МИПО и до 5,2 градуса при ORIF [25]. Принимая во внимание неоспоримые преимущества малоинвазивного доступа, авторы пропагандируют обучение методам малоинвазивного остеосинтеза для предотвращения ротационного смещения, а также регулярные послеоперационные исследования для выявления таких смещений.

В метаанализах двух рандомизированных исследований переломы диафиза плечевой кости, оперированные МИПО, имеют более низкий риск несращения по сравнению с ORIF [26]. Вполне естественно, что очень близкое расположение лучевого нерва к задней поверхности плечевой кости вызывает опасения при использовании малоинвазивной техники остеосинтеза без выделения нерва. Но исследования, наоборот, показывают более низкий риск послеоперационной невропатии лучевого нерва при МИПО в сравнении с ORIF. В указанных исследованиях все пациенты, имеющие в раннем послеоперационном периоде симптомы поражения лучевого нерва, получили спонтанное восстановление его функции в течение года со дня вмешательства. Отмечается, как и при МИПО большеберцовой кости, повышенная интраоперационная лучевая нагрузка. В этих

метаанализах авторы отдают предпочтение МИПО, несмотря на отсутствие четкой информации о других осложнениях, кроме несращения, таких как инфекция, нарушение функции плечевого сустава, а также отсутствие оценки частоты ревизий и времени оперативного вмешательства [27, 28].

K. Keshav и соавт. провели анализ пяти рандомизированных клинических исследований и шести нерандомизированных сравнительных исследований, в которые вошли суммарно 582 случая лечения пациентов с переломами плечевых костей (МИПО – 290, ОРИФ – 292) [29]. Выявлены одинаковые функциональные результаты, но при МИПО интраоперационная кровопотеря и время операции были меньше. В других двух рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучались 98 пациентов, также выявлен более низкий риск несращения в группе МИПО, но ятрогенное повреждение лучевого нерва было одинаковым в обеих группах [30, 31].

Отдельные статьи посвящены сравнению МИПО и интрамедуллярному остеосинтезу. Так, в двух рандомизированных клинических исследованиях (суммарно 87 пациентов) и пяти обзорных статьях (суммарно 595 пациентов) МИПО имеет меньший риск несращения и частоту ревизий, а также лучшую функцию плечевого и локтевого суставов [32].

■ АКСИАЛЬНАЯ ДИНАМИЗАЦИЯ И МЕЖОТЛОМКОВАЯ ПОДВИЖНОСТЬ

Сегодня эволюции подвергаются не только техники остеосинтеза, но и сами металлофиксаторы. Век назад были введены так называемые «обычные» пластины, верой и правдой служившие цели обеспечения стабильности перелома. Эти системы в историческом аспекте называют первым поколением пластин (Generation 1 – G1) [20]. В целях решения вопроса о фиксации остеопорозных костей, хирургия которых имеет свои особенности, введены пластины с угловой стабильностью (locking compression plate), с моноаксиальной или полиаксиальной технологией блокирования винтов, являющиеся вторым поколением (G2) [33].

Хирург в ходе операции может реализовать различные задачи имеющимися на данный момент металлофиксаторами. Например, выполнить межотломковую компрессию на пластине или использовать последнюю как защитную для компрессионного винта от гнущих, вырывающих, ротационных усилий. Имеются способы сделать пластину опорной, когда необходимо минимизировать осевую нагрузку. Возможно применить принцип стягивания или создать мостовидную фиксацию при лечении больных с многооскольчатыми или раздробленными переломами [34]. Применяя вышеуказанные техники, можно добиться консолидации перелома через образование костной мозоли (вторичное сращение), обеспеченной относительной стабильностью, или без образования костной мозоли (первичное сращение), обеспеченной абсолютной стабильностью [35–37].

Однако сейчас становится понятно: высокая жесткость, которую создает конструкция блокируемых пластин, ограничивает межфрагментарную микроподвижность и, следовательно, образование костной мозоли, даже если выполнены все требования и условия для костного остеосинтеза [38]. В концепции биологического остеосинтеза при переломах диафизов длинных трубчатых костей камнем преткновения являются аксиальная динамизация, межотломковая подвижность. Исследования доказывают, что контролируемая аксиальная динамизация может улучшить вторичную консолидацию перелома через формирование костной мозоли [39]. Так, 1 мм аксиальной динамизации способствует ускорению сращения перелома в два раза по сравнению с абсолютно ригидной конструкцией [40]. На сегодняшний день проводится большое количество исследований биомеханики аксиальной динамизации, снижения жесткости конструкции остеосинтеза пластинами, ведется поиск способов достижения вышеуказанных условий. Итак, самым простым способом является увеличение рабочей длины пластины (расстояния между винтами, граничащими с линией излома). Это увеличит распределение напряжения на пластине, уменьшит вероятность миграции винтов [41–43].

Работа М. Heyland ясно показывает, что рабочая длина пластины при остеосинтезе нижней трети бедренной кости пластиной с угловой стабильностью (LCP) является важным фактором, влияющим на межфрагментарную подвижность [44]. Остальные факторы, такие как тип винтов, имеют вспомогательное значение. Автор выполнил исследование межфрагментарной подвижности путем нагрузки синтетических моделей бедренных костей с выполненным на них остеосинтезом. Согласно его данным, наибольшее снижение напряжения конструкции появляется при рабочей длине пластины (РДП) от 42 до 62 мм (при простом переломе). При этом использование 4 винтов вместо 3 на каждой стороне пластины ведет к увеличению напряжения пластины только на 4,1%. Использование же более 4 винтов тоже заметно не увеличивает напряжение. Это в целом поддерживает мнения других исследователей о необходимости использования не менее 3 винтов с каждой стороны пластины, при котором не увеличивается напряжение пластины.

К сожалению, некоторые исследования говорят о том, что если длина пластины подобрана неправильно (например, оказалась длиннее необходимого), то это ведет к увеличению срезающего движения (shear motion), и, следовательно, сращение замедляется [45]. Хотя М. Heyland и установил примерные длины пластин для остеосинтеза нижней трети бедра, не увеличивающие значительно срезающие усилия, необходимо выяснить оптимальные длины пластин для каждого типа и локализации переломов. В связи с этим на данный момент удлинение пластины для увеличения межфрагментарной подвижности является недостаточным и небезопасным и требует дальнейших исследований.

Е.К. Rodriguez в отличие от М. Heyland, изучая факторы, которые могут влиять на межфрагментарную подвижность и напряжение конструкции при остеосинтезе пластинами, не определяет длину пластины как один из этих факторов [46]. В исследовании принял участие 271 пациент с надмыщелковым переломом бедра. Всем пациентам был выполнен остеосинтез LCP. Различия в конструкциях выражались в длине пластин, близости винтов к месту перелома, общей жесткости винтов (total screw density – TSD), жесткости проксимальных винтов (proximal screw density – PSD), наличии позиционных винтов, а также в шкале жесткости. Получена частота несращения переломов 13,3%. Не выявлена зависимость от длины пластин, близости винтов к месту перелома, количества винтов, общей жесткости винтов. Имела место корреляция между материалом пластины и результатом: при стальных пластинах – 41% несращений, при титановых – 10%. Сделать однозначный вывод по этим данным нельзя, потому что использовались LISS (less invasive stabilization system) титановые пластины и надмыщелковые стальные пластины.

По похожей модели построил исследование W.H. Harvin, включив в него 96 пациентов с переломом нижней трети бедра [47]. По завершении работы автор установил следующее: при использовании конструкций, где все проксимальные винты блокируются в пластине, в 2,9 раза повышается частота несращения в сравнении с гибридным типом фиксации. Другие факторы – увеличение рабочей длины пластины, уменьшение количества проксимальных винтов, жесткость винтов – на результат заживления перелома не влияли.

S. McLachlin и соавт. выполнили биомеханическое исследование на 12 синтетических бедренных костях с переломами в нижней трети [48].

Использовалась пластина на 16 отверстий, применялись следующие типы фиксации проксимального отломка к пластине: 1) 4 обычных винта; 2) 4 винта с угловой стабильностью; 3) гибридная фиксация с двумя обычными и двумя с угловой стабильностью винтами. Каждый тип использовался с пластиной длиной 90 и 160 мм. Далее кости прошли тест с нагрузкой в 500Н на головку бедра. Напряжение пластины непосредственно над линией излома меньше всего было при использовании неблокируемых винтов, а также более длинных пластин. Во всех конструкциях максимальным было напряжение в первых двух винтах непосредственно выше зоны перелома, но использование кортикальных винтов вместо блокируемых позволило распределить напряжение в проксимальных винтах на 40–90%. В области остальных винтов напряжение уменьшалось и было одинаковым во всех конструкциях, вне зависимости от типа винтов.

Опираясь на эти результаты, возможно, с точки зрения биомеханики, обосновать использование более длинных пластин, увеличение рабочей длины пластины. Винты, расположенные дальше от места перелома, испытывают меньшее напряжение. Но общая жесткость конструкции при этом не меняется. К

тому же остается открытым вопрос об уменьшении срезающих усилий с удлинением пластины. Противоречивость результатов разных исследований, неоднозначные результаты могут говорить о том, что G2 поколения металлофиксаторов не способно решить все современные проблемы накостного остеосинтеза.

■ ВИНТЫ С БЛОКИРОВАНИЕМ ДИСТАЛЬНОГО КОРТИКАЛА (FAR CORTICAL LOCKING SCREW)

Вышеупомянутая тема повышенного межфрагментарного напряжения в ближнем к пластине кортикале (cis-cortex) и, наоборот, уменьшенном напряжении в противоположном (trans-cortex) при использовании накостных пластин во многих работах считается причиной замедленного образования костной мозоли, даже несращения кортикала непосредственно под пластиной [49, 50]. Эта биомеханическая особенность подтолкнула появление концепции блокирования дистального кортикала (Far Cortical Locking – FCL) [51]. Согласно этой концепции, разработаны винты, которые имеют расширенный конец с кортикальной резьбой и более узкую шейку без резьбы под шляпкой винта (motion control collar) с нарезкой для блокирования. Эти винты блокируются только в пластине и дальнем от пластины кортикале диафиза. Такая фиксация дает небольшую подвижность под пластиной, обеспечивая «контролируемую динамизацию».

Впервые концепция FCL предложена в 2005 году на встрече Ортопедического исследовательского общества (Orthopaedic Research Society, Rosemont, USA). Необходимость появления FCL конструкций винтов продиктовано следующей проблемой: пластины с угловой стабильностью, с одной стороны, должны обеспечивать ригидную конструкцию, но, с другой стороны, под пластиной должно происходить вторичное сращение перелома за счет образования костной мозоли, которая, в свою очередь, требует некоторой межфрагментарной подвижности [52]. В теории биомеханические преимущества FCL обеспечивают сращение перелома за счет подвижной фиксации, распределения нагрузки между кортикалами [38, 53].

В литературе первое исследование биомеханики FCL-винтов описали в 2011 году M. Bottlang и F. Feist [54]. Используя вычислительное моделирование с конечно-элементным анализом, авторы выделили ключевые особенности конструкций с FCL. Во-первых, гибкая фиксация – жесткость остеосинтеза пластинами с угловой стабильностью снижается на 88%. Во-вторых, распределение нагрузки – она равномерно распределяется между всеми винтами и снижается на конце винта, в отличие от обычных винтов с угловой стабильностью. В-третьих, достигается параллельная межфрагментарная подвижность за счет S-образного изгиба FCL-винтов (подобно консольной балке). Те же авторы провели и первые экспериментальные исследования [55]. Ими сделаны 12 остеотомий большеберцовых костей овец с формированием 3 мм диастаза между отломками. Половине испытуемых выполнен остеосинтез FCL-конструкциями, другой

половине – конструкциями обычных пластин с угловой стабильностью (LCP). Далее, через 2,5 месяца, были проведены компьютерная томография, изучение биомеханики конечности при ротационных воздействиях, гистологические исследования. В результате в группе FCL объем костной мозоли был на 36% больше, плотность костной ткани на 44% выше, кость выдерживала ротационные усилия на 156% больше, чем у группы LCP. При этом мозоль в последней группе отличалась неравномерностью, минерализация костной ткани в кортикале со стороны пластины на 49% меньше, чем в дальнем.

Первые клинические результаты получены D. Fitzpatrick и M. Bottlang [50]. Авторы отобрали 32 пациента, которым выполнен остеосинтез 33 переломов дистального отдела бедра (типы 33A, 33C по классификации Orthopaedic Trauma Association) пластиной с угловой стабильностью на FCL-винтах. Рентгенография выполнялась через 6 недель после операции, год и 2 года, компьютерная томография через 3 месяца. По результатам ни один из 125 FCL-винтов не был сломан, не мигрировал. Один случай осложнился варусной деформацией бедренной кости (5,8 градуса). Выполнялось два реостеосинтеза: по поводу ротационного смещения на пятые сутки, по поводу несращения на шестой неделе. Общая продолжительность сращения переломов составила $15,6 \pm 6,2$ недели. По итогам своей работы авторы сделали вывод, что малое количество осложнений говорит о безопасности и эффективности использования конструкций FCL в клинической практике.

C. Rice и T. Christensen сравнили время сращения и возможные осложнения при остеосинтезе FCL-конструкциями и обычном остеосинтезе пластинами при переломах голени [56]. В исследование включены 22 пациента с переломами большеберцовой кости (по классификации Orthopaedic Trauma Association 41ABC, 42C, 43C). 12 переломов синтезировано с FCL-винтами и пластинами, 10 переломов – проведен стандартный остеосинтез пластинами (с угловой или без угловой стабильности). Успешное сращение перелома фиксировано у 92% в группе с FCL-фиксацией и 100% в группе со стандартной фиксацией пластиной. Частота осложнений была одинакова в группах.

По данным авторов, результаты исследований показывают, что имплантаты FCL как минимум не уступают традиционным методам накостного остеосинтеза. Учитывая, что многие переломы, синтезированные FCL-технологией, были более сложными по классификации Orthopaedic Trauma Association, одинаковые скорости сращения в группах говорят о лучшем эффекте технологии FCL, но этот эффект требует дальнейшего изучения.

В литературе встречаются статьи, авторы которых скептически относятся к результатам лечения FCL-конструкциями. Y. Plumarom и соавт. по модели исследования, идентичной с вышеупомянутыми работами, выполнили оценку результатов лечения 69 пациентов с 70 переломами дистальной трети бедренной кости [57]. В работе применялась модифицированная шкала

оценки радиографических признаков сращения большеберцовой кости (the radiographic union scale in tibial (RUST) fractures). На основании полученных данных не выявлено статистически выраженных различий по срокам сращения переломов и по частоте осложнений между группами. Частота сращения была 90,5% и 82,1% соответственно для FCL и LCP групп. В связи с полученными результатами исследователи ставят под сомнение клиническую пользу FCL.

За последнее время появляются работы с неудовлетворительными результатами использования FCL принципов. N. Habet и соавт. [58] выполнили исследование биомеханики симулированных переломов синтетических моделей бедренной кости при применении четырех различных способов мостовидной фиксации диафиза (бикортикальное блокирование пластинами с угловой стабильностью, бикортикальное блокирование пластинами без угловой стабильности, блокирование только ближнего к пластине кортикала и FCL). На каждую модель прикладывалась осевая нагрузка 1200Н, вектор силы направлялся от головки бедренной кости к внутреннему мыщелку бедренной кости, трехмерная трекинг-система использовалась для мониторинга движений проксимального и дистального фрагментов перелома. Осевое и срезающее смещения оценивались на пяти различных точках мостовидной фиксации для каждого способа. В результате FCL-конструкции продемонстрировали большее срезающее смещение (shear movement = 4,57 мм), чем бикортикальное блокирование пластинами с угловой стабильностью (2,94 мм) и бикортикальное блокирование пластинами без угловой стабильности (3,41 мм).

Таким образом, мостовидная фиксация ведет к повышению срезающего смещения с изначально более гибкой фиксацией диафизарной зоны FCL. По мнению авторов, такое смещение может резко увеличить частоту несращения при мостовидной фиксации FCL, поэтому, как минимум, этой технологии пока еще нужна более обширная научная база и дальнейшие клинические исследования.

■ АКТИВНО БЛОКИРУЕМЫЕ ПЛАСТИНЫ (ACTIVE LOCKING PLATES)

Кроме Far Cortical Locking, принятие в научной литературе принципа «контролируемой аксиальной динамизации» при остеосинтезе пластинами привело к появлению альтернативной технологии – «активно блокируемые пластины» (Active Locking Plates) [44]. В активно блокируемых пластинах используют винты с угловой стабильностью, блокируемые в отверстиях. Однако каждое отверстие расположено не в самой пластине, а в прямоугольных рамках, которые встроены в пластину и соединены с ней подвижными шарнирами. Это дает небольшую подвижность винту относительно пластины.

Первые экспериментальные работы выполнены в 2016 году на овцах [59]. 12 подопытным животным выполнена остеотомия большеберцовой кости с формированием дефекта кости размером 3 мм. Контрольной группе животных выполнен остеосинтез

LCP-пластинами, группе сравнения – пластинами, блокируемые отверстия которых были фиксированы в скользящих элементах, обеспечивающих межфрагментарную подвижность до 1,5 мм. Через 9 недель были выполнены компьютерная томография, изучение биомеханики конечности при ротационных воздействиях, гистологические исследования. У всех животных группы сравнения развилась циркулярная костная мозоль, в то время как в контрольной группе – только у 1 из 6. Торсионные нагрузки на конечность после удаления пластины показали, что овцы группы сравнения восстановили 81% силы конечности в сравнении с показателями до операции, контрольная группа восстановила только 17%. Тесты с нагрузкой показали, что начальная аксиальная жесткость ALP-конструкций на 89,3% меньше в сравнении с LCP-конструкциями. Наличие скользящих элементов обеспечило подвижность $1,2 \pm 0,3$ в медиальном кортикале и $1,0 \pm 0,3$ в латеральном. Подводя итоги в своей работе, авторы утверждают: обеспечивая симметричную аксиальную динамизацию, ALP ускоряют процесс образования костной мозоли, делают ее более равномерной по окружности кости, в сравнении с LCP-конструкциями.

Некоторые исследователи не согласны с интерпретацией достигнутых результатов. По мнению E.J. Mitchell, в представленном исследовании сформированный 3 мм костный дефект, фиксированный LCP-пластиной и винтами, не сможет достоверно воспроизвести все сложности и особенности многооскольчатых переломов и мостовидной фиксации [60]. А попытка лечения простого перелома с использованием LCP-пластины при наличии 3 мм диастаза, как в этом исследовании, с очень высокой вероятностью приведет к несращению, то есть к провальному результату контрольной группы. Хотя успех исследования и оправдывается межфрагментарной подвижностью, пока не ясно, какой объем движений и нагрузку следует давать на конечность при использовании ALP-пластин для динамизации.

S.M. Madey в 2017 году выполнил первое клиническое применение ALP-технологии [61]. 11 пациентам с переломами диафиза плечевой кости (АО/ОТА типы 12 A-C) выполнен остеосинтез ALP. Контрольные рентгенографии выполнялись на 3, 6, 12, 24 неделях. В результате все пластины выдержали период в 6 месяцев без признаков миграции, повреждений. У 10 пациентов консолидация наступила на $10,9 \pm 5,2$ недели. Имелся случай реостеосинтеза на 37 неделе из-за несращения. По шкале DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand) получены улучшения с 31 ± 22 баллов через 6 недель до 13 ± 15 баллов через 24 недель.

Таким образом, динамическая фиксация переломов плечевой кости с помощью ALP обеспечивает надежную и эффективную фиксацию. Более того, более быстрое образование костной мозоли и отличные функциональные результаты указывают на то, что такая фиксация имеет преимущества перед LCP-конструкциями.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота переломов длинных трубчатых костей и неудовлетворенность результатами накостного остеосинтеза в настоящее время стимулируют как исследование и улучшение техник операций, так и усовершенствование металлофиксаторов. Появилась новая доминанта исследований, так как была доказана значимость межотломковой микроподвижности, аксиальной динамизации. Это дало толчок к пересмотру некоторых принципов накостного остеосинтеза. Активно исследуются рабочая длина пластин, позиция винтов на пластине, материалы, из которых сделаны фиксаторы. В целом все результаты отличаются у разных авторов, а в отдельных случаях они и вовсе противоречивы. Параллельно с попытками изучить уже

имеющиеся конструкции исследователи вводят новые изобретения. Очень интересными, например, являются инновационные технологии Active Plating и Far Cortical Locking. Одни с нетерпением ждут результатов, которые принесут эти многообещающие новшества, считая их третьим поколением металлофиксаторов накостного остеосинтеза, другие относятся к ним скептически.

Последующие годы будут очень важны, поскольку данные технологии, возможно, более широко войдут в клинику. Однако сейчас можно лишь констатировать, что для продолжения дискуссии необходимы дальнейшие исследования. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bergdahl C, Ekholm C, Wennergren D, et al. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: data from the Swedish Fracture Register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:159. doi: 10.1186/s12891-016-1009-8
- Mseddi MB, Manicom O, Filippini P, et al. Intramedullary pinning of diaphyseal fractures of both forearm bones in adults: 46 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2008;94(2):160-7. doi: 10.1016/j.rco.2007.11.006
- Meglic U, Szakacs N, Menozzi M, et al. Role of the interosseous membrane in post-traumatic forearm instability: instructional review. *Int Orthop*. 2021;45(10):2619-2633. doi: 10.1007/s00264-021-05149-4
- Mao Z, Wang G, Zhang L, Zhang L, et al. Intramedullary nailing versus plating for distal tibia fractures without articular involvement: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2015;10:95. doi: 10.1186/s13018-015-0217-5
- Kwok CS, Crossman PT, Loizou CL. Plate versus nail for distal tibial fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2014;28(9):542-8. doi: 10.1097/BOT.0000000000000068
- Anneberg M, Brink O. Malalignment in plate osteosynthesis. *Injury*. 2018;49(1):66-71. doi: 10.1016/S0020-1383(18)30307-3
- Taki H, et al. Closed fractures of the tibial shaft in adults. *Orthopaedics and Trauma*. 2017;31(2):116-124. doi: 10.1016/j.mporth.2016.09.012
- Larsen P, et al. Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures. *Injury*. 2015;46(4):746-750. doi: 10.1016/j.injury.2014.12.027
- Yang L, Sun Y, Li G. Comparison of suprapatellar and infrapatellar intramedullary nailing for tibial shaft fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):146. doi: 10.1186/s13018-018-0846-6
- El-Menyar A, Muneer M, Samson D, et al. Early versus late intramedullary nailing for traumatic femur fracture management: meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):160. doi: 10.1186/s13018-018-0856-4
- Ghouri SI, Asim M, Mustafa F, et al. Patterns, Management, and Outcome of Traumatic Femur Fracture: Exploring the Experience of the Only Level 1 Trauma Center in Qatar. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5916. doi: 10.3390/ijerph18115916
- Levack AE, Klinger C, Gadinsky NE, et al. Endosteal Vasculature Dominates Along the Tibial Cortical Diaphysis: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Analysis. *J Orthop Trauma*. 2020;34(12):662-668. doi: 10.1097/BOT.0000000000001853
- Lai TC, Fleming JJ. Minimally Invasive Plate Osteosynthesis for Distal Tibia Fractures. *Clin Podiatr Med Surg*. 2018;35(2):223-232. doi: 10.1016/j.cpm.2017.12.005
- Bondarenko AV, Guseynov RG, Plotnikov IA. Osteosynthesis of shin fractures at the second stage of damage control in polytrauma. *Polytrauma*. 2021;3:28-36. (In Russ.). [Бондаренко А.В., Гусейнов Р.Г., Плотников И.А. Остеосинтез переломов голени на втором этапе damage control (контроля повреждений) при политравме. *Политравма*. 2021;3:28-36]. doi: 10.24412/1819-1495-2021-3-28-36
- Semenisty AA, Litvina EA, Mironov AN. Classification of proximal tibial fractures and algorithm of intramedullary nailing: efficacy evaluation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(4):42-52. (In Russ.). [Семенистый А.А., Литвина Е.А., Миронов А.Н. Классификация и алгоритм лечения переломов проксимального отдела большеберцовой кости методом интрамедуллярного остеосинтеза. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):42-52]. doi: 10.21823/2311-2905-1699
- Belokrylov NM, Belokrylov AN, Antonov DV, Schepalov AV. Stage treatment of patient with gunshot shin wound possessing bone and soft tissue defects in conditions of osteomyelitis. *Perm Medical Journal*. 2019;36(6):95-101. (In Russ.). [Белокрылов Н.М., Белокрылов А.Н., Антонов Д.В., Щепалов А.В. Этапное лечение больного с огнестрельным ранением голени из ружья с дефектом кости и мягких тканей в условиях остеомиелита. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(6):95-101]. doi: 10.17816/pmj36695%101
- Panov AA, Kopysova VA, Kaplun VA, et al. Osteosynthesis results for comminuted fractures of long tubular bones. *Genij Ortop*. 2015;4:10-16. (In Russ.). [Панов А.А., Копысова В.А., Каплун В.А., и др. Результаты остеосинтеза оскольчатых переломов длинных трубчатых костей. *Гений ортопедии*. 2015;4:10-16]. doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-10-16
- Polat A, Kose O, Canbora K, et al. Intramedullary nailing versus minimally invasive plate osteosynthesis for distal extra-articular tibial fractures: a prospective randomized clinical trial. *J Orthop Sci*. 2015;20(4):695-701. doi: 10.1007/s00776-015-0713-9
- Zou J, Zhang W, Zhang CQ. Comparison of minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis with open reduction and internal fixation for treatment of extra-articular distal tibia fractures. *Injury*. 2013;44(8):1102-6. doi: 10.1016/j.injury.2013.02.006
- Kim JW, Kim HU, Oh CW, et al. A Prospective Randomized Study on Operative Treatment for Simple Distal Tibial Fractures-Minimally Invasive Plate Osteosynthesis Versus Minimal Open Reduction and Internal Fixation. *J Orthop Trauma*. 2018;32(1):19-24. doi: 10.1097/BOT.0000000000001007
- Ahmed A Khalilifal TAA-D, Tammam H, ElSayed Said, Refae H. Conventional Open Reduction and Internal Fixation (ORIF) Compared to Minimally Invasive Plate Osteosynthesis (MIPO) for Treatment of Extra-Articular Distal Tibia Fractures – A Prospective Randomized Trial. *Ortho & Rheum Open Access J*. 2019;13(4). doi: 10.19080/OROAJ.2019.13.555867
- Li A, Wei Z, Ding H, Tang H, et al. Minimally invasive percutaneous plates versus conventional fixation techniques for distal tibial fractures: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;38:52-60. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.12.028
- Bleeker NJ, van Veelen NM, van de Wall BJM, et al. MIPO vs. intramedullary nailing for extra-articular distal tibia fractures and the efficacy of intra-operative alignment control: a retrospective cohort of 135 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(5):3683-3691. doi: 10.1007/s00068-021-01836-4
- Beytemür O, Barış A, Albay C, et al. Comparison of intramedullary nailing and minimal invasive plate osteosynthesis in the treatment of simple intra-articular fractures of the distal tibia (AO-OTA type 43 C1-C2). *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017;51(1):12-16. doi: 10.1016/j.aott.2016.07.010
- Lill M, Attal R, Rudisch A, Wick MC, Blauth M, Lutz M. Does MIPO of fractures of the distal femur result in more rotational malalignment than ORIF? A retrospective study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(6):733-740. doi: 10.1007/s00068-015-0595-8
- Kim JW, Oh CW, Byun YS, et al. A prospective randomized study of operative treatment for noncomminuted humeral shaft fractures: conventional open plating versus minimal invasive plate osteosynthesis. *J Orthop Trauma*. 2015;29(4):189-94. doi: 10.1097/BOT.0000000000000232
- Qiu H, Wei Z, Liu Y, et al. A Bayesian network meta-analysis of three different surgical procedures for the treatment of humeral shaft fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(51):e5464. doi: 10.1097/MD.00000000000005464

28. Zhao Y, Wang J, Yao W, et al. Interventions for humeral shaft fractures: mixed treatment comparisons of clinical trials. *Osteoporos Int*. 2017;28(11):3229-3237. doi: 10.1007/s00198-017-4174-1
29. Keshav K, Baghel A, Kumar V, et al. Is Minimally Invasive Plating Osteosynthesis Better Than Conventional Open Plating for Humeral Shaft Fractures? A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Indian J Orthop*. 2021;55(2):283-303. doi: 10.1007/s43465-021-00413-6
30. Beeres FJ, Diwersi N, Houwert MR, et al. ORIF versus MIPO for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Injury*. 2021;52(4):653-663. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.016
31. García-Virto V, Santiago-Maniega S, Llorente-Peris A, et al. MIPO helical pre-contoured plates in diaphyseal humeral fractures with proximal extension. Surgical technique and results. *Injury*. 2021;52(4):125-130. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.049
32. van de Wall BJM, Baumgärtner R, Houwert RM, et al. MIPO versus nailing for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomised clinical trials and observational studies. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(1):47-59. doi: 10.1007/s00068-020-01585-w
33. Bel JC. Pitfalls and limits of locking plates. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(1S):103-109. doi: 10.1016/j.otsr.2018.04.031
34. Thomas PR, Richard EB, Christopher GM. *AO Principles of Fracture Management*. 2013; II. Germany, Berlin, 2013.
35. Dolganova TI, Shchurov VA, Dolganov DV, et al. Rheological characteristics of tibial regenerated bone. *Genij Ortop*. 2016;2:64-69. (In Russ.). [Долганова Т.И., Шууров В.А., Долганов Д.В., и др. Реологические свойства distractionного регенерата большеберцовой кости. *Гений ортопедии*. 2016;2:64-69]. doi: 10.18019/1028-4427-2016-2-64-69
36. Diachkova GV, Stepanov RV, Diachkov KA, et al. Dynamics of tibial cortical bone density in patients with closed lower leg fractures at treatment stages. *Genij Ortop*. 2018;24(2):147-152. (In Russ.). [Дьячкова Г.В., Степанов Р.В., Дьячков К.А., и др. Динамика плотности корковой пластинки большеберцовой кости у больных с закрытым переломом костей голени на различных этапах лечения. *Гений ортопедии*. 2018;24(2):147-152]. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-2-147-152
37. D'iachkov KA, Korabel'nikov MA, D'iachkova GV, et al. MRI-semiotics of the distraction regenerated bone. *Med. Vizualizatsiya*. 2011;5:99-103. (In Russ.). [Дьячков К.А., Коробельников М.А., Дьячкова Г.В., и др. МРТ-семiotика distractionного регенерата. *Мед. визуализация*. 2011;5:99-103]. doi: 10.18019/1028-4427-2016-2-64-69
38. Giannoudis PV, Giannoudis VP. Far cortical locking and active plating concepts: New revolutions of fracture fixation in the waiting? *Injury*. 2017;48(12):2615-2618. doi: 10.1016/j.injury.2017.11.030
39. Bottlang M, Fitzpatrick DC, Sheerin D, et al. Dynamic fixation of distal femur fractures using far cortical locking screws: a prospective observational study. *J Orthop Trauma*. 2014;28(4):181-8. doi: 10.1097/01.bot.0000438368.44077.04
40. Tsai S, Fitzpatrick DC, Madey SM, Bottlang M. Dynamic locking plates provide symmetric axial dynamization to stimulate fracture healing. *J Orthop Res*. 2015;33(8):1218-25. doi: 10.1002/jor.22881
41. Ricci WM, Streubel PN, Morshed S, et al. Risk factors for failure of locked plate fixation of distal femur fractures: an analysis of 335 cases. *J Orthop Trauma*. 2014;28(2):83-9. doi: 10.1097/BOT.0b013e31829e6dd0
42. Ignat'ev YuT, Nikitenko SA, Rozhkov KYu, et al. Dual-energy computed tomography in controlling reparative regeneration of leg tubular bone fractures. *Luchevaia Diagnostika i Terapiia*. 2016;1:64-68. (In Russ.). [Игнат'ев Ю.Т., Никитенко С.А., Рожков К.Ю., и др. Двухэнергетическая компьютерная томография в контроле репаративной регенерации переломов трубчатых костей голени. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016;1:64-68]. doi: 10.22328/2079-5343-2016-1-64-68
43. Lebedev VF, Dmitrieva LA, Shurygina IA, Khaziev PN. A minimally invasive method for the treatment of posttraumatic disorders of the bone union of the tibia. *Acta biomecnica scientifica*. 2020;5(5):107-111. (In Russ.). [Лебедев В.Ф., Дмитриева Л.А., Шурыгина И.А., Хазиев П.Н. Малоинвазивный метод лечения посттравматических нарушений костного сращения большеберцовой кости. *Acta biomecnica scientifica*. 2020;5(5):107-111]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.14
44. Heyland M, Duda GN, Haas NP, et al. Semi-rigid screws provide an auxiliary option to plate working length to control interfragmentary movement in locking plate fixation at the distal femur. *Injury*. 2015;46(4):24-32. doi: 10.1016/S0020-1383(15)30015-2
45. Elkins J, Marsh JL, Lujan T, et al. Motion Predicts Clinical Callus Formation: Construct-Specific Finite Element Analysis of Supracondylar Femoral Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(4):276-84. doi: 10.2106/JBJS.O.00684
46. Rodriguez EK, Zurakowski D, Herder L, et al. Mechanical construct characteristics predisposing to nonunion after locked lateral plating of the distal femur fractures. *J Orthop Trauma*. 2016;30(8):403-408. doi: 10.1097/BOT.0000000000000593
47. Harvin WH, Oladeji LO, Della Rocca GJ, et al. Working length and proximal screw constructs in plate osteosynthesis of distal femur fractures. *Injury*. 2017;48(11):2597-2601. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.064
48. McLachlin S, Kreder H, Ng M, et al. Proximal Screw Configuration Alters Peak Plate Strain Without Changing Construct Stiffness in Comminuted Supracondylar Femur Fractures. *J Orthop Trauma*. 2017;31(12):e418-e424. doi: 10.1097/BOT.0000000000000956
49. Röderer G, Gebhard F, Duerselen L, et al. Delayed bone healing following high tibial osteotomy related to increased implant stiffness in locked plating. *Injury*. 2014;45(10):1648-52. doi: 10.1016/j.injury.2014.04.018
50. Ries Z, Hansen K, Bottlang M, Madey S, Fitzpatrick D, Marsh JL. Healing results of periprosthetic distal femur fractures treated with far cortical locking technology: a preliminary retrospective study. *Iowa Orthop J*. 2013;33:7-11. PMID: 24027454; PMCID: PMC3748895
51. Li H, Yin Q, Gu S, et al. Research progress in treatment of fractures by far cortical locking technique. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2016;30(1):110-4. PMID: 27062857
52. Wynkoop A, Ndubaku O, Charpentier PM, et al. Optimizing Hybrid Plate Fixation with a Locked, Oblique End Screw in Osteoporotic Fractures. *Iowa Orthop J*. 2017;37:11-17. PMID: 28852328
53. Adams JD Jr, Tanner SL, Jeray KJ. Far cortical locking screws in distal femur fractures. *Orthopedics*. 2015;38(3):e153-6. doi: 10.3928/01477447-20150305-50
54. Bottlang M, Feist F. Biomechanics of far cortical locking. *J Orthop Trauma*. 2011;25(1):S21-8. doi: 10.1097/BOT.0b013e318207885b
55. Hast MW, Chin M, Schmidt EC, et al. Mechanical Effects of Bone Substitute and Far-Cortical Locking Techniques in 2-Part Proximal Humerus Fracture Reconstruction: A Cadaveric Study. *J Orthop Trauma*. 2020;34(4):199-205. doi: 10.1097/BOT.0000000000001668
56. Rice C, Christensen T, Bottlang M, et al. Treating Tibia Fractures With Far Cortical Locking Implants. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(3):E143-7.
57. Plumarom Y, Wilkinson BG, Marsh JL, et al. Radiographic Healing of Far Cortical Locking Constructs in Distal Femur Fractures: A Comparative Study With Standard Locking Plates. *J Orthop Trauma*. 2019;33(6):277-283. doi: 10.1097/BOT.0000000000001464
58. Habet N, Elkins J, Peindl R, et al. Far Cortical Locking Fixation of Distal Femur Fractures is Dominated by Shear at Clinically Relevant Bridge Spans. *J Orthop Trauma*. 2019;33(2):92-96. doi: 10.1097/BOT.0000000000001341
59. Bottlang M, Tsai S, Bliven EK, et al. Dynamic Stabilization with Active Locking Plates Delivers Faster, Stronger, and More Symmetric Fracture-Healing. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(6):466-74. doi: 10.2106/JBJS.O.00705
60. Mitchell EJ. The Challenge of Plate-Bone Construct Stiffness: A Swinging Pendulum: Commentary on an article by Michael Bottlang, et al.: "Dynamic Stabilization with Active Locking Plates Delivers Faster, Stronger, and More Symmetric Fracture-Healing". *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(6):e24. doi: 10.2106/JBJS.15.01337
61. Henschel J, Tsai S, Fitzpatrick DC, Madey SM, et al. Comparison of 4 Methods for Dynamization of Locking Plates: Differences in the Amount and Type of Fracture Motion. *J Orthop Trauma*. 2017;31(10):531-537. doi: 10.1097/BOT.0000000000000879