

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
30
Vol.

№ 1, 2023



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.
ВОССОЗДАН В 1993 г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 30, № 1, 2023

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 30, #1, 2023

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общественности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

В каждый выпуск журнала включаются статьи на английском языке для расширения международной читательской и авторской базы.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием вни-

мания на региональных особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России. Для стимуляции академической конкуренции фокус редакционной политики акцентирован на международное и национальное сотрудничество.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

ЗАВЕДУЮЩИЙ РЕДАКЦИЕЙ

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Чередник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора, директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного учрежде-

ния дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государствен-

ный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Перуджа, Италия);

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао» (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, директор клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик Международной академии наук Высшей школы, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заве-

дующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Червеняк Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щетле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия).

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефирова Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия);

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета Российского фонда фундаментальных исследований, эксперт Российской академии наук, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия);

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, заве-

дующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиоло-

гии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Краснодар, Россия).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», руководитель Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.02.2023

AIMS AND OBJECTIVES

The mission of the *Kuban Scientific Medical Bulletin* is to promote the development of fundamental, scientific and practical medical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries. The journal is also aimed at the consolidation of the scientific community and the integration of modern innovative developments, as well as the dissemination of knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes making a significant contribution of regional medical publications to the Russian and international space of scientific information as well as providing of scientific communication, the development of a wide range of authors and a mass readership.

Each issue of the journal includes articles in English to expand the international reader and author base.

The publication policy of the journal is aimed at a wide range of medical issues with a focus on regional features of the etiology, course, diagnosis and treatment of diseases, as well as the specifics of health care organization in the South of Russia. In order to stimulate academic competition, the editorial policy focuses on international and national cooperation.

The journal is focused on providing scientific, practical, informational, analytical and methodological assistance in the professional activities of specialists aimed at developing advanced medical technologies and revealing the latest achievements of medical science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical studies, scientific reviews reflecting the results of research in various fields of medicine, materials describing clinical cases, biographical and historical medical information.

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia).

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia).

MANAGING EDITOR

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia).

EDITORIAL BOARD

CLINICAL MEDICINE

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology of the Federal State Budgetary Institution “St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Institute of Cancer Gynecology and Breast Care “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Cosmetology of the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State

Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Northern State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Vladimir M. Dureshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor B. Zabolotskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Edu-

cation “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Managing Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre of Radiology” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Director of the “P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute” (Moscow, Russia);

Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry of the Federal State Budgetary Institution “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute of the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education of the State Research Centre “A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre” of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Surgery of the Division of Vascular Surgery of the Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of the V.A. Rakhmanov Clinic for Skin and Venereal Diseases, Head of the Department of Skin Diseases of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical Uni-

versity” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the International Academy of Sciences of the Higher School, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples' Friendship University of Russia” (Moscow, Russia);

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Outpatient Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — Prof., Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery of the Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany).

PREVENTIVE MEDICINE

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

“Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology of the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples' Friendship University of Russia” (Moscow, Russia).

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Human Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Kazan, Russia);

Anatoliy V. Kubyshevskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Member of the Regional Expert Council of the Russian Foundation for Basic Research, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University” (Simferopol, Russia);

Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory

of General Physiology of the Department of General Physiology of the Biological Faculty of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Medical University” (St. Petersburg, Russia);

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskii (Honorary Editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Human Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia).

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

“Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia).

CLINICAL MEDICINE

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Ekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhaty — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases of the Federal State Budgetary Institution

“V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Department of the Federal State Budgetary Institution “A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute” (subsidiary of the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre”) of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Scientific Clinical Centre of Resuscitation Science and Rehabilitation Science”, Head of the V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science (Moscow, Russia);

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science of the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational In-

stitution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery and Surgical Technology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia), Academic Secretary of the Federal State Budgetary Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery of the Federal State Budgetary Research Institution “B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery” (Moscow, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia).

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Oleg V. Zayratyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Professional Education “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defence of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia);

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia).

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 February 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- В.В.Волобуев, А.А.Сухинин, А.В.Арутюнов, Н.И.Быкова, М.И. Богрова.** Стоматологический статус студентов с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани: одномоментное клиническое поисковое исследование 15
- И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.С. Магай, В.П. Булгакова, О.И. Боровикова.** Разработка модели прогнозирования риска гнойно-воспалительных осложнений пуэрперия после операции кесарева сечения: ретроспективное когортное исследование 26
- М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова, И.Г. Цветкова, А.А. Родионов, А.В. Ларева.** Риски развития выраженного алиментарно-конституционального ожирения и метаболических нарушений: интервенционное сравнительное исследование 37
- М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Пospelova, Т.В.Маркова.** Особенности физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен при рождении: ретроспективное когортное исследование 49
- М.З.Хасанов, М.Г. Тухбатуллин, М.Н. Насруллаев.** Значение трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговой патологии предстательной железы: одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование 58
- С.В. Штаймец, Н.Г. Жукова, М.М. Катина, И.А. Жукова, А.Е. Агашева, Д.А. Новотный.** Интегративный анализ предикторов неблагоприятного течения болезни Паркинсона по данным экспертиз качества медицинской помощи: ретроспективное когортное исследование 69

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- И.Е. Берест, Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Е.В. Бургело, Р.А. Паринов, А.В. Корецкий.** Оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторных крыс: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование 78
- И.М. Быков, Г.А. Ермакова, К.А. Попов, И.Ю. Цымбалюк, М.И. Быков, Я.Е. Денисова, С.М. Тутаришева.** Сравнительная оценка влияния гепатопротекторов на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное экспериментальное исследование 88
- М.В. Осиков, Н.В. Кайгородцева, М.С. Бойко, Л.В. Астахова.** Клинико-морфологический анализ эффективности внутрибрюшинного применения озона при экспериментальном колите: доклиническое рандомизированное исследование 98

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Vladimir V. Volobuev, Andrey A. Sukhinin, Armenak V. Arutyunov, Natalya I. Bykova, Maria I. Bogrova.** Dental Health of Students with Phenotypic Signs of Connective Tissue Dysplasia: Cross-Sectional Clinical Study 15
- Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov, Anton S. Magay, Vera P. Bulgakova, Olga I. Borovikova.** Model for Predicting Risk of Postpartum Purulent-Inflammatory Complications after Cesarean Section: Cohort Retrospective Study 26
- Mariya B. Lysanikova, Nataliya A. Belyakova, Inna G. Tsvetkova, Andrey A. Rodionov, Alyona V. Lareva.** Risk of Developing Severe Alimentary-Constitutional Obesity and Metabolic Disorders: Interventional Comparative Study 37
- Maria V. Pavlichenko, Natalya V. Kosovtsova, Yana Yu. Pospelova, Tatyana V. Markova.** Physical Development of Preterm Monochorionic Diamniotic Twins at Birth: Retrospective Cohort Study 49
- Marat Z. Khasanov, Munir G. Tukhbatullin, Magomed N. Nasrullaev.** Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound for Differential Diagnosis of Focal Pathology of Prostate: Single-Center Retrospective Comparative Study 58

Stanislav V. Shtaimets, Natalia G. Zhukova, Maria M. Katina, Irina A. Zhukova, Anna E. Agasheva, Denis A. Novotnyy. Integrative Analysis of Predictors for Unfavorable Course of Parkinson Disease According to Medical Care Assessment: Cohort Retrospective Study	69
MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	
Iryna Ye. Berest, Tatyana P. Tananakina, Olga V. Teleshova, Elena V. Burgelo, Ruslan A. Parinov, Anatoly V. Koretsky. Evaluating the Developed Model of Experimental Rhinitis in Laboratory Rats: Pre-Clinical Experimental Randomized Study	78
Ilya M. Bykov, Galina A. Ermakova, Konstantin A. Popov, Igor Yu. Tsymbalyuk, Michail I. Bykov, Yana E. Denisova, Saida M. Tutarisheva. Comparative Evaluation of the Effect of Hepatoprotectors on Oxidative Homeostasis in the Blood of Patients with Alcoholic Hepatitis: A Randomized Experimental Study	88
Michail V. Osikov, Natal'ya V. Kaygorodtceva, Margarita S. Boyko, Lyudmila V. Astachova. Clinical and Morphological Analysis of Efficacy of Intraperitoneal Ozone Application in Experimental Colitis: Preclinical Randomized Experimental Study	98

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТУДЕНТОВ С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ОДНОМОМЕНТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Волобуев, А.А. Сухинин, А.В. Арутюнов, Н.И. Быкова, М.И. Богрова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Стоматологическая составляющая занимает важное место в системе формирования здоровья. Студенты высших учебных заведений представляют собой группу риска по состоянию здоровья, поскольку в данный период находятся под влиянием физиологической перестройки организма и социализации личности. Интерес представляет влияние на состояние стоматологического здоровья дисплазии соединительной ткани. **Цель исследования.** Анализ связи стоматологической патологии у студентов-первокурсников с наличием фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани. **Методы.** Проведено одномоментное клиническое поисковое исследование стоматологического статуса и наличия фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у 263 студентов первого курса ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в возрасте 18–23 лет в рамках планового стоматологического осмотра. Были, выделены 2 группы: 1-я группа — лица с 1–2 признаками дисплазии соединительной ткани или не имеющие данных признаков ($n = 108$); 2-я группа — лица с наличием 3 и более признаков дисплазии ($n = 155$). Статистическую оценку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. **Результаты.** Неудовлетворительные и плохие показатели гигиены полости рта в группе лиц с дисплазией соединительной ткани превышают показатели в контрольной группе на 30 и 22%, а очень плохие показатели во второй группе выше в 2,3 раза ($p \leq 0,05$). Встречаемость некариозных поражений зубов у лиц с дисплазией на 26% выше, чем в контрольной группе. Показатели индекса интенсивности кариеса во 2-й группе почти на 20% выше, чем в контрольной. Отмечается ожидаемо более высокий уровень здоровья пародонта в группе без признаков дисплазии: 51,85% против 45,81% ($p \leq 0,05$). При оценке патологии слизистой оболочки статистическая значимая разница между 1-й и 2-й группами отмечается в отношении травматических поражений (16,35 и 19,35% соответственно). Аномалии зубочелюстной области чаще выявлены у лиц с количеством фенотипических критериев дисплазии соединительной ткани три и более. **Заключение.** Более высокие показатели распространенности кариеса и некариозной патологии в группе студентов-первокурсников с количеством фенотипических критериев дисплазии соединительной ткани «3 и более» в сравнении с группой, в которой фенотипические проявления дисплазии встречались 1–2 раза или не встречались вовсе, обуславливают необходимость создания базы данных состояния зубочелюстно-лицевой области студентов, разработки алгоритма диспансерного наблюдения обучающихся, а также проведения дифференцированных профилактических и лечебных мероприятий у студентов с дисплазией.

Ключевые слова: стоматологическая заболеваемость, стоматологический статус, дисплазия соединительной ткани, гигиена полости рта, скрининг в стоматологии, некариозное поражение зубов, кариес зубов

Для цитирования: Волобуев В.В., Сухинин А.А., Арутюнов А.В., Богрова М.И. Стоматологический статус студентов с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани: одномоментное клиническое поисковое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 15–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-15-25>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 59 от 18.01.2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Волобуев В.В., Сухинин А.А., Арутюнов А.В., Быкова Н.И., Богрова М.И. — разработка концепции и дизайна исследования; Волобуев В.В., Богрова М.И. — сбор данных; Волобуев В.В., Сухинин А.А., Арутюнов А.В., Быкова Н.И. — анализ и интерпретация результатов; Волобуев В.В., Сухинин А.А. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Волобуев В.В., Сухинин А.А., Быкова Н.И. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Арутюнов А.В., Богрова М.И. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Волобуев Владимир Викторович, e-mail: vladimir.volobueff@yandex.ru; тел.: +7 (918) 474-76-92; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 16.11.2021/ Получена после доработки: 31.10.2022/ Принята к публикации: 14.12.2022

DENTAL HEALTH OF STUDENTS WITH PHENOTYPIC SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: CROSS-SECTIONAL CLINICAL STUDY

Vladimir V. Volobuev, Andrey A. Sukhinin, Armenak V. Arutyunov, Natalya I. Bykova, Maria I. Bogrova

Kuban State Medical University Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350086, Russia

ABSTRACT

Background. The dental health is an integral part of a person's well-being. Students of higher educational institutions comprise a health risk group, since they experience extensive physiological changes and personal socialization. The impact of connective tissue dysplasia on dental health is a relevant research task. **Objective.** To analyze the correlation between dental pathology and phenotypic signs of connective tissue dysplasia in first-year students. **Methods.** A cross-sectional clinical study of the dental health and phenotypic signs of connective tissue dysplasia was conducted as part of routine dental examination of 263 first-year students of KubSMU, aged 18–23. All participants were divided into 2 groups: group 1 – participants with 0–2 signs of connective tissue dysplasia ($n = 108$); group 2 – participants with 3 or more signs of dysplasia ($n = 155$). Statistical analysis of the results was carried out using Microsoft Excel 2010 and Statistica 6.0. **Results.** Unsatisfactory and poor oral hygiene levels in the group of participants with connective tissue dysplasia outnumber these levels in the control group by 30% and 22%, with very poor level in the second group 2.3 times higher ($p \leq 0.05$). The incidence of noncarious tooth pathology in individuals with dysplasia is 26% higher than in the control group. The caries intensity index in group 2 is almost 20% bigger than in the control group. As expected, the group of participants with no signs of dysplasia revealed better periodontal health, namely 51.85% versus 45.81% ($p \leq 0.05$). In terms of mucosal pathology, a statistical significant difference between groups 1 and 2 was noted for traumatic injuries (16.35% and 19.35%, respectively). Dentofacial abnormalities were observed more often in individuals with 3 or more phenotypic signs of connective tissue dysplasia. **Conclusion.** Higher morbidity rate of caries and noncarious pathology in the group of first-year students with 3 or more phenotypic signs of connective tissue dysplasia, compared to the group with 0–2 phenotypic manifestations of dysplasia, indicated the need to create a database of the dentofacial profiles of students, develop an algorithm for regular medical check-up of students, as well as provide differentiated preventive and therapeutic measures for students with dysplasia.

Keywords: dental morbidity, dental health, connective tissue dysplasia, oral hygiene, dental screening, noncarious dental injury, dental caries

For citation: Volobuev V.V., Sukhinin A.A., Arutyunov A.V., Bykova N.I., Bogrova M.I. With Phenotypic Signs of Connective Tissue Dysplasia: Cross-Sectional Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 15–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-15-25>

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina st., Krasnodar, Russia), Minutes No. 59 of January 18, 2018. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author Contributions: V.V. Volobuev, A.A. Sukhinin, A.V. Arutyunov, N.I. Bykova, M.I. Bogrova — research concept and design; V.V. Volobuev, M.I. Bogrova — data collection; V.V. Volobuev, A.A. Sukhinin, A.V. Arutyunov, N.I. Bykova — analysis and interpretation of results; V.V. Volobuev, A.A. Sukhinin — literature review, statistical analysis; V.V. Volobuev, A.A. Sukhinin, N.I. Bykova — drafting the manuscript and preparing its final version; A.V. Arutyunov, M.I. Bogrova — critical revision of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the article before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Vladimir Viktorovich Volobuev e-mail: vladimir.volobueff@yandex.ru; tel.: +7(918)474-76-92; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Received: 16.11.2021/ Received after revision: 31.10.2022/ Accepted: 14.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Одной из приоритетных задач государства является забота о состоянии здоровья населения¹. Согласно действующему законодательству охрана здоровья населения включает систему мер различного, в том числе профилактического характера, осуществляемых органами государственной власти на всех ее уровнях, а также организациями и их должностными лицами в целях профилактики заболеваний, сохранения и укрепления физического и психического здоровья каждого человека, поддержания его долголетней активной жизни [1].

Стоматологическая составляющая занимает важное место в системе формирования здоровья и подразумевает, в частности, отсутствие врожденных пороков развития челюстно-лицевой области, хронических заболеваний полости рта, создающих физическую и психологическую угрозу для организма в целом [2]. К сожалению, стоматологическая заболеваемость в России достигает значительных показателей: распространенность кариеса достигает 100% [3], распространенность заболеваний пародонта — до 80%, патологии слизистой оболочки полости рта — до 20% [4].

Несмотря на то что возраст 18–30 лет не определен Всемирной организацией здравоохранения индексным с точки зрения проведения эпидемиологических стоматологических обследований, данная возрастная категория включает годы, определяющие биологическое, психологическое и социальное развитие, и является важной с позиции оценки стоматологического здоровья и факторов, которые с ним взаимосвязаны [5]. Исследования стоматологической заболеваемости людей этого возраста показали, что подавляющее большинство из них нуждается в стоматологических лечебно-профилактических мероприятиях [6]. Именно в этом возрасте большая часть молодежи вступает в пору высшего или среднего специального образования, отдавая студенческой жизни от трех до шести лет, представляя собой особую социальную группу, объединенную возрастным диапазоном, специфическими условиями обучения и образом жизни [7, 8]. Студенчество можно отнести к группе риска по состоянию здоровья, поскольку в этот период молодые люди находятся под влиянием как физиологической перестройки организма, так и социализации личности² [9]. Возможная перемена места проживания, смена ритма жизни, высокие учебные нагрузки и частые стрессы, нерегулярное питание с потреблением преимущественно углеводистой пищи, а также появление вредных привычек могут оказывать существенное влияние на стоматологическое здоровье студенческой молодежи [10]. Более 40% студентов вузов имеют стоматологические проблемы, отрицательно влияющие на качество их жизни [11]. Особенно важна оценка уровня здоровья студентов в начале студенческой жизни. Доказано, что в начальный период получения высшего образования (1–2-й курсы) стоматологическая заболеваемость

растет вследствие адаптации к новым условиям жизни [9]. У студентов младших курсов отмечается высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов, низкий уровень гигиены полости рта, признаки поражения тканей пародонта. В перспективе это может привести к косметическим проблемам, развитию дефектов речи, нарушению коммуникативных возможностей обучающихся, что может негативно повлиять на жизненную активность и эмоциональное состояние студентов [11].

В то же время молодой организм способен активно отвечать на проводимые профилактические и лечебно-оздоровительные мероприятия, что позволяет рассматривать различные программы сохранения здоровья студенческой молодежи как потенциально эффективные мероприятия [12]. Исходя из этого организация в вузах «Центров здоровья», направленных на формирование и поддержание здорового образа жизни в студенческой среде, решение проблемы сбережения индивидуального здоровья, является перспективной [2].

Риск возникновения стоматологической патологии увеличивают общесоматические заболевания [13]. Особый интерес представляет дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — группа полиморфных патологических состояний, обусловленных дефектами синтеза коллагена и сопровождающихся нарушением функций опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Дисплазия соединительной ткани является фактором, разносторонне влияющим на состояние организма в зависимости от степени выраженности, характера системного проявления, времени манифестации, сопутствующих заболеваний [14, 15]. Распространенность многочисленных недифференцированных форм наследственных нарушений соединительной ткани высока и, по данным различных авторов, в зависимости от оцениваемой популяции и применяемых методов исследования варьирует от 20 до 80% [16]. ДСТ наиболее часто проявляет себя в период интенсивного роста и развития организма [7], что определяет актуальность оценки признаков ДСТ как проблемы конституционально-наследственного статуса [17].

Разнообразные признаки ДСТ выступают преморбидным фоном в том числе для формирования различной патологии зубочелюстного аппарата [18, 19]. При дисплазии соединительной ткани встречаются аномалии прикуса, неправильные форма, размер, рост зубов, аномалии размера и формы зубных рядов и зубных дуг, готическое небо, изменения со стороны больших слюнных желез [20]. По этой причине необходима простая и надежная система массового раннего выявления наличия ДСТ для своевременного определения диспластико-зависимого профиля угроз здоровью молодых людей [21–23].

Эффективность здоровьесберегающих технологий, основанных на проведении массовых скринингов состояния здоровья в рамках профилактических осмотров, ранней коррекции факторов риска, вполне доказана [24]. Возможности

¹ Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

² Bou C., Mique IJ. L., Poisson P. Oralhealthstatusof 1500 university students in Toulouse France. *Odontostomatol. Trop.* 2006; 29 (114): 29–33.

более широкого использования существующей диспансеризации студентов и оптимизации конституционально-ориентированных здоровьесберегающих технологий, рекомендуемых к использованию в учреждениях первичного звена здравоохранения (студенческих поликлиниках и вузовских центрах здоровья) [2, 17], открывают перспективы для оценки проблем конституционально-наследственного статуса по аналогии с имеющимся опытом выявления традиционных факторов риска среди молодежи [17]. В связи с чем весьма актуальна разработка скрининговых подходов к диагностике ДСТ, которая позволила бы в рамках ограниченного времени диспансеризации эффективно проводить выявление патологии для последующего формирования групп диспластико-ассоциированного риска среди молодежи [25]. Скрининговый формат фенотипического обследования выглядит перспективным с точки зрения широты диагностических возможностей.

Цель исследования — анализ связи стоматологической патологии у студентов-первокурсников с наличием фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное клиническое поисковое исследование стоматологического статуса и наличия фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у 327 студентов первого курса в возрасте 18–23 лет, у которых проводился плановый стоматологический осмотр.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе детского и лечебно-профилактического отделений стоматологической поликлиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Исследование проводилось одномоментно в период ноября—декабря 2018 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование были включены студенты 1-го курса в возрасте от 18 до 23 лет, у которых проводился плановый стоматологический осмотр; подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

В исследование не включались студенты младше 18 лет; имеющие инвалидность; хронические заболевания в стадии обострения.

Критерии исключения

Отказ от исследования; неполнота обследования; исключение из университета или перевод в другой вуз во время проведения обследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными критериями соответствия проводимого исследования у студентов 1-го курса являлись показатели взаимосвязи между наличием у них фенотипических признаков ДСТ и стоматологической патологии.

Подбор участников в группы

Проведено обследование 327 студентов первого курса. Отказались от участия в исследовании 12 человек, выбыл из наблюдения в связи с переездом 1, в связи с предоставлением академического отпуска — 5, в связи с отчислением — 6. Всего оценка стоматологического статуса и определение фенотипических признаков ДСТ были проведены у 263 студентов, которые по результатам были распределены на 2 группы: А — группа контроля включала обследованных с 1–2 признаками ДСТ или без них; группа В — основная, включала обследованных, у которых были выявлены 3 и более фенотипических признака ДСТ. Все обследованные в обеих группах завершили исследование.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным исходом исследования стала оценка связи наличия феноменологических признаков дисплазии соединительной ткани и стоматологической патологии у студентов первого курса.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные исходы дизайном исследования не были предусмотрены и не выявлялись.

Методы измерения целевых показателей

Проводили комплексную оценку стоматологического статуса студентов по следующим параметрам: состояние гигиены полости рта, наличие кариозных поражений зубов, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, определение аномалий окклюзии. В качестве специальных стоматологических исследований использовали оценку уровня гигиены полости рта (индекс Федорова — Володкиной, 1971), определение частоты проявления некариозных поражений зубов и показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов (индекс КПУ), оценку распространенности и тяжести заболеваний пародонта (индекс CPITN) и заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ, определение распространенности и структуры аномалий окклюзии. Осмотр полости рта проводился согласно рекомендациям ВОЗ, данные вносились в медицинскую карту стоматологического больного.

Фенотипические признаки ДСТ определялись в соответствии с Национальными рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (2016) [14].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Фенотипические проявления ДСТ костно-суставной системы, кожи и мышц, выбор которых обусловлен большей частотой встречаемости признаков, вниманием обследуемых к проявлению подобных признаков в прошлом, а также возможностью оценки признаков ДСТ во время скринингового обследования. Фенотипические признаки ДСТ сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, системы крови и нервной системы оценивались со слов обследуемого или на основании имеющихся медицинских документов. Стоматологический статус оценивали по следующим переменным:

значения индексов гигиены полости рта, интенсивности кариеса, пародонтального.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Статистическую оценку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. При сравнении групп по бинарному признаку использовался критерий χ^2 по Пирсону. Данные записаны в виде: степень свободы $v = \dots$; эмпирический критерий $\chi^2 = \dots$; табличный критерий $\chi^2_{0,01;5} = \dots$ (соответствует уровню значимости 0,01); $p = \dots$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследовании приняли участие 263 студента 1-го курса. Обследуемых разделили на 2 группы: группа А — лица с 1–2 фенотипическими признаками ДСТ или не имеющие данных признаков и группа В — лица с наличием 3 и более фенотипических признаков ДСТ (рис.).

Характеристики выборки (групп) исследования

Группы сравнения были сопоставимы по половому составу, возрасту, регионам прибытия (постоянного проживания на протяжении последних трех лет). Структура, частота встречаемости фенотипических признаков ДСТ, наличие астеновегетативного синдрома у студентов в этой статье не анализировались. Мероприятия по проведению

специальных стоматологических исследований в группах не отличались.

Основные результаты исследования

Оценка дисплазии соединительной ткани

При обследовании 263 студентов фенотипические признаки ДСТ были выявлены у 215 обучающихся, у 48 обследованных фенотипические признаки ДСТ не были обнаружены. От 1 до 2 признаков обнаружили у 60 человек, от 3 до 4 признаков у 140, 5 и более признаков ДСТ у 15 студентов. В соответствии с принятой методологией к группе А было отнесено 108, к группе В — 155 человек.

Гигиеническая оценка полости рта

При индексной оценке гигиены полости рта всех студентов было выявлено, что 25,86% из них имели хорошую гигиену полости рта, у 29,28% уровень гигиены полости рта оказался удовлетворительным, у 31,56% неудовлетворительным и 13,3% плохим и очень плохим (табл. 1).

При этом количество студентов с неудовлетворительным, плохим и очень плохим уровнем гигиены в группе А составило 37,04%, в группе В — 49,68% (табл. 1). Рассматриваемый нами в качестве фактора риска нарушений гигиены полости рта уровень фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани оказывает значимое влияние на уровень гигиены полости рта ($v = 1$; $\chi^2 = 4,118$; $\chi^2_{0,01;5} = 3,841$; $p = 0,043$).

Проявления некариозных поражений зубов

При обследовании были обнаружены 87 проявлений некариозных поражений зубов (НКПЗ) у 80 обследованных (в семи случаях наблюдалась сочетанная патология).

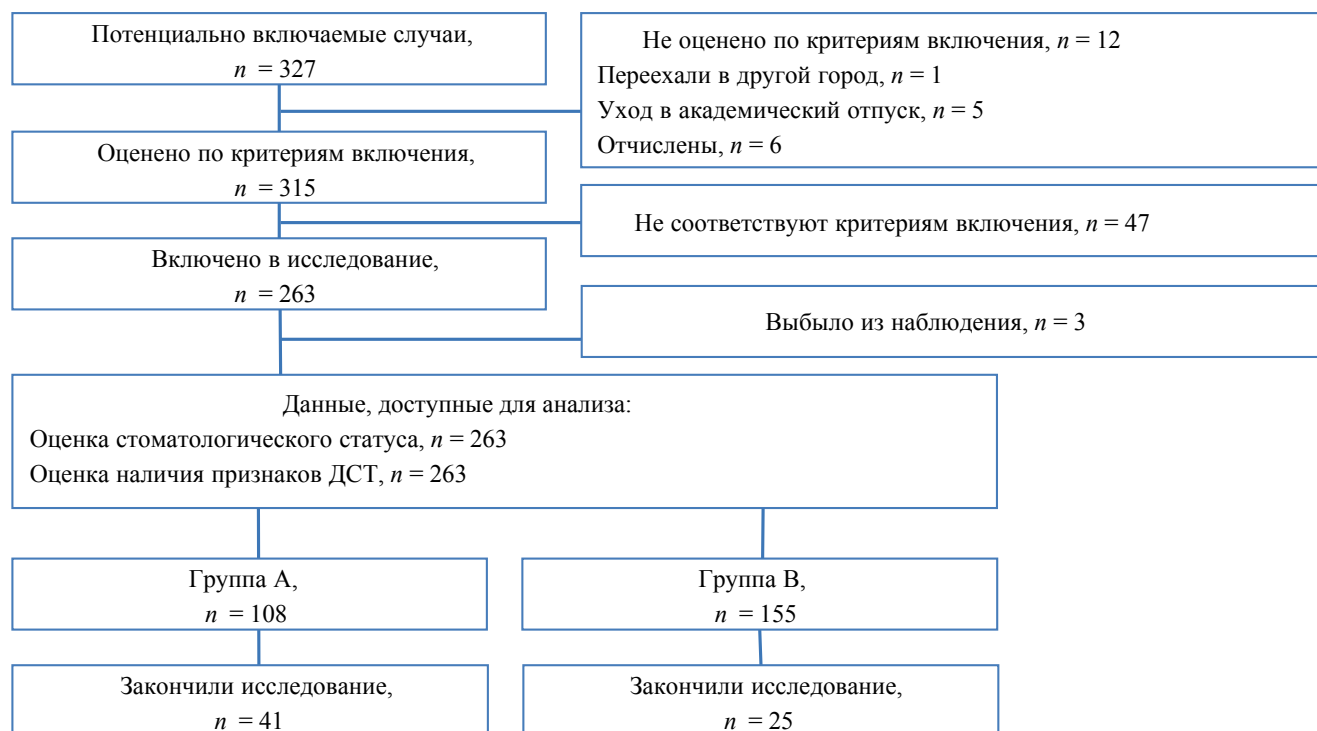


Рис. Блок-схема проведенного исследования.

Примечание: Блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами; ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

Fig. Block-diagram of the design of the conducted research.

Note: A flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations; CTD — connective tissue dysplasia.

Таблица 1. Уровень гигиены полости рта (в соответствии с индексом Федорова — Володкиной)
Table 1. The level of oral hygiene (in accordance with the Fedorov—Volodkina index)

Показатели исследования	Все		Группа А		Группа В	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Хорошая	68	25,86	33	30,56	35	22,58
Удовлетворительная	78	29,66	35	32,41	43	27,74
Неудовлетворительная	83	31,56	29	26,85	54	34,84
Плохая	22	8,37	8	7,41	14	9,03
Очень плохая	12	4,56	3	2,78	9	5,81

Примечание: таблица составлена авторами; * значимость различий между группами А и В.

Note: the table was compiled by the authors; * significance of differences between groups A and B.

Таблица 2. Некариозные поражения зубов
Table 2. Non-carious lesions of the teeth

Показатели исследования	Все		Группа А		Группа В	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
НКПЗ	87	100,0	40	100,0	47	100,0
Из них						
- флюороз	21	24,2	9	22,5	12	25,5
- местная гипоплазия	46	52,8	24	60,0	22	46,8
- системная гипоплазия	20	23,0	7	17,5	13	27,6

Примечание: таблица составлена авторами; * значимость различий между группами А и В; НКПЗ — некариозные поражения зубов.

Note: the table was compiled by the authors; * significance of differences between groups A and B; NCLT — Non-carious lesions of the teeth.

Таблица 3. Показатели интенсивности кариеса зубов
Table 3. Indicators of the intensity of dental caries

Показатели исследования	Группа А	Группа В	<i>p</i> *
К	2,03 ± 0,09	2,90 ± 0,18	0,032
П	2,55 ± 0,16	2,32 ± 0,14	0,066
У	0,42 ± 0,14	0,79 ± 0,15	0,005
КПУ	5,10 ± 0,34	6,06 ± 0,23	0,018

Примечание: таблица составлена авторами; * значимость различий между группами А и В (К — кариес; П — пломба; У — удаленный зуб; КПУ — индекс интенсивности кариеса).

Note: the table was compiled by the authors; * significance of differences between groups A and B (C — caries (decayed); F — filling; M — missing teeth; DMFT — caries intensity index).

Структура встречаемости распределилась следующим образом: 46 случаев приходилось на местную гипоплазию, 20 — на системную гипоплазию и 21 случай — на флюороз (табл. 2).

В обеих группах флюороз встречался примерно с одинаковой частотой. Системная гипоплазия ожидаемо встречалась в 1,58 раза чаще в группе с множественными проявлениями ДСТ, при этом местная гипоплазия наблюдалась в первой группе в 1,28 раза чаще, чем во второй. В 77,27% случаев у обследованных студентов гипоплазия осложнялась кариесом. Рассматриваемый в качестве фактора риска появления некариозных поражений зубов уровень фенотипических проявлений ДСТ не показал статистически значимого влияния на наличие некариозных поражений зубов у обследованных пациентов ($v = 1$; $\chi^2 = 1,296$; $\chi^2_{0,01;5} = 3,841$; $p = 0,255$).

Показатели интенсивности кариеса зубов

Распространенность кариеса зубов у обучающихся обеих групп в целом составила 90,01%. При этом в первой группе проявления кариеса встречались у 86, а во второй группе у 151 обследованного. Показатель «К» («Ка-

риес») во 2-й группе превышал показатель в 1-й группе в 1,44 раза, а «У» («Удаленный зуб») — в 1,88 раза. Однако показатель «П» («Пломба») оказался выше в 1,13 раза в первой группе. Индекс интенсивности кариеса (КПУ) в 1-й группе составил 5,01 ± 0,34 усл. ед., во 2-й группе — 6,01 ± 0,23 усл. ед. (табл. 3).

Рассматриваемый в качестве фактора риска проявлений некариозных поражений зубов уровень фенотипических проявлений ДСТ оказывает статистически значимое влияние на интенсивность кариеса зубов ($v = 1$; $\chi^2 = 22,611$; $\chi^2_{0,01;5} = 6,635$; $p = 0,001$).

Распространенность и структура заболеваний пародонта

Среди заболеваний пародонта у половины обследуемых занимает гингивит различной степени выраженности (табл. 4).

При этом значимого влияния уровня фенотипических проявлений ДСТ на количество выявленных заболеваний пародонта мы не обнаружили ($v = 1$; $\chi^2 = 0,932$; $\chi^2_{0,01;5} = 3,841$; $p = 0,335$).

Таблица 4. Структура заболеваний пародонта
Table 4. The structure of periodontal diseases

Показатели исследования	Все		Группа А		Группа В		p*
	n	%	n	%	n	%	
Здоровый пародонт	127	48,29	56	51,85	71	45,81	0,009
Гингивит, легкая степень	78	29,66	33	30,56	45	29,04	0,166
Гингивит, средняя степень	48	18,25	16	14,81	32	20,64	0,016
Гингивит, тяжелая степень	10	3,80	3	2,78	7	4,51	0,014

Примечание: таблица составлена авторами; * значимость различий между группами А и В.
Note: the table was compiled by the authors; * significance of differences between groups A and B.

Таблица 5. Структура патологии слизистой оболочки полости рта
Table 5. Structure of pathology of the oral mucosa

Диагноз	Все		Группа А		Группа В	
	n	%	n	%	n	%
Метеорологический хейлит	34	12,93	15	13,89	19	12,26
Ангулярный хейлит	17	6,46	7	6,48	10	6,40
Эксфолиативный хейлит	6	2,28	2	1,85	4	2,58
Травматические поражения слизистой оболочки рта	43	16,35	13	12,04	30	19,35

Примечание: таблица составлена авторами; * значимость различий между группами А и В.
Note: the table was compiled by the authors; * significance of differences between groups A and B.

Встречаемость патологии слизистой оболочки полости рта

При оценке заболеваний слизистой оболочки полости рта нами были диагностированы различные формы хейлита и травматические поражения слизистой оболочки рта и языка (табл. 5).

При этом уровень фенотипических проявлений ДСТ не оказывал статистически значимого влияния на распространенность хейлита в разных группах ($\chi^2 = 0,033$; $\chi^2_{0,01;5} = 3,841$; $p = 0,857$). Не обнаружилось влияние выраженности ДСТ на травматические поражения слизистой оболочки полости рта ($\chi^2 = 2,492$; $\chi^2_{0,01;5} = 6,635$; $p = 0,0,115$).

Структура ортодонтической патологии

Аномалии зубочелюстной области были выявлены у 88,06% обследуемых студентов. Структура выявленной ортодонтической патологии вариабельна, распространено сочетание нескольких отклонений у одного исследуемого. Выявлено 120 случаев аномалий положения челюстей во фронтальной плоскости, 47 аномалий в сагиттальной плоскости, 40 аномалий в трансверзальной плоскости, также 251 проявление аномалий положения отдельных зубов и 31 случай адентии зубов (табл. 6).

Как следует из таблицы 6, большинство изученных показателей ортодонтической патологии (10 из 15) в группе В значимо выше показателей, полученных в группе А. Распространенность части показателей не имела статистически значимой разницы между двумя исследуемыми группами. Отмечен интересный факт: пациенты с дистальной окклюзией преобладали в группе А с малым количеством признаков ДСТ или их отсутствием.

Дополнительные результаты исследования

В ходе проведенного исследования дополнительных результатов и нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Фенотипические признаки ДСТ в количестве трех и более определялась у 58,9% обследованных. У этих лиц выявлен значимо более низкий уровень гигиенического состояния полости рта, более высокий уровень кариозных и некариозных поражений зубов, травматических поражений слизистой оболочки рта. Гигиеническое состояние полости рта в группе обследуемых с большим количеством признаков ДСТ значимо хуже по сравнению с группой, в которой признаки ДСТ не отмечались или их количество было мало. У студентов обеих групп имеется высокая распространенность и интенсивность некариозных поражений зубов. При этом встречаемость некариозных поражений зубов как суммарно, так и по отдельным нозологиям выше в группе обследованных с большим количеством проявлений ДСТ.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести отсутствие лабораторных методов оценки ДСТ и генеалогического исследования, а также неполное обследование стоматологической патологии, что объясняется скрининговыми условиями стандартного исследования.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на то что разнообразные фенотипические признаки ДСТ были обнаружены у 81,7% студентов, у 22,3% обследованных количество этих признаков было невелико (1–2). У 58,9% студентов были обнаружены признаки ДСТ в количестве трех и более, что согласуется с ранее полученными нами результатами.

Индексная оценка гигиены полости рта студентов показала наличие отличий между группами А и В (табл. 1). Так, показатели гигиены полости рта в группе В значимо

Таблица 6. Структура ортодонтической патологии
Table 6. The structure of orthodontic pathology

Диагноз	Все		Группа А		Группа В		p*
	n	%	n	%	n	%	
Аномалии положения челюстей (окклюзии) во фронтальной плоскости							
Дистальная окклюзия	98	37,26	42	38,88	56	36,13	0,176
Мезиальная окклюзия	22	8,37	7	6,49	15	9,68	0,035
Аномалии в сагиттальной плоскости							
Открытая резцовая дизокклюзия	10	3,8	3	2,77	7	4,52	0,012
Глубокая резцовая окклюзия	21	7,98	7	6,47	14	9,03	0,032
Глубокая резцовая дизокклюзия	16	6,08	7	6,47	9	5,81	0,246
Аномалии в трансверзальной плоскости							
Перекрестная окклюзия	40	15,21	17	15,74	23	14,8	0,065
Аномалии положения отдельных зубов							
Скученность зубов верхней челюсти	50	19,01	17	15,74	33	21,29	0,012
Скученность зубов нижней челюсти	60	22,81	19	17,58	41	26,45	0,001
Сужение верхнего зубного ряда	36	13,69	15	13,89	21	13,55	0,421
Сужение нижнего зубного ряда	18	6,84	6	5,55	12	7,74	0,030
Диастема	31	11,79	13	12,04	18	11,61	0,622
Тремы	21	7,98	7	6,47	14	9,03	0,012
Тортоаномалии	35	13,31	12	11,12	23	14,84	0,006
Аденция зубов							
Первичная адентия	9	3,42	2	1,85	7	4,52	0,005
Вторичная адентия	22	8,36	8	7,40	14	9,03	0,019

Примечание: таблица составлена авторами; * значимость различий между группами А и В.

Note: the table was compiled by the authors; * significance of differences between groups A and B.

отличались в худшую сторону от показателя группы А: хорошие и удовлетворительные показатели в группе А были выше на 26,08 и 16,38% соответственно ($p = 0,038$). Неудовлетворительные и плохие показатели в группе В превышали показатели в группе А на 30 и 22%, а очень плохие показатели в группе В оказались выше в 2,3 раза ($p = 0,0221$).

Учитывая тот факт, что студенты медицинского вуза считаются стратой, достаточно хорошо информированной в вопросах необходимости ухода за зубами и мотивированной к выполнению гигиенических процедур, можно предположить, что более низкий уровень показателя гигиены полости рта у обследуемых группы В обусловлен диспластическим состоянием тканей зубов и слизистой щек, десен и языка. Подобное предположение подтверждается и более высокой травматичностью слизистой в группе с большим количеством признаков ДСТ.

Интерес представляет связь общесоматической патологии и некариозных поражений зубов. Согласно литературным данным, заболеваемость твердых тканей зубов значимо зависит в том числе и от наличия дисплазии соединительной ткани [19]. В целом некариозные поражения зубов в группе с большим количеством проявлений ДСТ встречаются на 26% чаще, чем в группе А ($p = 0,034$) (табл. 2). При этом в группе В распространенность флюороза на 31%, а системных проявлений гипоплазии эмали на 62% выше, чем у студентов в группе с малым количеством проявлений ДСТ ($p = 0,0115$), несмотря на то что проявления местной дисплазии в контрольной группе несколько выше (на 7,1%).

ДСТ является предпосылкой в формировании в том числе и кариеса зубов [6, 21, 24], что подтверждается в нашем исследовании. Все полученные показатели пораженности зубов кариесом статистически значимо различаются между группами ($p = 0,0184$). Однако соотношение показателей в группах разное (табл. 3). Так, показатель «К» (кариес) значительно (на 43,2%) выше в группе В, на 69,2% в этой группе выше показатель «У» (удаленный зуб). В структуре КПУ в группе А на 12,8% преобладает компонент «П» (пломба), хотя и количество пораженных кариесом зубов тоже значительно. Косвенно это может говорить в пользу более высокого уровня профилактики и оценки состояния зубов у студентов в группе А. В целом, в группе В показатель КПУ почти на 20% выше, чем в группе А, что говорит о снижении кариесрезистентности эмали среди обследованных в группе с большим количеством проявлений ДСТ, что может быть связано с нарушением минерального обмена у этих лиц.

Было предположено, что меньшее количество обнаруженных пломб у студентов группы с тремя и более фенотипическими признаками ДСТ также может быть обусловлено изменением тканей зуба при ДСТ в сторону снижения адгезивной способности к пломбировочным материалам. Запланировано проведение исследования изменения уровня адгезионной способности тканей зубов при ДСТ.

При анализе полученных данных распространенности структуры заболеваний пародонта (табл. 4) был выявлен ожидаемо более высокий уровень здоровья пародонта

в группе с отсутствием или малым количеством проявлений ДСТ, однако достоверных статистических различий выявлено не было. Полученные нами результаты подтверждают литературные данные о возможности развития структурных нарушений в пародонте у лиц с большим количеством фенотипических признаков ДСТ [10, 18].

Как видно из таблицы 5, статистически значимой разницы в группах А и В при оценке травматических поражений слизистой оболочки рта, обусловленных чаще всего закусыванием щек, губ и языка, не выявлено. Распространенность различных форм хейлита в группах также значимо не отличается.

Сведения о различных нарушениях окклюзии у лиц с ДСТ часто встречаются в стоматологической периодике [17–19, 21, 22]. Полученные нами данные также свидетельствуют в пользу наличия предрасположенности лиц с большим количеством фенотипических признаков ДСТ к формированию разнообразных зубочелюстных аномалий. Однако достоверное статистическое подтверждение данной гипотезы получила не по всем нозологиям. Результаты неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Проскурина Н.В. Состояние здоровья населения в Российской Федерации: статистический аспект. *Вестник Алтайской академии экономики и права*. 2020; 6-1: 77–83. [Proskurina N.V. Health conditions of the population in the Russian Federation: statistical aspect. *Vestnik Altaiskoy Akademii Ekonomiki I Prava*. 2020; 6-1: 77–83 (In Russ.)]. DOI: 10.17513/vael.1167
2. Гревцева Г.Я. Значение здоровьесберегающих технологий в процессе профессиональной подготовки студентов. *Современная высшая школа: инновационный аспект*. 2019; 1(43): 59–63. [Grevtseva G.Ya. Importance of health saving technologies in vocational training of students. *Contemporary Higher Education: Innovative Aspects*. 2019; 1(1): 59–65 (In Russ.)]. DOI: 10.7442/2071-9620-2019-11-1-59-65
3. Леонтьева Е.Ю., Быковская Т.Ю. Распространенность стоматологических заболеваний и их профессиональная обусловленность у медицинских работников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 4: 68–71. [Leontyeva E.Yu., Bykovskaya T.Yu. Prevalence of stomatologic diseases and their professional conditionality at health workers. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; 4: 68–71 (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-4-68-71
4. Салахов А.К., Ксембаев С.С., Байкеев Р.Ф., Силагадзе Е.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. *Казанский медицинский журнал*. 2020; 101(5): 713–718. [Salakhov A.K., Ksembaev S.S., Baykeev R.F., Silagadze E.M. Dental morbidity in Russia. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101(5): 713–718 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-713
5. Попов В.А., Выборова П.С., Гордиенко А.А., Мосеев Р.И., Юшманова Т.Н., Горбатова М.А., Драчев С.Н. Качество жизни, связанное со стоматологическим здоровьем: исследование среди студентов медицинского университета в Арктической зоне России. *Экология человека*. 2020; 6: 46–57. [Popov V.A., Vyborova P.S., Gordienko A.A., Moseev R.I., Yushmanova T.N., Gorbatoва M.A., Drachev S.N. Oral Health-Related Quality of Life among Students of the Medical University in the Russian Arctic. *Human Ecology*. 2020; 6: 46–57 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-6-46-57
6. Иванова И.И., Макарова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Иванова А.А. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей. *Экология человека*. 2016; 3: 24–29. [Ivanova I.I., Makarova I.I., Gnusaev S.F., Koval N.J., Ivanova A.A. Comparative Characteristics of Methods of Connective Tissue Dysplasia Diagnosis in Children. *Human Ecology*. 2016; 3: 24–29 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-3-24-29
7. Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Лазоренко Т.В., Яковенко Н.В. Медико-биологические факторы риска развития дисплазии соединительной ткани у студенческой молодежи ивановских вузов. *Экология человека*. 2017; 11: 51–55. [Sesorova I.S., Shnitkova E.V., Lazorenko T.V., Yakovenko N.V. Comprehensive Assessment of Biomedical Risk Factors for Connective Tissue Dysplasia Development among the Students of Ivanovo Universities. *Human Ecology*. 2017; 11: 51–55 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-11-51-55
8. Rajiah K., Ving C.J. An assessment of pharmacy students' knowledge, attitude, and practice toward oral health: An exploratory study. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent*. 2014; 4(Suppl 1): S56–S62. DOI: 10.4103/2231-0762.144601
9. Yao K., Yao Y., Shen X., Lu C., Guo Q. Assessment of the oral health behavior, knowledge and status among dental and medical undergraduate students: a cross-sectional study. *BMC Oral. Health*. 2019; 19(1): 26. DOI: 10.1186/s12903-019-0716-6
10. Разумова С.Н., Карабущенко Н.Б., БайтСаид О.М.Х., Мхоян Г.М., Арутюнян Г.А., Талбиев Ф.А. Распространенность кариеса у студентов с различным уровнем тревожности. *Медицинский алфавит*. 2019; 23(398): 55–57. [Razumova S.N., Karabushchenko N.B., Bait Said O.M., Mkhoyan G.M., Harutyunyan G.A., Talbiev F.A. Prevalence of dental caries in students with different levels of anxiety. *Medical alphabet*. 2019; 3(23): 55–57 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-23(398)-55-57
11. Попов В.А., Выборова П.С., Гордиенко А.А., Мосеев Р.И., Юшманова Т.Н., Горбатова М.А., Драчев С.Н. Качество жизни, связанное со стоматологическим здоровьем: исследование среди студентов медицинского университета в Арктической зоне России. *Экология человека*. 2020; 6: 46–57. [Popov V.A., Vyborova P.S., Gordienko A.A., Moseev R.I., Yushmanova T.N., Gorbatoва M.A., Drachev S.N. Oral Health-Related Quality of Life among Students of the Medical University in the Russian Arctic. *Human Ecology*. 2020; 6: 46–57 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-6-46-57
12. Asawa K., Chaturvedi P., Tak M., Nagarajappa R., Bhat N., Bapat S., Gupta V., Jalihal S. The association between educational achievements, career aspirations, achievement motives and oral hygiene behavior among dental students of Udaipur, India. *Ethiop. J. Health. Sci*. 2014; 24(4): 291–298. DOI: 10.4314/ejhs.v24i4.3
13. Смоляр Н.И., Чухрай Н.Л. Соматическая патология как фактор, отягощающий формирование резистентности эмали постоянных зубов. *Стоматология*. 2017; 96(6): 44–47. [Smoliar N.I.,

- Chukhraĭ N.L. Somatic pathology as a negative factor of enamel resistance of the permanent teeth. *Stomatologiya*. 2017; 96(6): 44–47 (In Russ.)). DOI: 10.17116/stomat201796644-48
14. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Громова О.А., Дрокина О.В., Друк И.В., Дубилей Г.С., Ильиных А.А., Кудинова Е.Г., Лисиченко О.В., Логинава Е.Н., Лялюкова Е.А., Нараева Т.А., Надей Е.В., Плотнокова О.В., Пономарева Д.А., Семенкин А.А., Смольнова Т.Ю., Степура О.Б., Суворова А.В., Трошин И.Ю., Шупина М.И., Яковлев В.М. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(1): 2–76. [Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Gromova O.A., Drokina O.V., Druk I.V., Dubiley G.S., Ilinykh A.A., Kudinova E.G., Lisichenko O.V., Loginova E.N., Lyalyukova E.A., Nagaeva T.A., Nadey E.V., Plotnikova O.V., Ponomareva D.A., Semnenkin A.A., Smolnova T.Yu., Stepura O.B., Suvorova A.V., Troshin I.Yu., Shupina M.I., Yakovlev V.M. National recommendations of the russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2016; 11(1): 2–76 (In Russ.)). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001
 15. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016; 24(4): 164–172. [Ben Salha M., Repina N.B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016; 24(4): 164–172 (In Russ.)). DOI: 10.23888/PAV-LOVJ20164164-172
 16. Евсеева М.Е., Еремин М.В., Кошель В.И. Дисплазия соединительной ткани и студенческая диспансеризация: аспекты скрининговой диагностики. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(2-2): 351–353. [Evseyeva M.E., Eremin M.V., Koshel V.I. Heredity connective tissue diseases and student's medical examination: aspects of screening diagnosis. *Medical News of North Caucasus*. 2016; 11(2-2): 351–353 (In Russ.)). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11075
 17. Григорович Э.Ш., Полякова Р.В., Самохина В.И. Особенности стоматологического статуса взрослых и детей, ассоциированные с различными соматическими заболеваниями на фоне дисплазии соединительной ткани. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018; 17(2): 32–37. [Grigorovich E.Sh., Polyakova R.V., Samokhina V.I. Peculiarities of dentistry status of adults and children associated with various somatic diseases on the background of display of connecting tissue. *Paediatric Dentistry and Prophylaxis*. 2018; 17(2): 32–37 (In Russ.)). DOI: 10.25636/PMP.3.2018.2.6
 18. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Степурина Л.Л., Воробьева А.С. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков. *Медицинский Совет*. 2020; 1: 30–40. [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Solov'yeva E.A., Stepurina L.L., Vorob'yeva A.S. Connective tissue dysplasia: a risk factor for osteopenia in children and adolescents. *Medical Council*. 2020; 1: 30–40 (In Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-30-40
 19. Костина И.Н., Кочмашева В.В. Ультразвуковая диагностика остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава. *Проблемы стоматологии*. 2016; 12(2): 95–101. [Kostina I.N., Kochmasheva V.V. The ultrasound visualization of the temporomandibular joint in health. *The actual problems in dentistry*. 2016; 12(2): 95–101 (In Russ.)). DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-2-95-101
 20. Вагнер В.Д., Конев В.П., Коршунов А.С., Курятников К.Н., Суркова В.О., Скурихина А.П., Бондарь А.А. Исследование структуры минерального компонента эмали зубов при дисплазии соединительной ткани методами денситометрии и атомно-силовой микроскопии в раннем постнатальном периоде онтогенеза. *Стоматология*. 2020; 99(6): 7–12. [Vagner V.D., Konev V.P., Korshunov A.S., Kuryatnikov K.N., Surkova V.O., Skurikhina A.P., Bondar A.A. Research of the structure of the mineral component of tooth enamel in connective tissue dysplasia by densitometry and atomic force microscopy in the early postpartum ontogenesis period. *Stomatologiya*. 2020; 99(6): 7–12 (In Russ.)). DOI: 10.17116/stomat2020990617
 21. Дакуко А.Н., Кривцова Л.А., Плеханова М.А., Конев В.П. Новые критерии диагностики степени тяжести дисплазии соединительной ткани у детей. *Терапия*. 2019; 5(7): 102–107. [Dakuko A.N., Krivtsova L.A., Plekhanova M.A., Konev V.P. New criteria for connective tissue dysplasia severity degree diagnosis in pediatric patients. *Therapy*. 2019; 5(7): 102–107 (In Russ.)). DOI: 10.18565/therapy.2019.7.102-107
 22. Успенская О.А., Качесова Е.С. Изменения биохимических показателей крови при лечении быстро прогрессирующего пародонтита. *Проблемы стоматологии*. 2017; 13(2): 33–38. [Uspenskaya O.A., Kachesova E.S. Changes in blood chemistry values in the course of treatment of the rapidly progressive periodontitis. *The actual problems in dentistry*. 2017; 13(2): 33–38 (In Russ.)). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-33-38
 23. Волошина И.М., Беликова Е.В. Карис зубов высокой степени риска и комплаентность пациента. *Эндодонтия Today*. 2020; 18(2): 41–44. [Voloshina I.M., Belikova E.V. High risk dental caries and patient compliance. *Endodontics Today*. 2020; 18(2): 41–44 (In Russ.)). DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-2-41-44
 24. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. *Казанский медицинский журнал*. 2018; 99(4): 698–705. [Baranov A.A., Albitskiy V.Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazan Medical Journal*. 2018; 99(4): 698–705 (In Russ.)). DOI: 10.17816/KMJ2018-698

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Волобуев Владимир Викторович — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vladimir V. Volobuev — Candidate of Medical Science, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Children's Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9752-6911>

e-mail: vladimir.volobueff@yandex.ru

Сухинин Андрей Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Andrey A. Sukhinin — Candidate of Medical Science, Associate Professor; Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kuban State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6178-0299>

e-mail: t-day@yandex.ru

Арутюнов Арменак Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры терапевтической стоматологии, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Armenak V. Arutyunov — M.D., Associate Professor; Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Professor of the Department of Mobilization Preparation of Health and Medicine, Kuban State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

e-mail: armenak@mail.ru

Быкова Наталья Ильинична — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Natalya I. Bykova — Candidate of Medical Science, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Children's Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0573-7242>

e-mail: nataliastom86@mail.ru

Богрова Мария Игоревна — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Maria I. Bogrova — Assistant, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kuban State Medical University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7042-8238>

e-mail: mbogrova@yandex.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36>

© И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.С. Магай, В.П. Булгакова, О.И. Боровикова, 2023

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПУЭРПЕРИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.С. Магай, В.П. Булгакова, О.И. Боровикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Актуальность проблемы связана с отсутствием единой стратегии определения риска развития инфекционных осложнений пuerперия. В настоящее время используются собирательные данные исследований, в которых зарегистрированы основные факторы инфицирования в популяции или когортах женщин после родоразрешения, при этом их точность неизвестна и не позволяет персонализировать прогноз. Статья посвящена анализу значимых факторов риска развития инфекционных осложнений после кесарева сечения (КС) с последующим построением модели их прогнозирования, позволяющей проводить индивидуальный расчет возможности реализации послеродовой инфекции и принять своевременные меры по недопущению данных осложнений. **Цель исследования** — выявление предикторов развития послеродовых гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения с оценкой прогностической значимости и построением статистической модели, способной определить риск их возникновения. **Методы.** Ретроспективное (с января 2019 по январь 2022 г.) когортное исследование (анализ медицинской документации), проведенное в 4 родовспомогательных учреждениях здравоохранения г. Краснодара. Собраны анамнестические, клинические и лабораторные данные всех женщин после родоразрешения путем кесарева сечения. Модель — пациент с диагнозом любой инфекции, связанной с операцией кесарева сечения, в течение 42 суток после родоразрешения: инфекция послеоперационного кожного шва, эндометрит, перитонит, тромбоз, сепсис. Инфекции были сгруппированы для определения единой оценки риска с проведением внутреннего валидационного анализа и разработкой многофакторной модели логистической регрессии. Все анализы проводились с использованием версии R 3.2.3 (SPSS Inc., Chicago, IL), и были использованы методы отчетности по многомерной модели прогнозирования для индивидуального прогноза или диагноза (TRIPOD). **Результаты.** Инфекция после операции кесарева сечения встречалась у 2,50% родильниц ($n = 548$; ДИ 95% 2,6–3,5): расхождение шва на коже — 0,59% ($n = 129$; 95% ДИ 0,41–0,81), эндометрит — 1,46% ($n = 321$; 95% ДИ 1,15–1,94), перитонит — 0,16% ($n = 35$; 95% ДИ 0,11–0,20), тромбоз — 0,04% ($n = 9$; 95% ДИ 0,01–0,05), сепсис — 0,25% ($n = 54$; 95% ДИ 0,15–0,35). Определены 14 основных переменных с высоким прогностическим риском для реализации инфекционных осложнений пuerперия. Модель дискриминировала женщин с наличием гнойно-воспалительных осложнений пuerперия и без них по внутренней валидации (индекс конкордантности = 0,712, 95% ДИ 0,672–0,755). **Заключение.** Предлагаемая модель помогает с высокой точностью прогнозировать риск инфекционных осложнений после абдоминального родоразрешения, а идентификация пациенток высокого риска позволяет осуществить дифференцированный подход с возможным расширением объема проводимых исследований и усилением антибактериальной терапии, что будет способствовать снижению хирургической инфекции пuerперия.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные осложнения пuerперия, кесарево сечение, статистическая модель прогнозирования

Для цитирования: Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Разработка модели прогнозирования риска гнойно-воспалительных осложнений пuerперия после операции кесарева сечения: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 26–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Куценко И.И. является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 23 от 20.12.2018 г.

Вклад авторов: Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С., Булгакова В.П., Боровикова О.И. — разработка концепции и дизайна исследования; Боровиков И.О., Магай А.С., Булгакова В.П., Боровикова О.И. — сбор данных; Куценко И.И., Боровиков И.О. — анализ и интерпретация результатов; Куценко И.И., Боровиков И.О. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Боровиков И.О., Боровикова О.И. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Куценко И.И., Магай А.С., Булгакова В.П. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все

аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru; тел. +7 (909) 443-77-66; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 01.07.2022/ Получена после доработки: 01.11.2022/ Принята к публикации: 16.12.2022

MODEL FOR PREDICTING RISK OF POSTPARTUM PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER CESAREAN SECTION: COHORT RETROSPECTIVE STUDY

Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov, Anton S. Magay, Vera P. Bulgakova, Olga I. Borovikova

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Relevance of the study is related to the lack of a unified strategy for determining the risk of infectious complications of puerperium. Currently, the specialists use the collected data from studies documenting the main factors of infection in a population or cohorts of postpartum women. However, accuracy of these factors is not established and prognosis could not be personalized. The paper analyzes significant risk factors for the infectious complications associated with cesarean section (C-Section) and develops a model for their prognosis and an individual assessment of the risk of postpartum infection in order to take timely preventive measures. **Objective.** To identify predictors of postpartum purulent-inflammatory complications after cesarean section, to evaluate their predictive value, and to develop a statistical model for determining the risk of their occurrence. **Methods.** The cohort retrospective study (January 2019 to January 2022) was conducted in four obstetric health facilities of Krasnodar and was focused on analysis of medical records. Anamnestic, clinical and laboratory data of all women after cesarean section delivery were collected. Model: a patient diagnosed with any infection associated with cesarean section within 42 days after delivery — postoperative suture infection, endometritis, peritonitis, thrombophlebitis, sepsis. Infections were grouped to carry out a single risk assessment with an internal validation test and to develop a multifactor logistic regression model. All analyses were conducted using version R 3.2.3 (SPSS Inc., Chicago, IL) and Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD). **Results.** Infection associated with cesarean section occurred in 2.50% of women ($n = 548$; 95% CI 2.6–3.5), suture disruption — in 0.59% ($n = 129$; 95%, CI 0.41–0.81), endometritis — 1.46% ($n = 321$; 95%, CI 1.15–1.94), peritonitis — 0.16% ($n = 35$; 95%, CI 0.11–0.20), thrombophlebitis 0.04% ($n = 9$; 95%, CI 0.01–0.05), sepsis 0.25% ($n = 54$; 95%, CI 0.15–0.35). The authors have identified 14 major variables with a high prognostic risk for the development of infectious complications of puerperium. The model differentiated women with and without purulent inflammatory complications of puerperium by internal validation (concordance index = 0.712, 95%, CI 0.672–0.755). **Conclusion.** The developed model can be used to accurately predict the risk of infectious complications after abdominal delivery and to identify high-risk patients. It ensures a differentiated approach with a possibility to expand studies and strengthen antibiotic therapy, which promotes reduction of surgical site puerperal infection.

Keywords: purulent-inflammatory complications of puerperium, cesarean section, statistical predictive model

For citation: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magay A.S., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Model for Predicting Risk of Postpartum Purulent-Inflammatory Complications after Cesarean Section: Cohort Retrospective Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1):26–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36>

Funding: no sponsorship was received for this study.

Conflict of interest: one of the authors — Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 23 of December 20, 2018.

Author contributions: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magay A.S., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. — concept statement, contribution to the scientific layout; Borovikov I.O., Magay A.S., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. — data collection; Kutsenko I.I., Borovikov I.O. — data analysis and interpretation; Kutsenko I.I., Borovikov I.O. — literature review, statistical analysis; Borovikov I.O., Borovikova O.I. — drafting of the manuscript and its final version; Kutsenko I.I., Magay A.S., Bulgakova V.P. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru; tel. +7 (909) 443-77-66; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 01.07.2022/ Received after revision: 01.11.2022/ Accepted: 16.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Успехи развития медицинских технологий привели почти к десятикратному возрастанию частоты операции кесарева сечения, при этом, несмотря на широкое распространение, данная операция относится к разряду сложных хирургических вмешательств с высокой частотой осложнений — в частности, почти в пять раз больший риск послеродовой инфекции, чем вагинальные роды [1–4]. Наиболее частые инфекционные осложнения, которые могут возникнуть после кесарева сечения, — это эндометрит, перитонит, сепсис и тромбофлебит вен таза, являются одними из основных причин материнской смертности [5–9]. Учитывая высокий риск инфекционных осложнений после кесарева сечения, в большинстве стран с профилактической целью рекомендуется однократное введение антибиотиков широкого спектра действия для всех пациенток за 30–60 минут до начала операции, при этом антибиотикопрофилактика не гарантирует 100% предотвращения инфекции [2, 9–12]. Наиболее частым проявлением послеродовой инфекции является эндометрит (частота его после самопроизвольных родов составляет, по мнению разных авторов, 0,3–5,0%, после кесарева сечения — 0,5–15,0%), именно он является основным фактором для формирования некроза маточной ткани и несостоятельного рубца на ней, генерализации инфекции, сепсиса [1, 6, 13–15]. Предикторы, способствующие возникновению гнойно-септических осложнений после кесарева сечения, можно разделить на несколько групп: анамнестические; факторы, связанные с техникой ушивания; связанные с изменением нижнего сегмента матки (срок беременности, период родов, уровень разреза матки); факторы, возможно, связанные с заживлением рубца; генетические — связанные с дисплазией соединительной ткани и способностью к репарации тканей [3, 16–18]. Таким образом, формирование «инфекционного риска» происходит до и во время беременности, а реализуется в послеродовом периоде. Соответственно, факторы риска создают определенные условия, так называемый «преморбидный фон», который становится основой реализации последующих воспалительных процессов.

Современные исследования подтверждают, что комплексные пред-, пери- и профилактические послеоперационные мероприятия, могут привести к снижению акушерской инфекции [1, 5, 10, 17–21]. Существуют определенные группы пациенток, подвергающихся значительно более высокому риску развития инфекционных осложнений, поэтому их выявление с реализацией мер по инфекционному контролю, по мнению большинства клиницистов, является наиболее рациональным [6, 8, 22–25]. Эффективность профилактических мероприятий при воспалительных осложнениях пуэрперия значительно возрастает при их ранней диагностике или прогнозировании вероятности с учетом соответствующих факторов риска. Известно, что клинические проявления послеродовой инфекции утратили свою информативность в связи с формированием стертых и латентных форм заболеваний, в этих случаях прогрессирование воспалительного процесса может

наступить после выписки родильницы из стационара, поэтому отсутствие полных сведений о течении отдаленного послеродового периода у большинства пациенток искажает картину об истинной частоте гнойно-септических осложнений [8, 26–29].

Цель исследования — выявление предикторов развития послеродовых гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения с оценкой прогностической значимости и построением статистической модели, способной определить риск их возникновения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование — анализ медицинской документации 4 родовспомогательных учреждений здравоохранения г. Краснодара. Собраны анамнестические, клинические и лабораторные данные всех женщин после родоразрешения путем кесарева сечения.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Анализ осложнений после проведенной операции кесарева сечения основывался на данных медицинской карты стационарных больных (истории родов), родоразрешенных с января 2019 по январь 2022 г. в четырех медицинских учреждениях г. Краснодара: государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, перинатальный центр (количество родов — 20912, количество кесаревых сечений (КС) — 7675); государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, перинатальный центр (количество родов — 24597, количество КС — 7474); государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, родильное отделение (количество родов — 6723, КС — 1950); государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (количество родов за 3 года — 21531, КС — 4823). Общее количество родов за данный период — 73763, КС — 21925.

Критерии соответствия

Критерии включения

Родоразрешение путем операции кесарева сечения; наличие инфекционного осложнения после кесарева сечения, подтвержденное клиническими, лабораторными и функциональными методами диагностики в течение 42 дней после родов.

Критерии не включения

Тяжелая экстрагенитальная патология; наследственный и приобретенный иммунодефицит.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз послеродовых гнойно-септических осложнений ставился на основании критериев, отраженных в клинических рекомендациях МЗ РФ «Септические осложнения в акушерстве» от 10.01.2017 г.¹ [30].

Подбор участников в группы

На основе анализа 21 925 историй родов пациенток после родоразрешения путем операции кесарева сечения было выявлено 548 пациенток с осложненным пуэрперием. Моделью послеродового инфекционного осложнения был определен пациент с диагнозом любой инфекции, связанной с операцией кесарева сечения, в течение 42 суток после родоразрешения: инфекция послеоперационного кожного шва, эндометрит, перитонит, тромбофлебит, сепсис (МКБ-10 O85 «Послеродовой сепсис», «O86.0 Инфекция хирургической акушерской раны», «O86.8 Другие уточненные послеродовые инфекции»). Данные послеродовые инфекции были сгруппированы для определения единой оценки риска, что должно способствовать лучшей интерпретации результатов и, соответственно, менеджменту родильниц с проведением целенаправленной рациональной терапии. На основании социodemографических, анамнестических, клинических лабораторных и сонографических данных было выделено 5 групп: группа А — расхождение шва на коже; группа В — эндометрит; группа С — перитонит; группа D — тромбофлебит; группа E — сепсис.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Создание номограммы, включающей 14 переменных, определяемых после родоразрешения, позволяющей определить индивидуальный для каждой пациентки риск инфекционных осложнений пуэрперия после абдоминального родоразрешения.

Дополнительные показатели исследования

Создание статистической модели прогнозируемой вероятности развития инфекционных осложнений пуэрперия.

Методы измерения целевых показателей

В течение 36-месячного набора данных с проведением внутреннего валидационного анализа была разработана многофакторная модель логистической регрессии. Перед уменьшением переменных в этой модели каждая из них проверялась на наличие коллинеарности с использованием переменного коэффициента инфляции — если последняя присутствовала, то эта переменная удалялась из полной модели. Затем было проведено дополнительное уменьшение модели с анализом наиболее значимых факторов риска для ее лучшей интерпретации. Уменьшение переменных было выполнено методом аппроксимации

Harrell's «Stepdown» путем ранжирования каждой из них в R^2 модели от наименьшего изменения в R^2 до наибольшего [31]. При каждом удалении дискриминация модели рассчитывалась и прекращалась, когда это изменение составляло менее 0,001. Точность модели измерялась с использованием методов дискриминации и калибровки. Дискриминация определялась с использованием индекса соответствия или с-статистики, при этом коэффициент конкордантности отражал вероятность того, что для любой случайно выбранной пары индивидов, одной с результатом и одной без результата, модель присваивает индивиду более высокую вероятность с результатом [32]. Индекс конкордантности колеблется от 0 до 1, где 1 указывает на идеальную дискриминацию (дискриминация модели 100%), а 0,5 указывает на то, что модель работает не лучше случайности (дискриминация 50%).

Точность модели также была визуализирована с использованием калибровочного графика, который отображает прогнозируемый риск модели по сравнению с фактическим риском в диапазоне прогнозируемых вероятностей. График отображает направление и величину неправильной калибровки модели в диапазоне вероятностей, а прямая линия указывает на идеальное соотношение. Мера общей производительности модели оценивалась с использованием оценки Брайера [33]. Во время внутренней валидации оценки дискриминации и калибровки с поправкой на смещение измерялись с использованием интерполяции начальной загрузки 1000 для уменьшения смещения в отчетном измерении или графике.

На основе построенной модели была создана номограмма для более легкой визуализации факторов риска и исхода (в дальнейшем для облегчения клинического использования модели планируется создание онлайн-калькулятора) и кривая принятия решений с диапазоном пороговых вероятностей, для которых модель прогнозирования будет иметь клиническую ценность. Анализ кривой принятия решений дает представление о клинических последствиях использования модели путем определения взаимосвязи между выбранным прогнозируемым порогом вероятности и относительным значением ложноположительных и ложноотрицательных результатов для получения наиболее адекватного значения от использования модели при этом пороге [34, 35].

Переменные (предикторы, модификаторы эффекта)

При создании модели было рассмотрено 36 потенциальных предикторов риска, далее процесс устранения переменных привел к 14 факторам в окончательной модели прогноза риска послеоперационных инфекционных осложнений: высокий индекс массы тела (ИМТ), увеличение числа повторных кесаревых сечений, сроки оперативного родоразрешения, кесарево сечение, произведенное при наличии вагинальных инфекций, анемия, низкий гестационный срок, аномалии родовой деятельности,

¹ Письмо Минздрава России от 06.02.2017 № 15-4/10/2-728 «О направлении клинических рекомендаций «Септические осложнения в акушерстве» (вместе с «Клиническими рекомендациями (протоколом лечения)...», утверждены Российским обществом акушеров-гинекологов 10.01.2017, Обществом акушерских анестезиологов-реаниматологов 09.01.2017). Available: http://uklcrb.ru/doc/010419_1505.pdf

пельвиоцефалическая диспропорция, макросомия плода, хориоамнионит, продолжительность операции более 60 минут с кровопотерей более 1000 мл.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Все анализы проводились с использованием версии R 3.2.3 (SPSS Inc., Chicago, IL), и были использованы методы отчетности по многомерной модели прогнозирования для индивидуального прогноза или диагноза (TRIPOD) [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Из 21 925 женщин у 2,50% ($n = 548$; 95% ДИ 2,6–3,5) развивалась определяемая инфекция после операции кесарева сечения: 0,59% ($n = 129$; 95% ДИ 0,41–0,81) расхождение шва на коже, 1,46% ($n = 321$; 95% ДИ 1,15–1,94) эндометрит, 0,16% ($n = 35$; 95% ДИ 0,11–0,20) перитонит, 0,04% ($n = 9$; 95% ДИ 0,01–0,05) септический тромбофлебит, 0,25% ($n = 54$; 95% ДИ 0,15–0,35) сепсис (рис. 1).

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

Характеристики выборки исследования

Основные анамнестические, клинические и технические факторы родоразрешения представлены в таблице 1.

Основной результат исследования

Процесс устранения переменных привел к 14 факторам в окончательной модели прогноза риска послеоперационных инфекционных осложнений. Каждую зарегистрированную переменную внесли в окончательную модель с расчетом межквартильных отношений шансов (ОШ) для категориальных и непрерывных предикторов. В модели каждое отношение шансов зависит от установки по крайней мере одного другого фактора: высокий ИМТ, анемия, вагинальные инфекции, экстренное кесарево сечение и предыдущее количество оперативных родов были

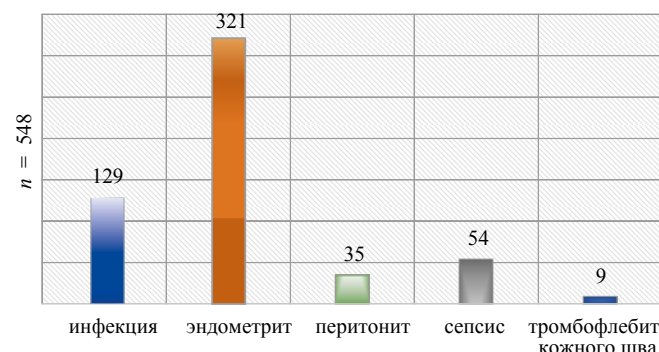


Рис. 1. Структура инфекционных осложнений после кесарева сечения.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 1. Pattern of infectious complications after cesarean section.

Note: compiled by the authors.

самыми сильными предикторами реализации инфекционных осложнений пуэрперия после абдоминального родоразрешения в плане построения окончательной модели (табл. 2).

Номограмма позволяет визуализировать отношения предикторов друг с другом для ручного расчета прогнозов и доступна в качестве инструмента для экспертной оценки. При внутренней валидации окончательная модель смогла точно различать женщин с инфекцией и без нее в 71,2% случаев (индекс конкордантности = 0,712, 95% ДИ 0,672–0,755, Брайер = 0,068) (рис. 3).

Точность модели определена с использованием калибровочной кривой при временной проверке, которая показывает, что модель является наиболее точной, когда прогнозируемые вероятности находятся в диапазоне от 0 до 45%, оценка модели выше фактических вероятностей начинается при превышении порога прогнозов 50–60% (рис. 4).

Анализ кривой принятия решений отображает кривые полезного использования для модели, прогнозирующей риск развития послеоперационной инфекции после кесарева сечения (рис. 5).

Например, если порог в 20% используется для обозначения пациентов с высоким риском развития инфекции и если они достигают этого порога, то получают дополнительную терапию.

Дополнительные результаты исследования

Преимущество модели заключается в том, что модель идентифицирует еще до 30 случаев на 1000 без увеличения количества пациенток, которым проводилось лечение без необходимости, по сравнению с тотальным назначением антибиотикопрофилактики или усилением антибактериальной терапии. По-видимому, нет никакой целесообразности в использовании 60%-го порога для модели выявления женщин, которые подвергаются повышенному риску развития инфекции. Принятие решений на основе предлагаемой модели обеспечивает более дифференцированный подход к назначению антибактериальных препаратов пациенткам по сравнению с кривой «лечить всех» для пороговых значений от 5 до 55% (то есть дополнительное назначение антибиотиков сверх рекомендуемой профилактической терапии для всех).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное нами исследование продемонстрировало высокую степень точности в составлении клинических прогнозов. Использование многомерных методов логистической регрессии привело к разработке интерпретируемой и относительно точной статистической модели прогнозирования, которая может предсказать индивидуальную вероятность развития инфекционных осложнений после кесарева сечения, что предполагает персонализированную оценку риска каждой пациентки в плане развития инфекционных осложнений в течение 42 дней после абдоминального родоразрешения. Номограмма, включающая 14 переменных, позволяет оценить риск инфекции пуэрперия после операции кесарева сечения, позволяет

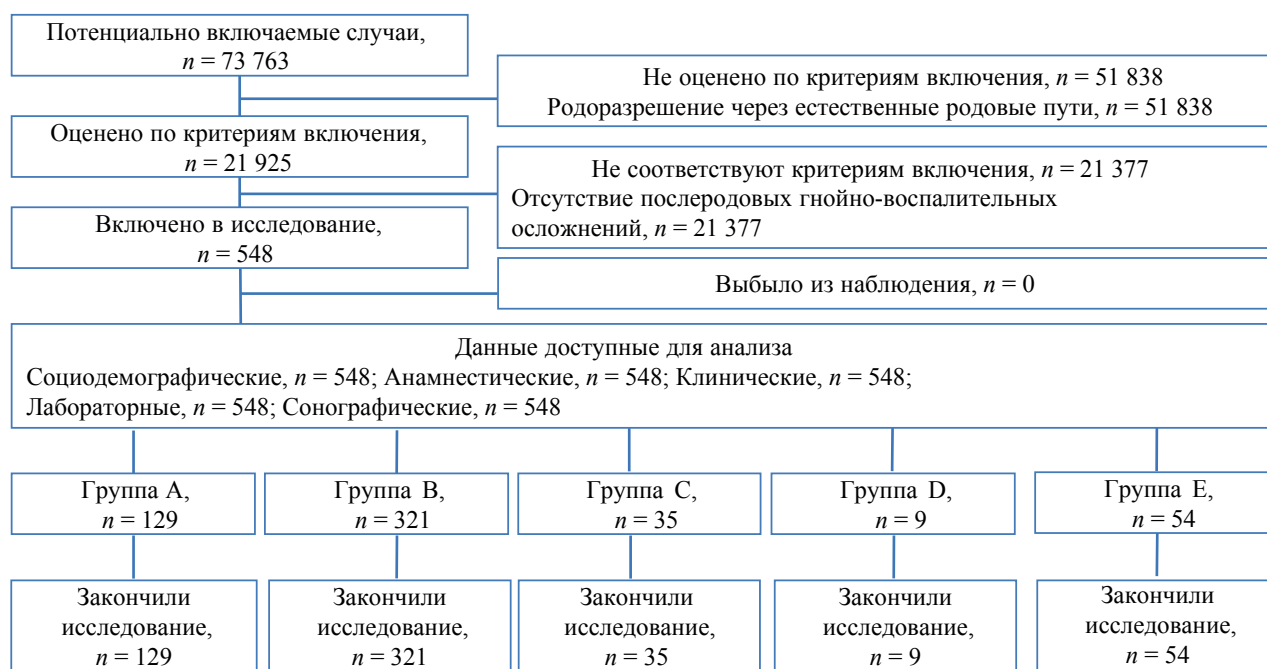


Рис. 2. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: Блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами.

Fig. 2. Schematic diagram of the research design.

Note: A flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations.

определить достаточно точный прогноз в отношении риска инфекционных осложнений пуэрперия и принять соответствующие меры.

Ограничения исследования

Ограничения ретроспективного анализа связаны с определенным потенциалом «предвзятости» документации. Несмотря на возможность развития уникальных факторов риска, связанных с каждым отдельным типом инфекции, текущее принятие решений сосредоточено на лечении всех причин послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений единым образом — то есть профилактическая терапия в большинстве случаев состоит из первоначального введения антибиотиков широкого спектра действия и ожидания результатов посевов микрофлоры для руководства этиотропным лечением.

Интерпретация результатов исследования

В современной акушерской практике отсутствует единая стратегия для определения риска развития инфекционных осложнений пуэрперия. В настоящее время используются собирательные данные исследований, к которых зарегистрированы основные факторы инфицирования в популяции или определенных когортах женщин после операции кесарева сечения. Несмотря на такой подход, его точность неизвестна и не позволяет персонализировать прогноз для пациенток, имеющих отличающиеся от наиболее часто встречающихся факторы риска. Проведено достаточное количество исследований, в которых учитывались факторы риска послеродовых инфекционных осложнений, главными из которых считаются аномалии родовой деятельности, возраст матери, ожирение, подо-

зрение на пельвиоцефалическую диспропорцию и макро-сомию плода и др., но вышеперечисленные исследования не были систематизированы и не смогли определить градацию факторов риска развития послеоперационной инфекции [2, 20, 37].

Имеются противоречивые сведения о влиянии назначения более высоких доз антибиотиков на инфекционные исходы, в связи с чем эта модель также может быть полезна в данной ситуации — с расчетом конкретного индивидуального риска с учетом нескольких факторов [2, 7, 13, 22, 24, 38]. При повышении порога рассматривается возможность назначения дополнительной терапии или более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде, что в случае порога принятия решения с риском от 5 до 55% должно быть более целесообразно и эффективно по сравнению с лечением или мониторингом всех пациенток с высоким риском без увеличения ложноположительных результатов. Кроме того, данная модель является наглядной, обеспечивая осведомленность пациенток о вероятных рисках, признаках и симптомах инфекционного процесса в послеоперационном периоде. Увеличение числа предыдущих кесаревых сечений в нашем исследовании было идентифицировано как значимый предиктор, согласующийся с другими исследованиями, показывающими высокую материнскую заболеваемость, увеличивающуюся с каждой последующей операцией [1, 4, 15, 38, 39].

Еще одним свойством разработанной модели является то, что она объединяет основные факторы риска в единую прогностическую вероятность, которая легко интерпретируется и предсказывает риск любой инфекции пуэрперия, относящейся к операции. Намеренная

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование (n; %)**Table 1.** Characteristics of patients included in the study (n; %)

№	Признак	ГВО после кесарева сечения (n = 548)	Отсутствие ГВО после кесарева сечения (n = 21 377)	p^* $p > 0,05$
1	Средний возраст (лет)	31,4 ± 5,9	26,8 ± 5,9	0,02*
	Возраст ≥ 30 лет	331 (60,4)	8529 (39,9)	
2	Гестационный срок (дни)	252,7 ± 63,0	267,4 ± 62,6	0,47
3	ИМТ	30,5 ± 3,1	27,2 ± 3,2	<0,001*
	ИМТ ≥ 30	313 (57,1)	5259 (24,6)	
4	Курение (%)	65 (11,9)	1582 (7,4)	0,02*
5	Хроническая соматическая и гинекологическая патология			
	Экстрагенитальные очаги инфекции	362 (66,1)	6519 (30,5)	<0,001*
	Гинекологическая патология	407 (74,3)	7292 (34,1)	<0,001*
6	Течение настоящей беременности			
	Угроза прерывания	305 (55,7)	8214 (38,4)	0,02*
	Пред- и гестационный сахарный диабет	180 (32,8)	4317 (20,2)	0,05*
	Анемия	169 (30,8)	1532 (7,2)	<0,001*
	Преэклампсия	61 (9,3)	552 (2,6)	0,02*
	Плацентарная недостаточность	167 (30,5)	7011 (32,8)	0,24
	Макросомия	73 (13,3)	1193 (5,6)	0,01*
	Вагинальные инфекции	489 (89,2)	10 047 (47,0)	0,01*
	Острые респираторные инфекции	436 (79,6)	13 405 (62,7)	0,08
	Хориоамнионит	86 (15,7)	813 (3,8)	0,01*
7	Паритет			
	Аборты	396 (72,3)	12 628 (59,1)	0,05*
	1 роды	321 (58,6)	14 016 (65,7)	0,07
	2 роды	180 (32,8)	6546 (30,6)	0,64
	≥3 родов	47 (8,6)	815 (3,8)	0,05*
8	Выполнение кесарева сечения:			
	Интранатально	225 (41,1)	13 964 (65,3)	0,05*
	Экстренное	414 (75,5)	7261 (34,0)	0,01*
9	Показания к кесареву сечению			
	Аномалии родовой деятельности	91 (16,6)	3571 (16,7)	0,64
	Клинически узкий таз	61 (11,1)	834 (3,9)	<0,001*
	Преэклампсия	29 (5,3)	918 (4,3)	0,08
	Предлежание плаценты	27 (4,9)	825 (3,9)	0,08
	Отслойка плаценты	19 (3,5)	809 (3,8)	0,64
	Дистресс плода	46 (8,4)	2172 (10,2)	0,07
	Многоплодная беременность	34 (6,2)	821 (3,8)	0,05*
	Повторное кесарево сечение	241 (44,0)	11 427 (53,4)	0,06
10	Безводный промежуток перед родоразрешением			
	≥24 часов	108 (19,7)	688 (3,2)	<0,001*
11	Техника кесарева сечения			
	Лапаротомия			
	По Пфанненштилю	332 (60,6)	14 327 (67,0)	0,06
	По Joel-Cohen	178 (32,5)	5915 (27,7)	0,06
	Нижнесрединная	38 (6,9)	1135 (5,3)	0,24
	Разрез на матке			
	Поперечный	418 (76,3)	19 064 (89,2)	0,47
	Истмико-корпоральный	95 (17,3)	1621 (7,6)	0,01*
	Корпоральный	35 (6,4)	692 (3,2)	0,05*
	Способ ушивания послеоперационной раны на матке			
	Полигликолид однорядный	357 (65,1)	11 935 (55,8)	0,06
	Полигликолид двухрядный	191 (34,9)	9442 (44,2)	

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Признак	ГВО после кесарева сечения (n = 548)	Отсутствие ГВО после кесарева сечения (n = 21 377)	p* p > 0,05
	Длительность операции (минут)	48,3 ± 17,4	39,5 ± 16,9	0,05*
	Свыше 60 минут	87 (15,9)	1761 (8,7)	
12	Кровопотеря (мл)	719 ± 416	536 ± 402	0,05*
	<1000	462 (84,3)	19 314 (90,3)	0,07
	1000–1499	74 (13,5)	1835 (8,6)	0,05*
	≥1500	12 (2,2)	229 (1,1)	0,05*
	Гемотрансфузия	83 (15,1)	922 (4,3)	<0,001*

Примечание: таблица составлена авторами; ИМТ — индекс массы тела; ГВО — гнойно-воспалительные осложнения; * — значимость различий между группами.

Note: compiled by the authors; ИМТ — body mass index; ГВО — purulent-inflammatory complications; * — significance of differences between groups.

Таблица 2. Межквартильные и простые отношения шансов для непрерывных и категориальных предикторов для окончательной модели, прогнозирующей риск развития инфекционных осложнений после кесарева сечения
Table 2. Interquartile and simple odds ratios for continuous and categorical predictors for the final model predicting the risk of developing infectious complications after CS

Фактор риска	Низкий	Высокий	Разность	Эффект	SE*	<0,95	>0,95
Гестационный срок (дней)	166	292	126	-0,146	0,057	-0,257	-0,035
ОШ	166	292	126	0,864		0,773	0,966
ИМТ (кг/м ²)	23,3	36,7	13,4	0,361	0,134	0,099	0,623
ОШ	23,3	36,7	13,4	1,435		1,104	1,865
Анемия	3	1		0,802	0,284	1,086	2,755
ОШ	3	1		1,791		0,924	3,263
Количество предыдущих КС	1	5	4	2,412	0,647	1,143	3,680
ОШ	1	5	4	11,154		3,137	3,662
Макросомия плода	3	2		-0,268	0,289	-0,834	0,299
ОШ	3	2		0,765		0,434	1,348
Экстренное КС	3	1		0,791	0,367	0,0722	1,510
ОШ	3	1		2,205		1,075	4,525
Продолжительность КС	21	84	63	-0,262	0,068	-0,289	-0,044
ОШ	21	84	63	0,986		0,922	1,134
Безводный промежуток (часы)	0,20	953	953	0,024	0,012	-0,0002	1,060
ОШ	0,20	953	953	5,543		1,864	6,357
Аномалии родовой деятельности	2	1		1,040	0,283	0,486	1,595
ОШ	2	1		2,830		1,625	4,927
Клинически узкий таз	4	1		2,063	0,461	1,092	1,434
ОШ	4	1		4,268		2,704	8,133
Хориоамнионит	1	2		0,569	0,312	-0,043	1,181
ОШ	1	2		1,767		0,958	3,257
Сахарный диабет	2	1		0,579	0,296	-0,0003	1,158
ОШ	2	1		1,784		1,000	3,184
Рост патогенной вагинальной флоры	5	8	3	0,561	0,735	1,162	3,824
ОШ	5	8	3	9,062		2,625	24,306
Кровопотеря > 1000 мл	3	1	2	1,918	0,240	0,839	2,042
ОШ	3	1		2,050		1,029	1,863

Примечание: таблица составлена авторами; SE* — стандартная ошибка среднего отклонения; ИМТ — индекс массы тела; КС — кесарево сечение; ОШ — межквартильное отношение шансов.

Note: compiled by the authors; SE* — standard error mean deviation; ИМТ — body mass index; КС — cesarean section; ОШ — interquartile odds ratio.

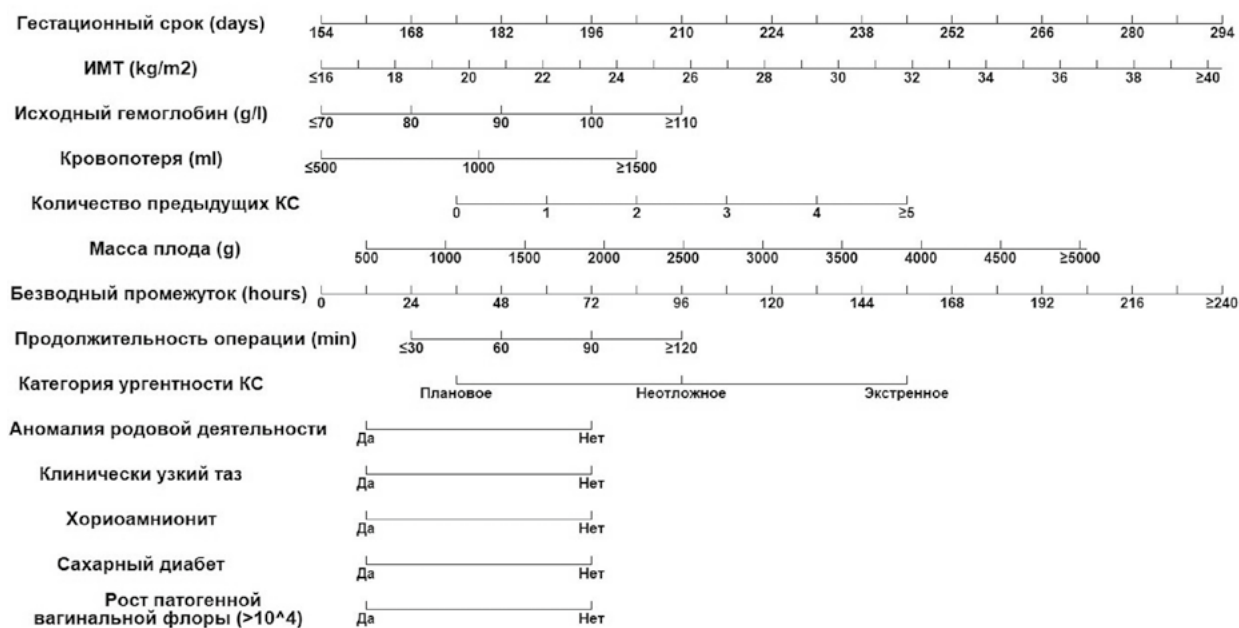


Рис. 3. Номограмма для прогнозирования вероятности инфекции после кесарева сечения. Назначенные баллы для всех переменных затем добавляются для определения общего их количества. Вертикальная линия может быть проведена от общих точек к прогнозируемой вероятности послеоперационной линии инфекции.

Примечание: рисунок составлен авторами; ИМТ — индекс массы тела; КС — кесарево сечение.

Fig. 3. Nomogram for predicting probability of infection after cesarean section. Assigned scores for all variables are then added to determine their total amount. Vertical line can be drawn from common points to the predicted probability of post-operative infection line.

Note: compiled by the authors; IMT – body mass index; KC – cesarean section.

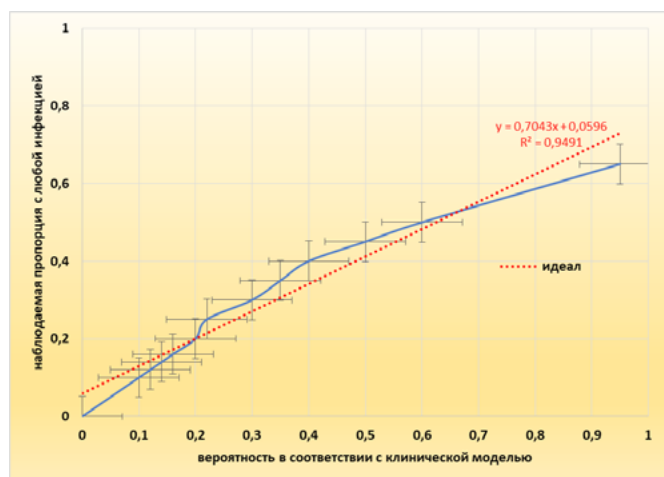


Рис. 4. Калибровочная кривая производительности модели, прогнозирующей риск развития инфекции после кесарева сечения.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 4. Calibration curve of model performance predicting risk of infection after cesarean section.

Note: compiled by the authors.

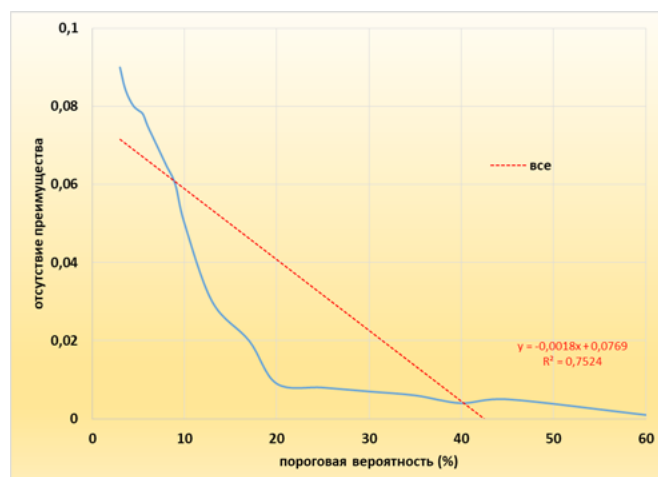


Рис. 5. Анализ кривой принятия решений модели.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 5. Decision curve analysis of the model.

Note: compiled by the authors.

группировка всех рисков в один исход проведена по нескольким причинам: во-первых, чтобы обеспечить единую их оценку для пациенток, простую для понимания; во-вторых, в настоящее время сложно представить большое количество инфекционных осложнений для построения точной модели для каждого подтипа инфекции и, в-третьих, несмотря на то что существует определенное число уникальных факторов риска, способствующих развитию каждой отдельной инфекции, цель модели состоит в том, чтобы иметь возможность обеспечить простую единую оценку риска, которая

полезна для консультирования пациенток и планирования лечения на основе анамнестических, акушерских и хирургических переменных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогностическая номограмма, включающая в себя 14 переменных, анализируемых непосредственно после родоразрешения, позволяет определить индивидуальный для каждой пациентки риск инфекционных осложнений пуэрперия после абдоминального родоразрешения и провести своевременные меры по их предотвращению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Жилинкова Н.Г. Современные представления о пуэрперальных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков. Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019; 7(3): 70–75. [Zhilinkova N.G. Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance and the end of the antibiotic era. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3): 70–75 (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13010.
2. Shi M., Chen L., Ma X., Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1): 696. DOI: 10.1186/s12884-022-04982-8
3. Коробков Н.А. Структура внутрибольничных инфекционно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения. *Вестник Авиценны*. 2018; 20(1): 20–25. [Korobkov N.A. Structure of nosocomial infectious and inflammatory complications after abdominal delivery. *Avicenna Bulletin*. 2018; 20(1): 20–25 (In Russ.)]. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-1-20-25
4. Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О. Особенности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях III уровня. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 49–58. [Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O. Features of abdominal delivery in obstetric institutions of level III. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(2): 49–58 (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-49-58
5. Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J. Perinat. Med.* 2018; 46(3): 271–278. DOI: 10.1515/jpm-2016-0389. PMID: 28672754.
6. Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Иванников Н.Ю., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Любешкина В.А., Таалайбекова А.Т. Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде у родильниц высокого риска. *Медицинский совет*. 2020; 3: 164–169. [Mitichkin A.E., Dobrokhotova Yu.E., Ivannikov N.Yu., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Lyubeshkina V.A., Taalaybekova A.T. Prophylaxis of purulent-septic diseases of postpartum period for high-risk puerperas. *Medical Council*. 2020; 3: 164–169 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-164-169.
7. Igwemadu G.T., Eleje G.U., Eno E.E., Akunaeziri U.A., Afolabi F.A., Alao A.I., Ochima O. Single-dose versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for preventing caesarean section postpartum infections: A randomized controlled trial. *Women's Health (Lond)*. 2022; 18: 17455057221101071. DOI: 10.1177/17455057221101071
8. Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du postpartum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF [Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines]. *Gynecol. Obstet. Fert. Senol.* 2019; 47(5): 442–450. French. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.013
9. Witter F.R., Lawson P., Ferrell J. Decreasing cesarean section surgical site infection: an ongoing comprehensive quality improvement program. *Am. J. Infect. Control*. 2014; 42(4): 429–431. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.12.004
10. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Реброва Т.В., Бирюкова Н.В., Матвеев М.О. Новые подходы к ранней диагностике послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(1): 68–72. [Chechneva M.A., Titchenko Yu.P., Rebrova T.V., Biriukova N.V., Matveev M.O. New approaches to the early diagnosis of postpartum endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20(1): 68–72 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20202001168
11. Hsu C.D., Cohn I., Caban R. Reduction and sustainability of cesarean section surgical site infection: An evidence-based, innovative, and multidisciplinary quality improvement intervention bundle program. *Am. J. Infect. Control*. 2016; 44(11): 1315–1320. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.04.217
12. Knight M., Chiochia V., Partlett C., Rivero-Arias O., Hua X., Hinshaw K., Tuffnell D., Linsell L., Juszczak E.; ANODE collaborative group. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10189): 2395–2403. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30773-1
13. Vallejo M.C., Attaallah A.F., Shapiro R.E., Elzamzamy O.M., Mueller M.G., Eller W.S. Independent risk factors for surgical site infection after cesarean delivery in a rural tertiary care medical center. *J. Anesth*. 2017; 31(1): 120–126. DOI: 10.1007/s00540-016-2266-2
14. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220(4): B2–B10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.216
15. Moulton L.J., Munoz J.L., Lachiewicz M., Liu X., Goje O. Surgical site infection after cesarean delivery: incidence and risk factors at a US academic institution. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(14): 1873–1880. DOI: 10.1080/14767058.2017.1330882
16. Gomaa K., Abdelraheem A.R., El Gelany S., Khalifa E.M., Yousef A.M., Hassan H. Incidence, risk factors and management of post cesarean section surgical site infection (SSI) in a tertiary hospital in Egypt: a five-year retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 634. DOI: 10.1186/s12884-021-04054-3
17. Saeed K.B., Corcoran P., O'Riordan M., Greene R.A. Risk factors for surgical site infection after cesarean delivery: A case-control study. *Am. J. Infect. Control*. 2019; 47(2): 164–169. DOI: 10.1016/j.ajic.2018.07.023
18. He X., Li D., Sun T., Dai Q., Hu M., Zhu Z., Sun X., Zhou J. Risk factors for surgical site infection after cesarean delivery in a rural area in China: A case-controlled study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2021; 72: 103110. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103110
19. Moulton L.J., Munoz J.L., Lachiewicz M., Liu X., Goje O. Surgical site infection after cesarean delivery: incidence and risk factors at a US academic institution. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(14): 1873–1880. DOI: 10.1080/14767058.2017.1330882
20. Riley M.M., Suda D., Tabsh K., Flood A., Pegues D.A. Reduction of surgical site infections in low transverse cesarean section at a university hospital. *Am. J. Infect. Control*. 2012; 40(9): 820–825. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.12.011
21. Harris P.A., Taylor R., Thielke R., Payne J., Gonzalez N., Conde J.G. Research electronic data capture (REDCap) — a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* 2009; 42(2): 377–381. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
22. Moulton L.J., Eric Jelovsek J., Lachiewicz M., Chagin K., Goje O. A model to predict risk of postpartum infection after Caesarean delivery. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(18): 2409–2417. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344632

23. Moulton L.J., Lachiewicz M., Liu X., Goje O. Endomyometritis after cesarean delivery in the era of antibiotic prophylaxis: incidence and risk factors. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(9): 1214–1219. DOI: 10.1080/14767058.2017.1312330
24. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W., Leas B., Stone E.C., Kelz R.R., Reinke C.E., Morgan S., Solomkin J.S., Mazuski J.E., Dellinger E.P., Itani K.M.F., Berbari E.F., Segreti J., Parvizi J., Blanchard J., Allen G., Kluytmans J.A.J.W., Donlan R., Schechter W.P.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152(8): 784–791. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904
25. Shea S.K., Soper D.E. Prevention of Cesarean Delivery Surgical Site Infections. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2019; 74(2): 99–110. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000645
26. Axelsson D., Blomberg M. Maternal obesity, obstetric interventions and post-partum anaemia increase the risk of post-partum sepsis: a population-based cohort study based on Swedish medical health registers. *Infect. Dis. (Lond).* 2017; 49(10): 765–771. DOI: 10.1080/23744235.2017.1341055
27. Tanaka H., Katsuragi S., Hasegawa J., Tanaka K., Osato K., Nakata M., Murakoshi T., Sekizawa A., Kanayama N., Ishiwata I., Ikeda T. The most common causative bacteria in maternal sepsis-related deaths in Japan were group A Streptococcus: A nationwide survey. *J. Infect. Chemother.* 2019; 25(1): 41–44. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.10.004
28. Blumenfeld Y.J., El-Sayed Y.Y., Lyell D.J., Nelson L.M., Butwick A.J. Risk Factors for Prolonged Postpartum Length of Stay Following Cesarean Delivery. *Am. J. Perinatol.* 2015; 32(9): 825–832. DOI: 10.1055/s-0034-1543953
29. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(3): e103–e119. DOI: 10.1097/AOG.00000000000002833
30. Оленев А.С., Конопляников А.Г., Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз. *Доктор.Ру.* 2020; 19(6): 7–14. [Olenov A.S., Konoplyannikov A.G., Vuchonovich Yu.D., Ziyadinov A.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis. *Doctor. Ru.* 2020; 19(6): 7–14 (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14
31. Helmreich J.E. Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression and Survival Analysis (2nd Edition). *Journal of Statistical Software 70 (Book Review 2)*. DOI:10.18637/jss.v070.b02
32. Cook N.R. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin. Chem.* 2008; 54(1): 17–23. DOI: 10.1373/clinchem.2007.096529
33. Rufibach K. Use of Brier score to assess binary predictions. *J. Clin. Epidemiol.* 2010; 63(8): 938–939; author reply 939. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.11.009
34. Van Calster B., Vickers A.J. Calibration of risk prediction models: impact on decision-analytic performance. *Med. Decis. Making.* 2015; 35(2): 162–169. DOI: 10.1177/0272989X14547233
35. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W., Leas B., Stone E.C., Kelz R.R., Reinke C.E., Morgan S., Solomkin J.S., Mazuski J.E., Dellinger E.P., Itani K.M.F., Berbari E.F., Segreti J., Parvizi J., Blanchard J., Allen G., Kluytmans J.A.J.W., Donlan R., Schechter W.P.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152(8): 784–791. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904
36. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G., Moons K.G. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *J. Clin. Epidemiol.* 2015; 68(2): 134–143. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.11.010
37. Sandall J., Tribe R.M., Avery L., Mola G., Visser G.H., Homer C.S., Gibbons D., Kelly N.M., Kennedy H.P., Kidanto H., Taylor P., Temmerman M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet.* 2018; 392(10155): 1349–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31930-5
38. Gan R.X., Li Y., Song J., Wen Q., Lu G.X., Lin G., Gong F. Pregnancy Outcomes of Different Endometrial Preparation in Patients with a History of Cesarean Section. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 813791. DOI: 10.3389/fendo.2022.813791
39. Верес И.А. Анализ клинических проявлений послеродовой субинволюции матки как предстadium гипотонического послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(5): 84–90. [Veres I.A. Analysis of the clinical manifestations of postpartum subinvolution of the uterus as a pre-stage of hypotonic postpartum endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020; 20(5): 84–90 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20202005184

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>
e-mail: luzum69@mail.ru

Боровиков Игорь Олегович — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Igor O. Borovikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>
e-mail: bio2302@mail.ru

Магай Антон Сергеевич — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Anton S. Magay — Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University;

<https://orcid.org/0000-0003-2910-8798>
e-mail: anton.magay@mail.ru

Булгакова Вера Павловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vera P. Bulgakova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>
e-mail: bvp1082@mail.ru

Боровикова Ольга Игоревна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Olga I. Borovikova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>
e-mail: borovikovaioi@oxy-center.ru

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН ПРИ РОЖДЕНИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Поспелова, Т.В. Маркова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. До настоящего времени много споров вызывает оценка антропометрических показателей новорожденных при многоплодии. Специфические осложнения антенатального периода оказывают влияние на антропометрические показатели новорожденных из монохориальных диамниотических двоен. **Цель исследования** — оценка параметров физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен с использованием стандартов, предложенных в программе INTERGROWTH-21st с учетом специфических осложнений внутриутробного периода. **Методы.** Проанализированы антропометрические данные у 148 пар новорожденных из монохориальных диамниотических двоен, которые были разделены на три группы в зависимости от наличия специфических осложнений внутриутробного периода: в I группе ($n = 56$ пар) — синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), во II группе ($n = 38$ пар) — синдром селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП), в III группе ($n = 58$ пар) — отсутствие указанных выше специфических осложнений. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере методами вариационной статистики с помощью электронных таблиц Microsoft Excel (Microsoft, США) и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru>. **Результаты.** Новорожденные с ССЗРП (37–100%), а также 26 (49,1%) доноров относились к группе «Малый размер плода для гестационного возраста». Дисгармоничное (3–10-й перцентиль) и резко дисгармоничное (ниже 3-го перцентиль) физическое развитие при рождении наиболее характерно для новорожденных с ССЗРП и в меньшей степени для доноров (ОШ 9,2; 95% ДИ 3,2–24,3; $p < 0,05$), у монохориальных близнецов других групп отмечено в единичных случаях. Сочетание снижения значений центилей окружности головы при рождении с массой и длиной тела выявлено у 13 (35,1%) новорожденных с ССЗРП и у 12 (22,6%) доноров, что может явиться маркером тяжести антенатальных осложнений и формирования неврологического дефицита. **Заключение.** В парах монохориальных диамниотических близнецов выделяют новорожденных с большей и с меньшей массой тела. Специфические осложнения монохориального многоплодия приводят к формированию у новорожденного с меньшей массой тела дефицита массы, длины тела, дисгармоничного развития с недостаточностью питания (22,6% в группе СФФТ и 73,0% в группе ССЗРП) и задержке роста окружности головы у 56,8% с ССЗРП.

Ключевые слова: недоношенные из монохориальных диамниотических двоен, проект INTERGROWTH-21st, синдром фето-фетальной трансфузии, синдром селективной задержки роста плода.

Для цитирования: Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. Особенности физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен при рождении: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 37–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, Россия), протокол № 13 от 12.10.2020 г.

Вклад авторов: Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования; Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. — сбор данных; Павличенко М.В., Косовцова Н.В. — анализ и интерпретация результатов; Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Павличенко М.В., Косовцова Н.В. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Павличенко Мария Васильевна, e-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru; тел.: +7 (922) 202-04-08; ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Получена: 27.04.2022 / Получена после доработки: 02.11.2022/ Принята к публикации: 16.12.2022

PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRETERM MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS AT BIRTH: RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Maria V. Pavlichenko, Natalya V. Kosovtsova, Yana Yu. Pospelova, Tatyana V. Markova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Much controversy surrounds the estimation of anthropometric parameters in multiple newborns. In newborn monochorionic diamniotic twins, these parameters can be affected by specific antenatal complications. **Objectives.** To estimate the physical development parameters of preterm monochorionic diamniotic twins according to standards proposed within the INTERGROWTH-21st project, taking specific intrauterine complications into account. **Methods.** The anthropometric data were analyzed in 148 pairs of newborn monochorionic diamniotic twins, who were divided into three groups according to the presence of specific intrauterine complications: Group I ($n = 56$ pairs) — twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS); Group II ($n = 38$ pairs) — selective intrauterine growth restriction (sIUGR); Group III ($n = 58$ pairs) — absence of the above-mentioned specific complications. The obtained data were statistically processed on a personal computer via variation statistics methods using Microsoft Excel spreadsheets (Microsoft, USA) and an online service available at <https://medstatistic.ru>. **Results.** Newborns with sIUGR (37–100.0%) and 26 (49.1%) donors fell into the category of *newborns light for gestational age*. Disharmonious (3–10th percentile) and markedly disharmonious (below the 3rd percentile) physical development at birth was most commonly observed in newborns with sIUGR and, to a lesser extent, in donors (OR — 9.2; 95% CI — 3.2–24.3; $p < 0.05$), which was noted only occasionally in monochorionic twins from other groups. A combined decrease in the values of birth centiles for head circumference, body weight, and body length was found in 13 (35.1%) newborns with sIUGR and in 12 (22.6%) donors, which may mark the severity of antenatal complications and the development of neurological deficit. **Conclusion.** Monochorionic diamniotic twins include newborns having greater and lower body weights. In the newborn having a lower birth weight, specific complications associated with monochorionic multiple pregnancy result in body weight and length deficit, disharmonious development due to the lack of nourishment (22.6% in the TTTS group and 73.0% in the sIUGR group), as well as delayed head circumference growth in 56.8% of newborns with sIUGR.

Keywords: preterm monochorionic diamniotic twins, INTERGROWTH-21st project, twin-to-twin transfusion syndrome, selective intrauterine growth restriction

For citation: Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. Physical development of preterm monochorionic diamniotic twins at birth: retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 37–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>

Funding: no funding support was obtained for the research.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: No ethical review of the study protocol was conducted. The study was confirmed to be in compliance with ethical principles (Minutes No. 13 of October 12, 2020) by the Ethical Committee of the Ural Research Institute of Maternal and Infant Care (Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia).

Author contributions: Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. — concept formulation and study design; Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. — data collection; Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V. — analysis and interpretation of the obtained data; Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu. — literature review, statistical analysis; Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V. — drafting of the manuscript and preparation of its final version; Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Maria V. Pavlichenko, e-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru; tel. +7 (922) 202-04-08; Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Received: 27.04.2022/ **Received after revision:** 02.11.2022/ **Accepted:** 16.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Физическое развитие новорожденных детей является важной базовой характеристикой состояния здоровья. Определение антропометрических данных производится в первые минуты жизни после оценки по шкале Апгар и имеет высокую клиническую и диагностическую ценность. Считается, что параметры физического развития предопределены генетической информацией, передающейся по наследству, и реализуются в зависимости от функционирования в условиях окружающей среды [1, 2]. Период внутриутробного развития является важным этапом, оказывающим влияние на изменчивый процесс роста и морфофункциональное созревание органов и систем плодов [3, 4]. До настоящего времени много споров вызывает оценка антропометрических показателей новорожденных при многоплодии, особенно при монохориальном типе плацентации в связи с влиянием специфических осложнений антенатального периода: синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдрома селективной задержки роста плода (ССЗРП) [5, 6]. Осложнения периода внутриутробного развития плодов, приводящие к изменениям антропометрических данных новорожденных, в значительной степени определяют будущее состояние здоровья и качество жизни детей¹ [7, 8]. Оценка физического развития по шкале INTERGROWTH-21th является доступной методикой для применения в рутинной клинической практике неонатолога. Изменения параметров физического развития у недоношенных новорожденных сопряжены с высоким риском развития дезадаптации, неонатальной заболеваемости и смертности [9, 10]. Для определения прогностического потенциала перенесенных специфических внутриутробных осложнений на параметры физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен [13, 14] мы провели исследование.

Цель исследования — оценка параметров физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен с использованием стандартов, предложенных в программе INTERGROWTH-21th, с учетом специфических осложнений внутриутробного периода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное ретроспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ). Анализировались медицинские карты новорожденных из монохориальных диамни-

отических двоен, родившихся в нашем учреждении в период 2018–2021 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения

Недоношенные новорожденные из монохориальных диамниотических двоен.

Критерии исключения

Доношенные новорожденные из монохориальных диамниотических двоен, новорожденные от одноплодных беременностей, новорожденные из дихориальных двоен, синдром обратной артериальной перфузии.

Критерии исключения

Пациенты, в медицинских картах которых отсутствовала необходимая для анализа информация.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

В базу данных исследования были внесены антропометрические данные при рождении, зафиксированные в медицинской документации: масса тела, длина тела, окружность головы, а также пол и гестационный возраст пациентов.

Подбор участников в группы

Основная когорта была ретроспективно разделена на три группы в зависимости от наличия специфических осложнений течения внутриутробного периода: синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдрома селективной задержки роста плода (ССЗРП), отсутствие указанных осложнений монохориального многоплодия. В I группу вошли 56 пар монохориальных близнецов, перенесших СФФТ с его внутриутробной хирургической коррекцией методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов в сроке 16–21-я неделя гестации. II группу составили 38 пар монохориальных близнецов с развитием ССЗРП одного из плодов: показатель массы тела при рождении находился в очень низком ($p < 3$), или низком ($p < 3$) центильном интервале. III группа представлена 56 парами монохориальных близнецов, внутриутробный период у которых не осложнялся развитием СФФТ и ССЗРП.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценивали основные показатели физического развития при рождении с использованием программы INTERGROWTH-21th: масса (кг), длина (см), окружность головы (см), весоростовой показатель (кг/м), свидетельствующий о гармоничности физического развития.

Дополнительные показатели исследования

Пол и гестационный возраст в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений: СФФТ, ССЗРП, отсутствие указанных специфических осложнений.

Методы измерения целевых показателей

У каждого пациента производили оценку массы тела, длины тела, окружности головы, весоростового показателя

¹ Володин Н. Н., Клинические рекомендации. Неонатология / под ред. Володина Н. Н., Дегтярева Д. Н., Крючко Д. С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 320 с.

по программе INTERGROWTH-21st; пол и гестационный возраст недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен, а также наличие/отсутствие специфических осложнений антенатального периода регистрировались на основании анализа медицинской документации.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Параметры физического развития при рождении, входящие в программу INTERGROWTH-21st.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере методами вариационной статистики с помощью электронных таблиц Microsoft Excel (Microsoft, США) и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru>. Качественные признаки опи-

саны абсолютными и относительными частотами их значений. Распределение изучаемых антропометрических данных отличалось от нормального. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для проверки равенства медиан нескольких выборок применялся непараметрический критерий Краскела — Уоллиса для несвязанных совокупностей. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Согласно протоколу, критериям включения соответствовали 148 пар недоношенных монохориальных близнецов (296 пациентов), которые были изначально включены в исследование, в окончательный анализ вошли показатели 292 детей (рис. 1).

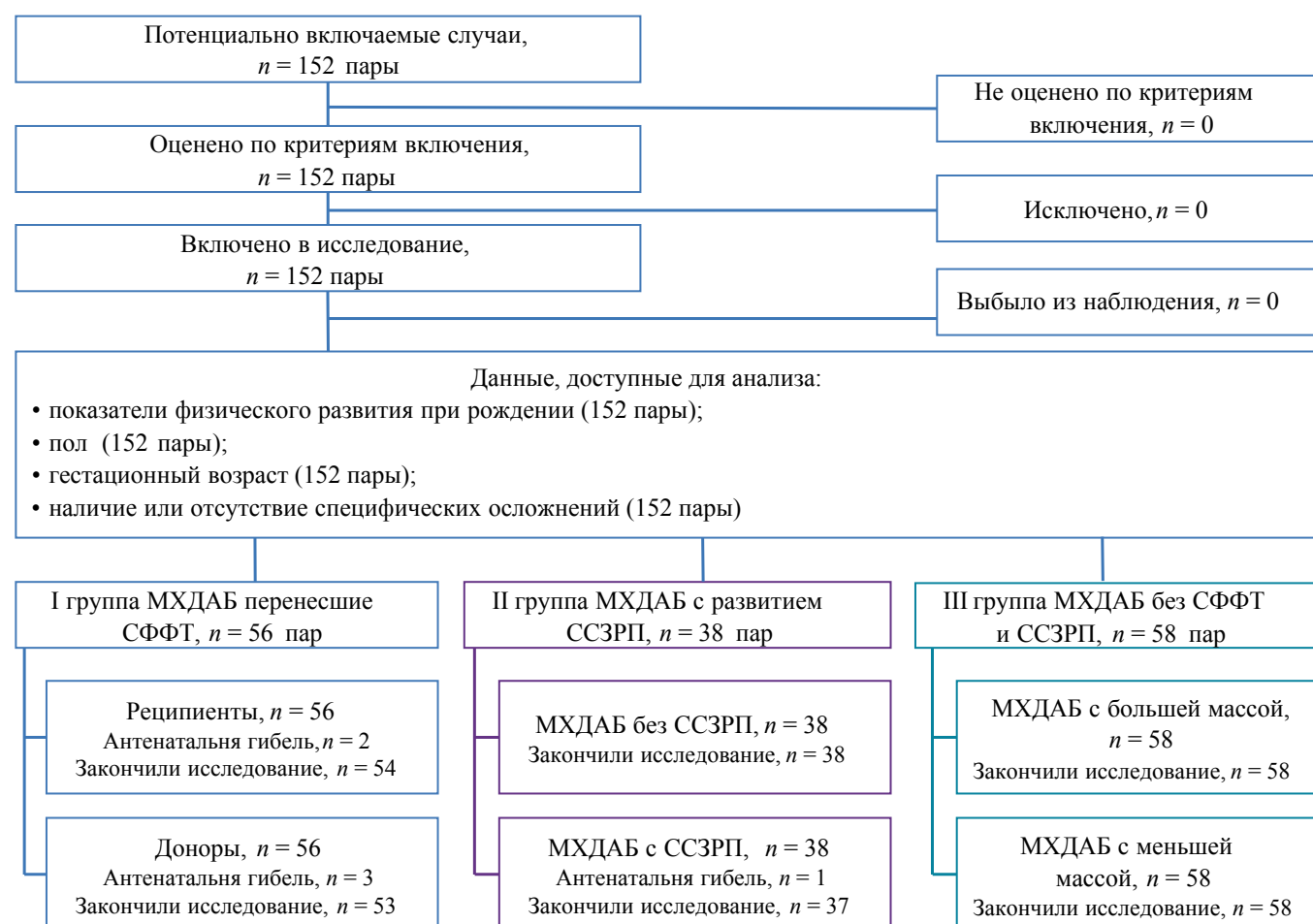


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: Примечания: Блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами; МХДАБ — монохориальные диамниотические близнецы; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Fig. 1 Study design.

Note. A flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations; MDT — monochorionic diamniotic twins; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Таблица 1. Оценка показателей массы тела при рождении у близнецов из монохориальных диамниотических двоен
Table 1. Birth body weight parameters in monochorionic diamniotic twins

№	Пациенты	Масса, г Me [Q25%; Q75%]	Значимость различий внутри группы, <i>p</i>	Значимость различий между группами, <i>p</i>
	I группа — СФФТ			1:3 = 0,99 1ц:3ц < 0,001 1:5 < 0,001 1ц:5ц = 0,08 2:4 = 0,44 2ц:4ц = 0,04 2:6 < 0,001 2ц:6ц = 0,03 3:5 < 0,001 3ц:5ц < 0,001 4:6 = 0,001 4ц:6ц = 0,81
1	Донор, <i>n</i> = 53	1260,0 [780,0; 1680,0]	<0,001	
1ц	центиль	15,58 [2,66; 36,05]	<0,001	
2	Реципиент, <i>n</i> = 54	1595,0 [1175,0; 2015,0]		
2ц	центиль	53,59 [40,14; 73,48]		
	II группа — ССЗРП			
3	Близнец с ССЗРП, <i>n</i> = 37	1140,0 [800,0; 1570,0]	< 0,001	
3ц	центиль	2,81 [0,62; 4,45]	<0,001	
4	Близнец без ССЗРП, <i>n</i> = 38	1555,0 [1255,0; 1990,0]		
4ц	центиль	40,30 [20,3; 53,29]		
	III группа — без СФФТ и ССЗРП			
5	Близнец с меньшей массой, <i>n</i> = 50	1769,0 [1560,0; 1970,0]	<0,001	
5ц	центиль	29,24 [17,90; 42,09]	<0,001	
6	Близнец с большей массой, <i>n</i> = 50	1995,0 [1810,0; 2220,0]		
6ц	центиль	50,63 [28,27; 62,99]		

Примечание: таблица составлена авторами; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Note. The table was compiled by the authors; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Характеристика выборки исследования

По нашим данным, антенатальная гибель была зафиксирована у 2 плодов-реципиентов, 3 плодов-доноров и у 1 плода с признаками ССЗРП. Общий показатель смертности в группе МХДАБ составил 2,03%, в том числе в I группе — 4,5%, во II группе — 1,3%.

Основные результаты исследования

Оценка изучаемых параметров в зависимости от отношения к категориям: донор/реципиент, новорожденный с ССЗРП/без ССЗРП, близнец с большей/меньшей массой тела при рождении. Также проводили сравнение между I, II, III группами в зависимости от величины массы тела: донор из I группы — пациент с ССЗРП из II группы — близнец с меньшей массой тела при рождении из III группы; реципиент из I группы — близнец без ССЗРП из II группы — новорожденный с большей массой тела при рождении из III группы.

Выявлены высоко достоверные различия по массе тела в подгруппах монохориальных близнецов во всех наблюдаемых группах ($p < 0,001$). Во II группе ССЗРП был зафиксирован у обоих плодов в 3 (7,9%) парах, гестационный возраст при этом составлял 33–34 недели гестации. Центильный коридор массы тела у всех новорожденных с признаками ССЗРП был менее 10 центильного коридора и достоверно ($p < 0,001$) меньше по сравнению с близнецами с меньшей массой тела из III группы. У 21 (39,6%) донора центильный интервал массы тела также был низким ($P3 - < 10$), достоверных различий с новорожденными с ССЗРП по указанному показателю не выявлено.

Масса тела новорожденных говорит о развитии костно-мышечного аппарата, подкожно-жировой клетчатки, внутренних органов, и оценка этого показателя по центильным коридорам программы INTERGROWTH-21st дает

Таблица 2. Оценка показателей длины тела при рождении у близнецов из монохориальных диамниотических двоен
Table 2. Birth body length parameters in monochorionic diamniotic twins

№	Пациенты	Масса, г Me [Q25%; Q75%]	Значимость различий внутри группы, <i>p</i>	Значимость различий между группами, <i>p</i>
	I группа — СФФТ			1:3 < 0,001 1ц:3ц < 0,001 1:5 < 0,001 1ц:5ц = 0,41 2:4 < 0,001 2ц:4ц < 0,001 2:6 < 0,001 2ц:6ц = 0,74 3:5 < 0,001 3ц:5ц < 0,001 4:6 < 0,001 4ц:6ц = 0,003
1	Донор, <i>n</i> = 53	37,0 [32,0; 41,0]	<0,001	
1ц	центиль	10,0 [0,7; 25,0]	<0,001	
2	Реципиент, <i>n</i> = 54	40,0 [37,0; 43,0]		
2ц	центиль	30,7 [13,7; 56,1]		
II группа — ССЗРП				
3	Близнец с ССЗРП, <i>n</i> = 37	36,5 [32,8; 41,0]	<0,001	
3ц	центиль	1,4 [0,4; 8,4]	<0,001	
4	Близнец без ССЗРП, <i>n</i> = 38	41,0 [37,0; 43,0]		
4ц	центиль	25,9 [11,4; 42,3]		
III группа — без СФФТ и ССЗРП				
5	Близнец с меньшей массой, <i>n</i> = 58	41,0 [40,0; 43,0]	<0,001	
5ц	центиль	13,1 [6,0; 35,3]	<0,001	
6	Близнец с большей массой, <i>n</i> = 58	43 [41,0; 44,8]		
6ц	центиль	37,9 [18,3; 54,4]		

Примечание: таблица составлена авторами; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Note. The table was compiled by the authors; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; SIUGR — selective intrauterine growth restriction.

значимую дополнительную информацию для неонатологов о течении антенатального периода [15, 16].

Расположение значений массы тела при рождении в пределах 10–90-го центиля зарегистрировано у большинства реципиентов, пациентов III группы и у новорожденных II группы без признаков ССЗРП.

Длина тела, так же как и масса при рождении, является одним из фундаментальных критериев в комплексной оценке состояния здоровья новорожденного ребенка.

Выявлены высоко достоверные различия по показателю длины тела между подгруппами монохориальных близнецов в I, II и III группах ($p < 0,001$). Все новорожденные с ССЗРП имели симметричные ограничения роста (массы и длины тела), и относятся к группе «Малый размер плода для гестационного возраста» (код по МКБ-10 — P05.1), что совпадает с данными литературы о генезе возникно-

вании фетальных проблем у новорожденных с ССЗРП на ранних сроках беременности, часто в течение первого триместра [17, 18]. В группе доноров, перенесших СФФТ, 26 (49,1%) новорожденных также относились к категории «Малый размер плода для гестационного возраста», что может являться следствием раннего начала трансфузионного синдрома. «Маловесный для гестационного возраста плод» (код по МКБ-10 — P05.0) выявлен только у 1 (1,9%) реципиента, в других группах не определялись.

Оценку гармоничности физического развития новорожденных детей мы проводили по диаграммам соответствия массы тела росту [19].

Гармоничное развитие зафиксировано у большинства монохориальных близнецов всех групп за исключением новорожденных с признаками ССЗРП. Дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие наибо-

Таблица 3. Оценка гармоничности физического развития детей по данным диаграмм соответствия массы тела росту

Table 3. Harmonicity of physical development in newborns according to weight-height charts

Интервал	Трактовка показателя	№ группы	Встречаемость у детей, абс. (%)	
			Близнец с большей массой	Близнец с меньшей массой
Ниже 3-го процентиля	Резко дисгармоничное развитие	I	0	7 (13,2%)
		II	1 (2,6%)	7 (18,9%)
		III	0	0
3–10-й процентиль	Дисгармоничное развитие	I	1 (1,9%)	5 (9,4%)
		II	3 (7,9%)	20 (54,1%)
		III	0	1 (1,7%)
10–90-й процентиль	Гармоничное развитие	I	53 (98,1%)	41 (77,4%)
		II	33 (86,8%)	10 (27,0%)
		III	53 (91,4%)	54 (93,1%)
90–97-й процентиль	Дисгармоничное развитие	I	0	0
		II	1 (2,6%)	0
		III	4 (6,9%)	1 (1,7%)
Выше 97-го процентиля	Резко дисгармоничное развитие	I	0	0
		II	0	0
		III	1 (1,7%)	2 (3,4%)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note. The table was compiled by the authors.

Таблица 4. Оценка показателей окружности головы при рождении у близнецов из монохориальных диамниотических двоен

Table 4. Birth head circumference parameters in monochorionic diamniotic twins

№	Пациенты	Масса, г Ме [Q25%; Q75%]	Значимость различий внутри группы, <i>p</i>	Значимость различий между группами, <i>p</i>
	I группа — СФФТ			1:3 = 0,71 1ц:3ц = 0,013 1:5 < 0,001 1ц:5ц = 0,06 2:4 = 0,58 2ц:4ц = 0,03 2:6 = 0,007 2ц:6ц = 0,002 3:5 = 0,001 3ц:5ц < 0,001 4:6 = 0,003 4ц:6ц = 0,04
1	Донор, <i>n</i> = 53	28,0 [24,0; 31,0]	<0,001	
1ц	центиль	39,9 [7,0; 73,9]	<0,001	
2	Реципиент, <i>n</i> = 54	29,5 [27,0; 31,8]		
2ц	центиль	70,5 [56,5; 85,5]		
	II группа — ССЗРП			
3	Близнец с ССЗРП, <i>n</i> = 37	29,0 [24,8; 30,0]	<0,001	
3ц	центиль	14,5 [5,4; 32,0]	<0,001	
4	Близнец без ССЗРП, <i>n</i> = 38	30,0 [28,3; 31,8]		
4ц	центиль	62,6 [21,9; 81,9]		
	III группа — без СФФТ и ССЗРП			
5	Близнец с меньшей мас- сой, <i>n</i> = 58	30,0 [29,0; 32,0]	<0,001	
5ц	центиль	51,5 [35,7; 69,6]	<0,001	
6	Близнец с большей массой, <i>n</i> = 58	31,0 [30,0; 32,0]		
6ц	центиль	72,1 [51,5; 82,7]		

Примечание: таблица составлена авторами; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Note. The table was compiled by the authors; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

лее характерно для новорожденных с ССЗРП и в меньшей степени для доноров (ОШ 9,2; 95% ДИ 3,2–24,3; $p < 0,05$), у монохориальных близнецов других групп встречалось в единичных случаях.

Достоверные различия у наблюдаемых монохориальных близнецов выявлены и при анализе показателей окружности головы.

Выявлены высоко достоверные различия по показателю окружности головы между подгруппами монохориальных близнецов в I, II и III группах ($p < 0,001$). В группе новорожденных, перенесших СФФТ, у 41 (75,9%) реципиента и у 38 (71,7%) доноров показатель окружности головы диагностирован в нормальном (p10–90) интервале. Во II группе у пациентов с ССЗРП достоверно чаще (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,4–9,7; $p < 0,05$) величина окружности головы определялась в зоне $P < 10$: у 21 (56,8%) пациента с ССЗРП и у 10 (26,3%) новорожденных без ССЗРП. В III группе у всех пациентов доминировал коридор нормальных значений окружности головы: у МХБ с большей массой — 50 (86,2%) и у МХБ с меньшей массой — 53 (91,4%).

Физиологическое увеличение окружности головы в антенатальном периоде характеризует процесс активной дифференцировки клеток центральной нервной системы и имеет основополагающее значение для прогноза когнитивного развития в периоде младенческого и раннего возраста [20, 21]. Если задержка роста плода имеет системный характер и не соответствует заложенной генетической программе развития организма, то отдаленные последствия по реабилитационному прогнозу могут быть пессимистичными [20].

Симметричное снижение величины центиля окружности головы, массы и длины тела при рождении выявлено в I и II группах: у 13 (35,1%) новорожденных с ССЗРП по отношению к 1 (2,6%) МХДАБ без ССЗРП (ОШ 20,0; 95% ДИ 2,46–163,30; $p < 0,05$); у 12 (22,6%) доноров по отношению к 1 (1,9%) реципиенту (ОШ 15,5; 95% ДИ 1,94–124,20; $p < 0,05$). В III группе новорожденных с аналогичными изменениями мы не зафиксировали. Задержка темпов роста окружности головы в последующем может способствовать возникновению неврологического дефицита и требует пролонгированного динамического контроля^{2,3} [21, 22].

Дополнительные показатели исследования

Распределение пациентов с учетом срока гестации представлено в таблице 5.

Гестационный возраст монохориальных близнецов при неосложненном течении беременности был достоверно выше, чем в группе детей, перенесших СФФТ ($p < 0,001$) и развитие ССЗРП ($p = 0,01$). Чрезвычайно недоношенные новорожденные (менее 28 недель геста-

ции) зафиксированы только в группе монохориальных близнецов при наличии специфических осложнений антенатального периода. Количество детей, рожденных значительно преждевременно (28 недель 0 дней — 31 неделя 6 дней), достоверно не различалось между группами. Умеренно недоношенными родились 42,9% детей, перенесших СФФТ (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,05–10,41; $p < 0,05$) и 57,9% новорожденных с ССЗРП (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,03–6,14; $p < 0,05$) по отношению к 77,6% детей III группы.

В группе новорожденных, перенесших СФФТ, мальчики составляли 26 пар (46,4%), в группе с ССЗРП — 23 пары (60,5%), в группе с неосложненным антенатальным периодом — 30 пар (51,7%), достоверных различий по половому признаку не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Целью нашего исследования была оценка физического развития с использованием программы INTERGROWTH-21st недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен в зависимости от наличия/отсутствия СФФТ и ССЗРП. Использование программы INTERGROWTH-21st позволяет комплексно оценить антропометрические данные недоношенных монохориальных близнецов и выявить особенности, связанные с осложненным антенатальным периодом.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Это одноцентровое исследование, которое проводилось в период с 2018–2021 гг. с небольшим количеством пациентов, что может оказывать влияние на конечные результаты и ограничивает возможность распространять полученные данные на большую выборку.

Обсуждение основного результата исследования

Антропометрия новорожденных используется для оценки адекватности роста плода и новорожденного, прогноза отсроченных нарушений роста, заболеваемости и смертности в неонатальном периоде. Высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности при монохориальном многоплодии определяются как высокой частотой преждевременных родов, так и во многом развитием специфических осложнений при монохориальном типе плацентации [11, 12]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии различных вариантов нарушений физического развития у недоношенных монохориальных близнецов с отягощенным течением антенатального периода. Использование Международных стандартов роста новорожденного INTERGROWTH-21st позволяет более эффективно оценить влияние специфических осложнений

² Акимова Е. А. и др. *Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей*/под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2016. 184 с.

³ Методические рекомендации «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». М., 2019. Available: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god.pdf

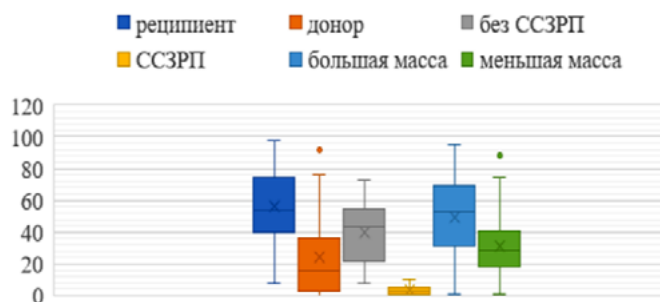


Рис. 2. Центильные величины массы тела наблюдаемых новорожденных по программе «INTERGROWTH-21th». *Примечание: рисунок составлен авторами; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.*

Fig 2. Centimeters of body weight of observed newborns according to the INTERGROWTH-21th program.

Примечание: рисунок составлен авторами; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

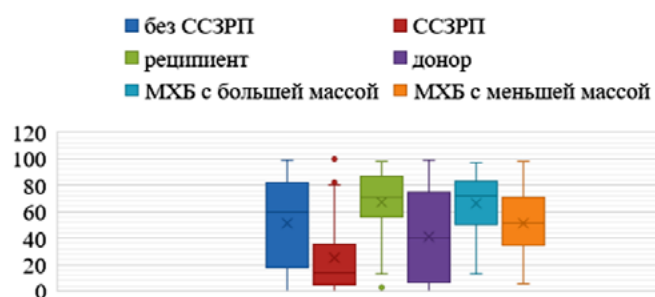


Рис. 3. Центильные величины окружности головы наблюдаемых новорожденных по программе «INTERGROWTH-21th».

Примечание: рисунок составлен авторами; МХБ — монохориальные диамниотические близнецы; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Fig 3. Head circumference centiles in the examined newborns under the INTERGROWTH-21st project.

Note. The figure was created by the authors; MDT — monochorionic diamniotic twins; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Таблица 5. Распределение детей по гестационному возрасту с учетом наличия специфических осложнений антенатального периода

Table 5. Distribution of newborns by gestational age, taking specific antenatal complications into account

Гестационный возраст (ГВ)	Группы						Значимость различий, <i>p</i>
	I — СФФТ (<i>n</i> = 56 пар)		II — ССЗРП (<i>n</i> = 38 пар)		III — без СФФТ и ССЗРП (<i>n</i> = 58 пар)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ГВ группы, Ме [Q25%; Q75%], недели	31,4 [28,0; 33,5]		32,4 [29,1; 34,2]		33,2 [32,2; 34,2]		2:3 <i>p</i> > 0,05 2:4 <i>p</i> < 0,001 3:4 <i>p</i> = 0,01
Менее 27 недель 6 дней							
Количество детей, <i>n</i>	13	23,2	5	13,2	0	0	2:4 <i>p</i> < 0,05 2:3 <i>p</i> > 0,05 3:4 <i>p</i> < 0,05
Ме [Q25%; Q75%], недели	25,4 [25,2; 27,0]		26,0 [25,4; 27,2]				2:3 <i>p</i> > 0,05
28 недель 0 дней — 31 неделя 6 дней							
Количество детей, <i>n</i>	19	33,9	11	28,9	13	22,4	2:3 <i>p</i> > 0,05 2:4 <i>p</i> > 0,05 3:4 <i>p</i> > 0,05
Ме [Q25%; Q75%], недели	29,5 [28,4; 30,8]		29,5 [28,8; 30,4]		30,5 [29,5; 31,3]		2:3 <i>p</i> > 0,05 2:4 <i>p</i> > 0,05 3:4 <i>p</i> > 0,05
Более 32 недель							
Количество детей, <i>n</i>	24	42,9	22	57,9	45	77,6	2:3 <i>p</i> > 0,05 2:4 <i>p</i> < 0,05 3:4 <i>p</i> < 0,05
Ме [Q25%; Q75%], недели	33,5 [32,4; 34,4]		34,1 [33,4; 34,4]		33,4 [32,4; 34,3]		2:3 <i>p</i> > 0,05 2:4 <i>p</i> > 0,05 3:4 <i>p</i> > 0,05

Примечание: таблица составлена авторами; ГВ — гестационный возраст; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗРП — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Note. The table was compiled by the authors; GA — gestational age; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

антенатального периода в виде развития СФФТ и ССЗРП на показатели физического развития монохориальных диамниотических близнецов.

Вскармливание и выхаживание недоношенных монохориальных диамниотических близнецов с «Малыми размерами плода для данного гестационного возраста», а также новорожденных с дисгармоничным и резко дисгармоничным физическим развитием должно быть отличным от детей, соответствующих гестационному возрасту [23]. В группе монохориальных диамниотических близнецов повышенного внимания заслуживают недоношенные новорожденные после осложненного течения антенатального периода: доноры (перенесшие СФФТ) и пациенты с признаками ССЗРП. Для профилактики заболеваний, характерных для недоношенных новорожденных с дефицитом параметров физического развития суточный рацион питания должен быть максимально обогащен допустимыми дозами белка и энергии с расчетом на фактическую массу тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю., Гатина Е.А., Молькова Е.А., Косолапова Ю.А., Артамкина Е.И., Соколова Е.В., Титова Е.В., Кириллова Е.А., Деревягина О.С., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2021; 66(1): 117–124. [Ryumina I.I., Markelova M.M., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Perepelkina A.E., Ryndin A.Yu., Gatina E.A., Molkova E.A., Kosolapova Yu.A., Artamkina E.I., Sokolova E.V., Titova E.V., Kirillova E.A., Derevyagina O.S., Zubkov V.V., Baibarina E.N. Experience in implementing the International Standards for Assessing Newborn Growth INTERGROWTH-21st. *Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr.* 2021; 66(1): 117–124 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124]
2. Andrews E.T., Beattie R.M., Johnson M.J. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. *Clin. Nutr.* 2019; 38(6): 2521–2530. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.033
3. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. *Рос. Вестн. перинатол. и педиатр.* 2017; 62(6): 62–68. [Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. *Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr.* 2017; 62(6): 62–68 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68]
4. Cormack B.E., Embleton N.D., van Goudoever J.B., Hay W.W. Jr, Bloomfield F.H. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr. Res.* 2016; 79(6): 810–820. DOI: 10.1038/pr.2016.26
5. Логутова Л.С., Шилкина П.С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(3): 11–17. [Logutova L.S., Shilkina P.S. Modern aspects of the diagnosis and correction of feto-fetal transfusion syndrome in multifetal monochorial pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020; 20(3): 11–17 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush202003111]
6. Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Чуканова А.Н., Цывьян П.Б. Селективная задержка роста одного плода из монохориальной двойни: современные методы ведения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;(3):42–47. [Markova T.V., Kosovtsova N.V., Chukanova A.N., Tsyv'ian P.B. Selective growth restriction in one of a monochorionic twin: Current management tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 3: 42–47 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616342-47]
7. Белоусова Т.В., Андрушина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(1): 23–30. [Belousova T.V., Andrushina I.V. Intrauterine growth retardation and its impact on children's health in later life. the possibility of nutritional support. *Current Pediatrics.* 2015; 14(1): 23–30 (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1259]
8. Шакая М.Н., Крог-Йенсен О.А., Ионов О.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от осложненных многоплодных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018; 6(4(22)): 58–62. [Shakaya M.N., Krogh-Jensen O.A., Ionov O.V. Newborn babies from multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction syndrome. characteristics of the neonatal period. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018; 6 (4(22)): 58–62 (In Russ.). DOI 10.24411/2308-2402-2018-14006]
9. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Аверкин А.А., Хамани Н.М., Блинов Д.В. Оценка медицинских технологий в акушерстве: преимущества индивидуального консервативного ведения монохориальной беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, перед хирургическим вмешательством. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(1): 36–42. [Tsibizova V.I., Govorov I.E., Averkin I.I., Khamani N.M., Blinov D.V. Health technology assessment in obstetrics: advantage of tailored conservative strategy vs surgical therapies of monochorionic twin complicated by TRAP-sequence. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13(1): 36–42 (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.36-42]
10. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Шакая М.Н., Ионов О.В., Тетрашвили Н.К. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. *Акушерство и гинекология.* 2020; 8: 72–80. [Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Shakaya M.N., Ionov O.V., Tetraashvili N.K. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancy, complicated by feto-fetal transfusion syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 8: 72–80. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.36-42]

- Ionov O.V., Tetrushvili N.K. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 8: 72–80 (In Russ.)). DOI: 10.18565/aig.2020.8.72-80
11. Косовцова Н.В., Путилова Т.А., Павличенко М.В., Маркова Т.В. Применение малоинвазивных внутриутробных вмешательств в профилактике осложнений беременности при преждевременном излитии околоплодных вод и разрыве амниотической мембраны при фетоскопических вмешательствах. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(4): 47–54. [Kosovtsova N.V., Putilova T.A., Pavlichenko M.V., Markova T.V. Minimally invasive intrauterine interventions: A review of their use in the prevention of pregnancy complications in case of premature discharge of amniotic fluid and rupture of the amniotic membrane during fetoscopic interventions. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(4): 47–54 (In Russ.)). DOI: 10.17816/JOWD68447-54
12. Van Mieghem T., Abbasi N., Shinar S., Keunen J., Seaward G., Windrim R., Ryan G. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2022; 4(2S): 100520. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100520
13. Сахно Л.В., Баирова С.В., Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Ревнова М.О., Мишкина Т.В., Карелина Н.Р., Комиссарова Е.Н. Современные тенденции физического развития детей грудного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе. *Педиатрия*. 2019; 10(4): 17–24. [Sahno L.V., Bairova S.V., Koltunceva I.V., Gaiduk I.M., Revnova M.O., Mishkina T.V., et al. Current trends in the physical development of infants living in the northwest region. *Pediatrician*. 2019; 10(4): 17–24 (In Russ.)). DOI: 10.17816/PED10417-24
14. Калашников С.А. Течение и исходы беременности при монохориальной двойне. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21(3): 85–91. [Kalashnikov S.A. The course and outcomes of pregnancy in monochorionic twins. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21(3): 85–91 (In Russ.)). DOI: 10.17116/ro-sakush20212103185
15. Villar J., Cheikh Ismail L., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G., Lambert A., Papageorgiou A.T., Carvalho M., Jaffer Y.A., Gravett M.G., Purwar M., Frederick I.O., Noble A.J., Pang R., Barros F.C., Chumlea C., Bhutta Z.A., Kennedy S.H.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946): 857–868. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6
16. Villar J., Giuliani F., Fenton T.R., Ohuma E.O., Ismail L.C., Kennedy S.H.; INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016; 387(10021): 844–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6
17. Sun M., Lu J., Sun M., Zheng Y., Zhu Q., Liu C. Analysis of extra-uterine growth retardation and related risk factors in 132 premature infants. *Pak. J. Med. Sci*. 2022; 38(6): 1644–1648. DOI: 10.12669/pjms.38.6.5864
18. Холин А.М., Гус А.И., Ходжаева З.С., Баев О.Р., Рюмина И.И., Виллар Дж., Кеннеди С., Папагеоргиу А.Т. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект INTERGROWTH-21 и его внедрение. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 170–175. [Kholin A.M., Gus A.I., Khodzaeva Z.S., Baev O.R., Ryumina I.I., Villar J., Kennedy S., Papageorgiou A.T. Ways to standardise of fetometry in russia: INTERGROWTH-21st project and its implementation. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 9: 170–175 (In Russ.)). DOI: 10.18565/aig.2018.9.170-175
19. Papageorgiou A.T., Kennedy S.H., Salomon L.J., Altman D.G., Ohuma E.O., Stones W., Gravett M.G., Barros F.C., Victora C., Purwar M., Jaffer Y., Noble J.A., Bertino E., Pang R., Cheikh Ismail L., Lambert A., Bhutta Z.A., Villar J.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018; 218(2S): S630–S640. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011
20. Larsen M.L., Wiingreen R., Jensen A., Rackauskaite G., Laursen B., Hansen B.M., Hoei-Hansen C.E., Greisen G. The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders in preterm infants. *Pediatr. Res*. 2022; 91(7): 1906–1912. DOI: 10.1038/s41390-021-01710-4
21. Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(3): 40–49. [Nemkova S.A. Modern principles of integrated diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117(3): 40–49 (In Russ.)). DOI: 10.17116/jnevro20171173140-49
22. Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М., Зимина Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(2): 159–167. [Pavlyukova E.V., Davydova I.V., Lazurenko S.B., Yatsyk G.V., Konova O.M., Zimina E.P. Opportunities for prevention and rehabilitation treatment of the consequences of perinatal central nervous system damage in premature infants. *Pediatric Pharmacology*. 2018; 15(2): 159–167 (In Russ.)). DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872
23. Weber A.M., Harrison T.M. Maternal behavior and infant physiology during feeding in premature and term infants over the first year of life. *Res. Nurs. Health*. 2014; 37(6): 478–489. DOI: 10.1002/nur.21618

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павличенко Мария Васильевна — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник, заведующая отделением детей раннего возраста федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Maria V. Pavlichenko — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head of the Early Childhood Department, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>

e-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории; руководитель отдела биофизических методов исследования федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Natalya V. Kosovtsova — Dr. Sci. (Med.), Prof., doctor of the highest category; Head of the Department for Biophysical Research Methods, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>

e-mail: kosovcovan@mail.ru

Поспелова Яна Юрьевна — врач ультразвуковой диагностики, аспирант федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yana Yu. Pospelova — ultrasound specialist, graduate student, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>

e-mail: Jana.pospelova@yandex.ru

Маркова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Tatyana V. Markova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>

e-mail: ta.ma.v@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>



© M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, Ya.Yu. Pospelova, T.V. Markova, 2023

PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRETERM MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS AT BIRTH: RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Maria V. Pavlichenko, Natalya V. Kosovtsova, Yana Yu. Pospelova, Tatyana V. Markova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Much controversy surrounds the estimation of anthropometric parameters in multiple newborns. In newborn monochorionic diamniotic twins, these parameters can be affected by specific antenatal complications. **Objectives.** To estimate the physical development parameters of preterm monochorionic diamniotic twins according to standards proposed within the INTERGROWTH-21st project, taking specific intrauterine complications into account. **Methods.** The anthropometric data were analyzed in 148 pairs of newborn monochorionic diamniotic twins, who were divided into three groups according to the presence of specific intrauterine complications: Group I ($n = 56$ pairs) — twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS); Group II ($n = 38$ pairs) — selective intrauterine growth restriction (sIUGR); Group III ($n = 58$ pairs) — absence of the above-mentioned specific complications. The obtained data were statistically processed on a personal computer via variation statistics methods using Microsoft Excel spreadsheets (Microsoft, USA) and an online service available at <https://medstatistic.ru>. **Results.** Newborns with sIUGR (37–100.0%) and 26 (49.1%) donors fell into the category of *newborns light for gestational age*. Disharmonious (3–10th percentile) and markedly disharmonious (below the 3rd percentile) physical development at birth was most commonly observed in newborns with sIUGR and, to a lesser extent, in donors (OR — 9.2; 95% CI — 3.2–24.3; $p < 0.05$), which was noted only occasionally in monochorionic twins from other groups. A combined decrease in the values of birth centiles for head circumference, body weight, and body length was found in 13 (35.1%) newborns with sIUGR and in 12 (22.6%) donors, which may mark the severity of antenatal complications and the development of neurological deficit. **Conclusion.** Monochorionic diamniotic twins include newborns having greater and lower body weights. In the newborn having a lower birth weight, specific complications associated with monochorionic multiple pregnancy result in body weight and length deficit, disharmonious development due to the lack of nourishment (22.6% in the TTTS group and 73.0% in the sIUGR group), as well as delayed head circumference growth in 56.8% of newborns with sIUGR.

Keywords: preterm monochorionic diamniotic twins, INTERGROWTH-21st project, twin-to-twin transfusion syndrome, selective intrauterine growth restriction

For citation: Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. Physical Development of Preterm Monochorionic Diamniotic Twins at Birth: Retrospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 37–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>

Funding: no funding support was obtained for the research.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: No ethical review of the study protocol was conducted. The study was confirmed to be in compliance with ethical principles (Minutes No. 13 of October 12, 2020) by the Ethical Committee of the Ural Research Institute of Maternal and Infant Care (Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia).

Author contributions: Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. — concept formulation and study design; Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. — data collection; Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V. — analysis and interpretation of the obtained data; Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu. — literature review, statistical analysis; Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V. — drafting of the manuscript and preparation of its final version; Pospelova Ya.Yu., Markova T.V. — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Maria V. Pavlichenko, e-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru; tel. +7 (922) 202-04-08; Repina str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Received: 27.04.2022/ **Received after revision:** 02.11.2022/ **Accepted:** 16.12.2022

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН ПРИ РОЖДЕНИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Поспелова, Т.В. Маркова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. До настоящего времени много споров вызывает оценка антропометрических показателей новорожденных при многоплодии. Специфические осложнения антенатального периода оказывают влияние на антропометрические показатели новорожденных из монохориальных диамниотических двоен. **Цель исследования** — оценка параметров физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен с использованием стандартов, предложенных в программе «INTERGROWTH-21th» с учетом специфических осложнений внутриутробного периода. **Методы.** Проанализированы антропометрические данные у 148 пар новорожденных из монохориальных диамниотических двоен, которые были разделены на три группы в зависимости от наличия специфических осложнений внутриутробного периода: в I группе ($n = 56$ пар) — синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), во II группе ($n = 38$ пар) — синдром селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП), в III группе ($n = 58$ пар) — отсутствие указанных выше специфических осложнений. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере методами вариационной статистики с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» (Microsoft, США) и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru>. **Результаты.** Новорожденные с ССЗРП (37–100%), а также 26 (49,1%) доноров относились к группе «Малый размер плода для гестационного возраста». Дисгармоничное (3–10-й перцентиль) и резко дисгармоничное (ниже 3-го перцентиль) физическое развитие при рождении наиболее характерно для новорожденных с ССЗРП и в меньшей степени для доноров (ОШ 9,2; 95% ДИ 3,2–24,3; $p < 0,05$), у монохориальных близнецов других групп отмечено в единичных случаях. Сочетание снижения значений центилей окружности головы при рождении с массой и длиной тела выявлено у 13 (35,1%) новорожденных с ССЗРП и у 12 (22,6%) доноров, что может явиться маркером тяжести антенатальных осложнений и формирования неврологического дефицита. **Заключение.** В парах монохориальных диамниотических близнецов выделяют новорожденных с большей и с меньшей массой тела. Специфические осложнения монохориального многоплодия приводят к формированию у новорожденного с меньшей массой тела дефицита массы, длины тела, дисгармоничного развития с недостаточностью питания (22,6% в группе СФФТ и 73,0% в группе ССЗРП) и задержке роста окружности головы у 56,8% с ССЗРП.

Ключевые слова: недоношенные из монохориальных диамниотических двоен, проект INTERGROWTH-21th, синдром фето-фетальной трансфузии, синдром селективной задержки роста плода.

Для цитирования: Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. Особенности физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен при рождении: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 37–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, Россия), протокол № 13 от 12.10.2020 г.

Вклад авторов: Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования; Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. — сбор данных; Павличенко М.В., Косовцова Н.В. — анализ и интерпретация результатов; Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Павличенко М.В., Косовцова Н.В. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Поспелова Я.Ю., Маркова Т.В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Павличенко Мария Васильевна, e-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru; тел.: +7 (922) 202-04-08; ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Получена: 27.04.2022 / **Получена после доработки:** 02.11.2022 / **Принята к публикации:** 16.12.2022

INTRODUCTION

The physical development of newborn babies is fundamental in characterizing their state of health. Anthropometric data are commonly obtained in the first minutes of life following Apgar score calculation, which have high clinical and diagnostic significance. The parameters of physical development are thought to be predetermined by inherited genetic information and realized depending on performance under ambient conditions [1, 2]. Intrauterine growth constitutes an essential stage affecting the variable growth process and the morphofunctional maturation of fetal organs and systems [3, 4]. To date, much controversy surrounds the estimation of anthropometric parameters in multiple newborns, specifically in monochorionic placentation, due to specific complications arising in the antenatal period: twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) and selective intrauterine growth restriction (sIUGR) [5, 6]. Intrauterine complications leading to changes in the anthropometric data of newborns largely determine their future health status and quality of life¹ [7, 8]. In routine clinical practice, neonatologists can use the INTERGROWTH-21st project to assess the physical development of newborns. Since changes in the physical development parameters of preterm neonates are associated with a high risk of maladaptation, as well as neonatal incidence and mortality [9, 10], a study was conducted in order to determine the potential of specific intrauterine complications in predicting the physical development of preterm monochorionic diamniotic twins [13, 14].

Taking specific intrauterine complications into account, the study aims to estimate the physical development parameters of preterm monochorionic diamniotic twins according to standards proposed within the INTERGROWTH-21st project.

METHODS

Study design

A cross-sectional, retrospective cohort study was conducted.

Study conditions

The study was conducted at the Ural Research Institute of Maternal and Infant Care (Ministry of Health of the Russian Federation), analyzing the medical records of newborn monochorionic diamniotic twins delivered there in 2018–2021.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

Preterm monochorionic diamniotic twins.

Exclusion criteria

Full-term monochorionic diamniotic twins, newborns in singleton pregnancies, newborn dichorionic twins, and twin reversed arterial perfusion sequence.

Removal criteria

Patients whose medical records lacked information necessary for the analysis.

Description of eligibility criteria (diagnostic criteria)

Birth anthropometric data documented in medical records were entered into the study database: body weight, body length, head circumference, as well as sex and gestational age of patients.

Selection of group members

The main cohort was retrospectively divided into three groups depending on the presence of specific intrauterine complications: twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), selective intrauterine growth restriction (sIUGR), and the absence of the specified complications associated with monochorionic multiple pregnancies. Group I comprises 56 pairs of monochorionic twins treated for TTTS using the laser coagulation of placental anastomoses at a gestational age of 16–21 weeks, whereas Group II consists of 38 monochorionic twin pairs with sIUGR in one of the fetuses: birth weight values are found within the extremely low ($P < 3$), or low ($P < 10$) centile band. Group III includes 56 pairs of monochorionic twins with no antenatal complications (TTTS and sIUGR).

Target parameters in the study

Main parameter in the study

The main birth parameters of physical development were estimated according to the INTERGROWTH-21st project: weight (kg), length (cm), head circumference (cm), and weight-length ratio (kg/m), indicating harmonious physical development.

Additional parameters in the study

Sex and gestational age depending on the presence or absence of specific complications: TTTS, sIUGR, and the absence of the specified complications.

Methods for measuring the parameters

Each patient was examined for body weight, body length, head circumference, and weight-length ratio under the INTERGROWTH-21st project; sex and gestational age of preterm monochorionic diamniotic twins, as well as the presence/absence of specific antenatal complications, were obtained from medical records.

Variables (predictors, confounders, and effect modifiers)

The birth parameters of physical development covered by the INTERGROWTH-21st project.

Statistical procedures

Principles behind sample size determination

The sample size was not determined in advance.

¹ Volodin N.N., Clinical guidelines. Neonatology. Ed. by Volodina N.N., Degtyareva D.N., Kryuchko D.S.; GEOTAR-Media, Moscow, 2019.

Statistical methods

The obtained data were statistically processed on a personal computer via variation statistics methods using Microsoft Excel spreadsheets (Microsoft, USA) and an online service available at <https://medstatistic.ru>. Qualitative parameters were described in terms of the absolute and relative frequencies of their values. The distribution of the examined anthropometric data differs from the normal distribution. The results are presented as a median of the interquartile range [25th percentile; 75th percentile], odds ratio (OR), and a 95% confidence interval (CI). The equality of medians was checked for several samples using the non-parametric Kruskal-Wallis test designed for independent populations. Differences were considered to be statistically significant at $p < 0.05$ and $P < 0.01$.

RESULTS

Sampling

According to the protocol, 148 pairs of preterm monochorionic twins (296 patients) were initially included in the study; however, the final analysis included the parameters of 292 newborns (Fig. 1).

Characteristics of the study sample

According to the obtained data, intrauterine fetal death was observed in two recipient fetuses, three donor fetuses, and one fetus exhibiting sIUGR signs. The overall mortality rate in the MDT group amounted to 2.03%, including 4.5% in Group I and 1.3% in Group II.

Main study results

The target parameters were estimated in relation to the following aspects: donor/recipient; newborns with/without

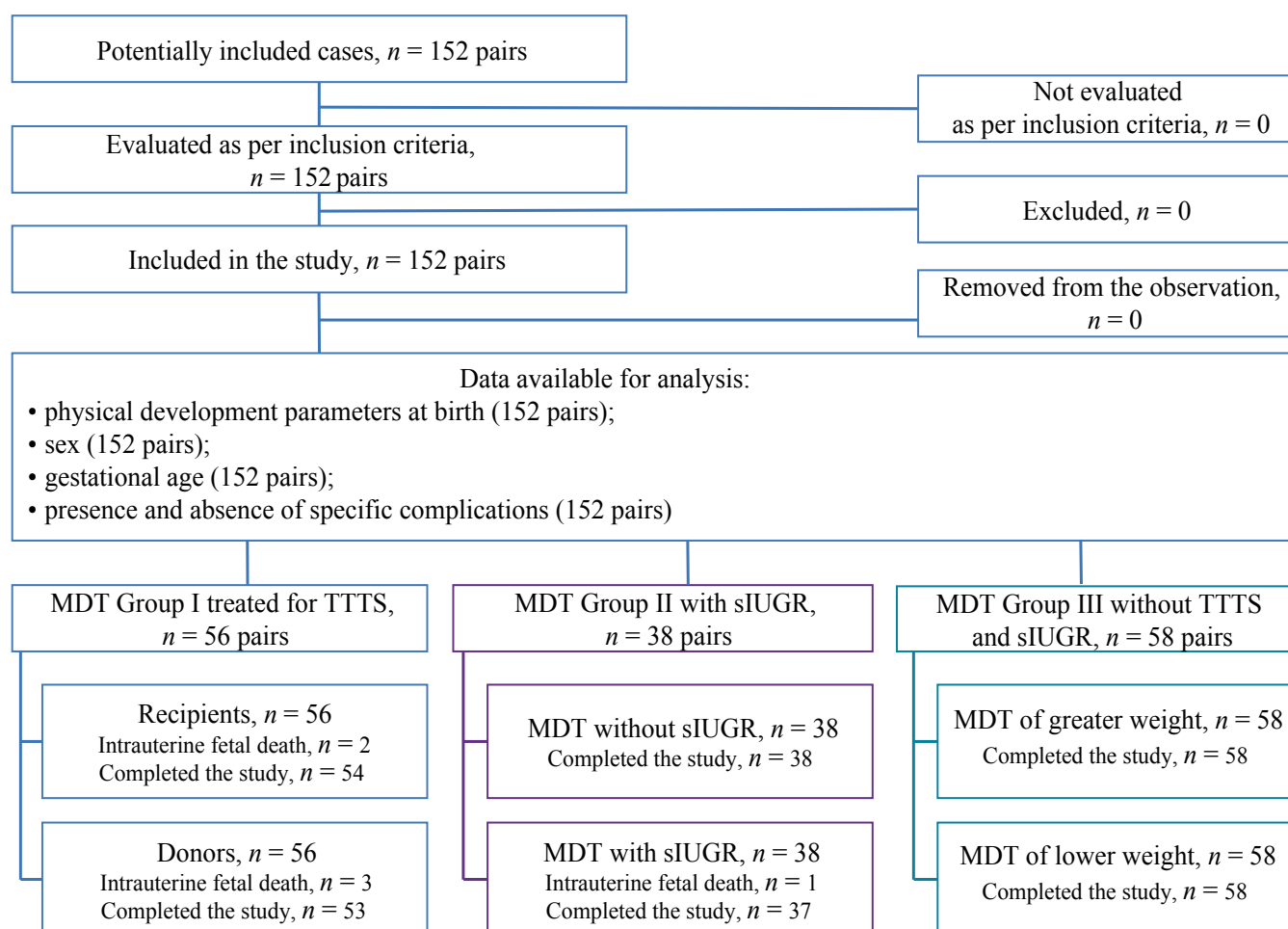


Fig. 1. Study design.

Note: A flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations; MDT — monochorionic diamniotic twins; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: Блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами; МХБ — монохориальные диамниотические близнецы; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Table 1. Birth body weight parameters in monochorionic diamniotic twins

Таблица 1. Оценка показателей массы тела при рождении у близнецов из монохориальных диамниотических двоен

No.	Patients	Weight, g Me [Q25%; Q75%]	Intra-group signifi- cance of differenc- es, <i>p</i>	Intergroup significance of differences, <i>p</i>
	Group I — TTTS			1:3 = 0.99 1c:3c < 0.001 1:5 < 0.001 1c:5c = 0.08 2:4 = 0.44 2c:4c = 0.04 2:6 < 0.001 2c:6c = 0.03 3:5 < 0.001 3c:5c < 0.001 4:6 = 0.001 4c:6c = 0.81
1	donor, <i>n</i> = 53	1260.0 [780.0; 1680.0]	< 0.001	
1c	centile	15.58 [2.66; 36.05]	< 0.001	
2	recipient, <i>n</i> = 54	1595.0 [1175.0; 2015.0]		
2c	centile	53.59 [40.14; 73.48]		
	Group II — sIUGR			
3	twin with sIUGR, <i>n</i> = 37	1140.0 [800.0; 1570.0]	< 0.001	
3c	centile	2.81 [0.62; 4.45]	< 0.001	
4	twin without sIUGR, <i>n</i> = 38	1555.0 [12550.0; 1990.0]		
4c	centile	40.30 [20.3; 53.29]		
	Group III — without TTTS and sIUGR			
5	twin of lower weight, <i>n</i> = 50	1769.0 [1560.0; 1970.0]	< 0.001	
5c	centile	29.24 [17.90; 42.09]	< 0.001	
6	twin of greater weight, <i>n</i> = 50	1995.0 [1810.0; 2220.0]		
6c	centile	50.63 [28.27; 62.99]		

Note: the table was compiled by the authors; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Примечание: таблица составлена авторами; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

sIUGR; twin having a greater/lower birth weight. In addition, Groups I, II, and III were compared in terms of body weight: a donor from Group I — a patient with sIUGR from Group II — a twin having a lower birth weight from Group III; a recipient from Group I — a twin without sIUGR from Group II — a newborn having a greater birth weight from Group III.

For all the examined groups, highly significant body weight differences were revealed in the subgroups of monochorionic twins ($p < 0.001$). In Group II, sIUGR was observed in both fetuses in three pairs (7.9%) at a gestational age of 33–34 weeks. All newborns with sIUGR had a birth-

weight of <10th centile, which was significantly ($p < 0.001$) lower than that of Group III twins having a lower body weight. In 21 donors (39.6%), body weight values were also found within a low centile band of P3- <10; no significant differences in this parameter were revealed from newborns with sIUGR.

The body weight of newborns indicates the development of the musculoskeletal system, subcutaneous tissue, and internal organs; the estimation of this parameter according to centile bands under the INTERGROWTH-21st project provides neonatologists with meaningful additional information about the antenatal period [15, 16].

Table 2. Birth body length parameters in monochorionic diamniotic twins**Таблица 2.** Оценка показателей длины тела при рождении у близнецов из монохориальных диамниотических двоен

№	Patients	Weight, g Me [Q25%; Q75%]	Intra-group significance of differences, <i>p</i>	Intergroup significance of differences, <i>p</i>
	Group I — TTTS			1:3 < 0.001 1c:3c < 0.001 1:5 < 0.001 1c:5c = 0.41 2:4 < 0.001 2c:4c < 0.001 2:6 < 0.001 2c:6c = 0.74 3:5 < 0.001 3c:5c < 0.001 4:6 < 0.001 4c:6c = 0.003
1	donor, <i>n</i> = 53	37.0 [32.0; 41.0]	< 0.001	
1c	centile	10.0 [0.7; 25.0]	< 0.001	
2	recipient, <i>n</i> = 54	40.0 [37.0; 43.0]		
2c	centile	30.7 [13.7; 56.1]		
	Group II — sIUGR			
3	twin with sIUGR, <i>n</i> = 37	36.5 [32.8; 41.0]	< 0.001	
3c	centile	1.4 [0.4; 8.4]	< 0.001	
4	twin without sIUGR, <i>n</i> = 38	41.0 [37.0; 43.0]		
4c	centile	25.9 [11.4; 42.3]		
	Group III — without TTTS and sIUGR			
5	twin of lower weight, <i>n</i> = 58	41.0 [40.0; 43.0]	< 0.001	
5c	centile	13.1 [6.0; 35.3]	< 0.001	
6	twin of greater weight, <i>n</i> = 58	43 [41.0; 44.8]		
6c	centile	37.9 [18.3; 54.4]		

Note: the table was compiled by the authors; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Примечание: таблица составлена авторами; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Birth weight values were found within the 10–90 centile band for the majority of recipients, Group III patients, and Group II newborns exhibiting no signs of sIUGR.

As well as birth weight, body length constitutes a fundamental criterion in the comprehensive health assessment of newborns.

Highly significant body length differences were revealed between the monochorionic twin subgroups in Groups I, II, and III ($p < 0.001$). All newborns with sIUGR exhibited symmetrical growth restrictions (body weight and length), as well as falling into the category of *newborns light for gestational age* (ICD-10 code — P05.0). These facts are consistent with the literature on the occurrence of fetal complications in newborns with sIUGR in early pregnancy, commonly during the first trimester [17, 18]. In the donor group treated for

TTTS, 26 (49.1%) neonates were also classified as *newborns light for gestational age*, which may result from the early onset of the transfusion syndrome. Only one recipient (1.9%) was found to be a *newborn light for gestational age* (ICD-10 code — P05.0), while other groups exhibited no such signs.

The harmonicity of physical development in newborns was estimated according to weight-height charts [19].

Harmonious development was observed in the majority of monochorionic twins from all groups, with the exception of newborns exhibiting the signs of sIUGR. Disharmonious and markedly disharmonious development was most common in newborns with sIUGR and, to a lesser extent, in donors (OR — 9.2; 95% CI — 3.2–24.3; $p < 0.05$); in monochorionic twins from other groups, it occurred in individual cases.

Table 3. Harmonicity of physical development in newborns according to weight-height charts

Таблица 3. Оценка гармоничности физического развития детей по данным диаграмм соответствия массы тела росту

Interval	Interpretation of the parameter	Group No.	Prevalence in newborns, abs. (%)	
			twin of greater weight	twin of lower weight
Below the 3rd percentile	Markedly disharmonious development	I	0	7 (13.2%)
		II	1 (2.6%)	7 (18.9%)
		III	0	0
3–10th percentile	Disharmonious development	I	1 (1.9%)	5 (9.4%)
		II	3 (7.9%)	20 (54.1%)
		III	0	1 (1.7%)
10–90th percentile	Harmonious development	I	53 (98.1%)	41 (77.4%)
		II	33 (86.8%)	10 (27.0%)
		III	53 (91.4%)	54 (93.1%)
90–97th percentile	Disharmonious development	I	0	0
		II	1 (2.6%)	0
		III	4 (6.9%)	1 (1.7%)
Above the 97th percentile	Markedly disharmonious development	I	0	0
		II	0	0
		III	1 (1.7%)	2 (3.4%)

Note: the table was compiled by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 4. Birth head circumference parameters in monochorionic diamniotic twins

Таблица 4. Оценка показателей окружности головы при рождении у близнецов из монохориальных диамниотических двоен

No.	Patients	Weight, g Me [Q25%; Q75%]	Intra-group significance of differences, <i>p</i>	Intergroup significance of differences, <i>p</i>
	Group I — TTTS			1:3 = 0.71 1c:3c = 0.013 1:5 < 0.001 1c:5c = 0.06 2:4 = 0.58 2c:4c = 0.03 2:6 = 0.007 2c:6c = 0.002 3:5 = 0.001 3c:5c < 0.001 4:6 = 0.003 4c:6c = 0.04
1	donor, <i>n</i> = 53	28.0 [24.0; 31.0]	< 0.001	
1c	centile	39.9 [7.0; 73.9]	< 0.001	
2	recipient, <i>n</i> = 54	29.5 [27.0; 31.8]		
2c	centile	70.5 [56.5; 85.5]		
	Group II — sIUGR			
3	twin with sIUGR, <i>n</i> = 37	29.0 [24.8; 30.0]	< 0.001	
3c	centile	14.5 [5.4; 32.0]	< 0.001	
4	twin without sIUGR, <i>n</i> = 38	30.0 [28.3; 31.8]		
4c	centile	62.6 [21.9; 81.9]		
	Group III– without TTTS and sIUGR			
5	twin of lower weight, <i>n</i> = 58	30.0 [29.0; 32.0]	< 0.001	
5c	centile	51.5 [35.7; 69.6]	< 0.001	
6	twin of greater weight, <i>n</i> = 58	31.0 [30.0; 32.0]		
6c	centile	72.1 [51.5; 82.7]		

Note: the table was compiled by the authors; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Примечание: таблица составлена авторами; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

The analysis of head circumference also revealed significant differences between examined monochorionic twins.

Highly significant head circumference differences were revealed between the monochorionic twin subgroups in Groups I, II, and III ($p < 0.001$). In the group of neonates treated for TTTS, head circumference was found to be within the normal interval (p10–90) in 41 recipients (75.9%) and 38 donors (71.7%). In Group II, patients with sIUGR were significantly more likely to have a head circumference of $P < 10$ (OR — 3.7; 95% CI — 1.4–9.7; $p < 0.05$): in 21 patients with sIUGR (56.8%) and 10 newborns (26.3%) without sIUGR. In Group III, all patients predominantly exhibited a range of normal head circumference values: in the monochorionic twins of greater weight — 50 (86.2%); in the monochorionic twins of lower weight — 53 (91.4%).

A physiological increase in head circumference during the antenatal period indicates active cell differentiation in the central nervous system, which is of fundamental importance for predicting cognitive development in infancy and early childhood [20, 21]. In the event that intrauterine growth restriction is systemic in nature and does not correspond to the inherent genetic program for organism development, the long-term rehabilitation prognosis may be poor [20].

A symmetrical decrease in the values of birth centiles for head circumference, body weight, and body length was found in Groups I and II: in 13 (35.1%) newborns with sIUGR as compared to 1 MDT (2.6%) without sIUGR (OR — 20.0; 95% CI — 2.46–163.3; $p < 0.05$); in 12 donors (22.6%) as compared to 1 (1.9%) recipient (OR — 15.5; 95% CI — 1.94–124.2; $p < 0.05$). Group III revealed no newborns with similar changes. The delayed growth rate of head circumference may subsequently contribute to the development of neurological deficit, requiring prolonged dynamic monitoring^{2,3} [21, 22].

Additional study parameters

The distribution of patients by gestational age is shown in Table 5.

The gestational age of monochorionic twins in uncomplicated pregnancies was significantly higher than that in the group of newborns treated for TTTS ($p < 0.001$) and with sIUGR ($p = 0.01$). Extremely preterm newborns (less than 28 weeks of gestation) were noted only in the group of monochorionic twins suffering from specific antenatal complications. No significant differences were observed between the groups in the number of very preterm neonates (28 weeks 0 days to 31 weeks 6 days). Births were moderately preterm for 42.9% of

newborns treated for TTTS (OR — 4.6; 95% CI — 2.05–10.41; $p < 0.05$) and for 57.9% of neonates with sIUGR (OR — 2.52; 95% CI — 1.03–6.14; $p < 0.05$) as compared to 77.6% of Group III neonates.

Boys accounted for 26 pairs (46.4%) in the group of newborns treated for TTTS, 23 pairs (60.5%) in the group with sIUGR, and 30 pairs (51.7%) in the group suffering from no antenatal complications; thus, no significant sex-specific differences were revealed.

DISCUSSION

Main findings of the study

The study was aimed at assessing physical development in preterm monochorionic diamniotic twins with and without TTTS and sIUGR under the INTERGROWTH-21st project. The INTERGROWTH-21st project provides a means to comprehensively analyze anthropometric data in preterm monochorionic twins, revealing characteristics associated with antenatal complications.

Research limitations

The study has several limitations. This single-center study conducted in 2018–2021 used a small number of patients, which may affect the final results, thus limiting the potential to extend these findings to a larger sample.

Discussion of the main study findings

The anthropometric data of newborns are used to assess the adequacy of fetal and neonatal growth, predict delayed growth abnormalities, as well as to assess neonatal incidence and mortality. The high rate of perinatal incidence and mortality in monochorionic multiple pregnancies is attributed both to a high frequency of preterm births and, to a large extent, specific complications in monochorionic placentation [11, 12]. The obtained data indicate varying physical development disorders in preterm monochorionic twins associated with the complicated antenatal period. The use of international standards governing neonatal growth under INTERGROWTH-21st project enables a more effective assessment of the impact made by specific antenatal complications (TTTS and sIUGR) on the physical development of monochorionic diamniotic twins. The feeding and nursing of preterm monochorionic diamniotic twins classified as *newborns light for gestational age*, as well as newborns with disharmonious and markedly disharmonious physical development, should be different from that of gestational-age appropriate neonates [23]. In the group of monochorionic diamniotic twins, preterm neonates born following antenatal complications deserve increased attention: donors

² Akimova E.A. et al., Neurobiological principles underlying the emergence and treatment of the perinatal injury of the central nervous system in newborns. Ed. by Namazova-Baranova L. S., Moscow: Pediatr, 2016.

³ *Infant Feeding Optimization Program in the Russian Federation*, Guidelines, Moscow, 2019. Available at: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf

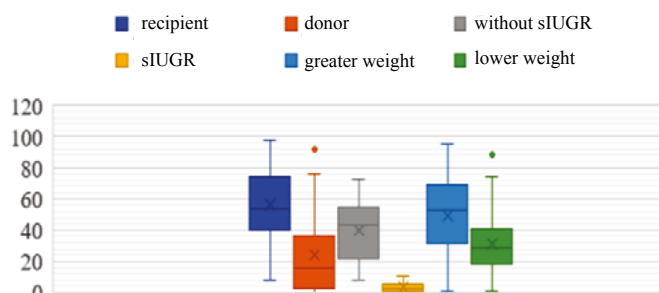


Fig. 2. Body weight centiles in observed newborns under the INTERGROWTH-21st project.

Note: the figure was created by the authors; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Рис. 2. Центильные величины массы тела наблюдаемых новорожденных по программе «INTERGROWTH-21th».

Примечание: рисунок составлен авторами; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

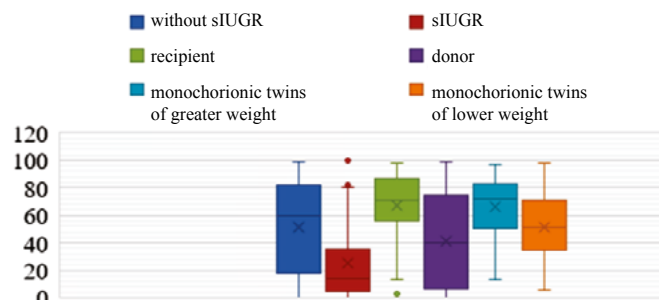


Fig. 3. Head circumference centiles in the examined newborns under the INTERGROWTH-21st project.

Note: the figure was created by the authors; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Рис. 3. Центильные величины окружности головы наблюдаемых новорожденных по программе «INTERGROWTH-21th».

Примечание: рисунок составлен авторами; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

Table 5. Distribution of newborns by gestational age, taking specific antenatal complications into account

Таблица 5. Распределение детей по гестационному возрасту с учетом наличия специфических осложнений антенатального периода

Gestational age (GA)	Groups						Significance of differences, <i>p</i>
	I-TTTS (<i>n</i> = 56 pairs)		II-sIUGR (<i>n</i> = 38 pairs)		III- without TTTS and sIUGR (<i>n</i> = 58 pairs)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
GA of the group, Me [Q25%; Q75%], weeks	31.4 [28.0; 33.5]		32.4 [29.1; 34.2]		33.2 [32.2; 34.2]		2:3 <i>p</i> > 0.05 2:4 <i>p</i> < 0.001 3:4 <i>p</i> = 0.01
Less than 27 weeks 6 days							
Number of newborns, <i>n</i>	13	23.2	5	13.2	0	0	2:4 <i>p</i> < 0.05 2:3 <i>p</i> > 0.05 3:4 <i>p</i> < 0.05
Me [Q25%; Q75%], weeks	25.4 [25.2; 27.0]		26.0 [25.4; 27.2]				2:3 <i>p</i> > 0.05
28 weeks 0 days — 31 weeks 6 days							
Number of newborns, <i>n</i>	19	33.9	11	28.9	13	22.4	2:3 <i>p</i> > 0.05 2:4 <i>p</i> > 0.05 3:4 <i>p</i> > 0.05
Me [Q25%; Q75%], weeks	29.5 [28.4; 30.8]		29.5 [28.8; 30.4]		30.5 [29.5; 31.3]		2:3 <i>p</i> > 0.05 2:4 <i>p</i> > 0.05 3:4 <i>p</i> > 0.05
Over 32 weeks							
Number of newborns, <i>n</i>	24	42.9	22	57.9	45	77.6	2:3 <i>p</i> > 0.05 2:4 <i>p</i> < 0.05 3:4 <i>p</i> < 0.05
Me [Q25%; Q75%], weeks	33.5 [32.4; 34.4]		34.1 [33.4; 34.4]		33.4 [32.4; 34.3]		2:3 <i>p</i> > 0.05 2:4 <i>p</i> > 0.05 3:4 <i>p</i> > 0.05

Note: the table was compiled by the authors; GA — gestational age; TTTS — twin-to-twin transfusion syndrome; sIUGR — selective intrauterine growth restriction.

Примечание: таблица составлена авторами; ГВ — гестационный возраст; СФФТ — синдром фето-фетальной трансфузии; ССЗПР — синдром селективной задержки роста одного из плодов.

(TTTS) and patients exhibiting the signs of sIUGR. In order to prevent diseases commonly occurring in preterm newborns characterized by deficient physical development, the daily food ration should be maximally enriched with the permissible amounts of protein and energy per actual body weight.

As newborns's harmonious development in later years can be largely determined by birth anthropometric parameters [20], it is imperative to prolong the physical development assessment under the INTERGROWTH-21st project in preterm monochorionic twins after antenatal complications, which will

provide a means to optimize diagnosis and treatment for this group of patients.

CONCLUSION

Monochorionic diamniotic twin pairs include newborns having a higher and lower body weight. In the newborns of a lower birth weight, specific complications associated with monochorionic multiple pregnancy result in disharmonious development due to the lack of nourishment (22.6% in the TTTS group and 73.0% in the sIUGR group), as well as delayed head circumference growth in 56.8% of neonates with sIUGR.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ryumina I.I., Markelova M.M., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Perepelkina A.E., Ryndin A.Yu., Gatina E.A., Molkova E.A., Kosolapova Yu.A., Artamkina E.I., Sokolova E.V., Titova E.V., Kirillova E.A., Derevyagina O.S., Zubkov V.V., Baibarina E.N. Experience in implementing the International Standards for Assessing Newborn Growth INTERGROWTH-21st. *Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr.* 2021; 66(1): 117–124 (In Russ.). [Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю., Гатина Е.А., Молькова Е.А., Косолапова Ю.А., Артамкина Е.И., Соколова Е.В., Титова Е.В., Кириллова Е.А., Деревягина О.С., Зубков В.В., Байбарина Е.Н. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2021; 66(1): 117–124.] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124
2. Andrews E.T., Beattie R.M., Johnson M.J. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. *Clin. Nutr.* 2019; 38(6): 2521–2530. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.033
3. Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. *Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr.* 2017; 62(6): 62–68 (In Russ.). [Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. *Рос. Вестн. перинатол. и педиатр.* 2017; 62(6): 62–68.] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68
4. Cormack B.E., Embleton N.D., van Goudoever J.B., Hay W.W. Jr, Bloomfield F.H. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr. Res.* 2016; 79(6): 810–820. DOI: 10.1038/pr.2016.26
5. Logutova L.S., Shilkina P.S. Modern aspects of the diagnosis and correction of feto-fetal transfusion syndrome in multifetal monochorionic pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020; 20(3): 11–17 (In Russ.). [Логутова Л.С., Шилкина П.С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(3): 11–17.] DOI: 10.17116/rosakush20202003111
6. Markova T.V., Kosovtsova N.V., Chukanova A.N., Tsyv'ian P.B. Selective growth restriction in one of a monochorionic twin: Current management tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 3: 42–47 (In Russ.). [Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Чуканова А.Н., Цывьян П.Б. Селективная задержка роста одного плода из монохориальной двойни: современные методы ведения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 3(3): 42–47.] DOI: 10.17116/rosakush201616342-47
7. Belousova T.V., Andrushina I.V. Intrauterine growth retardation and its impact on children's health in later life. the possibility of nutritional support. *Current Pediatrics.* 2015; 14(1): 23–30 (In Russ.). [Белюсова Т.В., Андрушина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(1): 23–30.] DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1259
8. Shakaya M.N., Krogh-Jensen O.A., Ionov O.V. Newborn babies from multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction syndrome. characteristics of the neonatal period. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018; 6 (4(22)): 58–62 (In Russ.). [Шакая М.Н., Крог-Йенсен О.А., Ионов О.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от осложненных многоплодных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018; 6(4(22)): 58–62.] DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14006
9. Tsubizova V.I., Govorov I.E., Averkina I.I., Khamani N.M., Blinov D.V. Health technology assessment in obstetrics: advantage of tailored conservative strategy vs surgical therapies of monochorionic twin complicated by TRAP-sequence. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2020; 13(1): 36–42 (In Russ.). [Цибизова В.И., Говоров И.Е., Аверкина И.И., Хамани Н.М., Блинов Д.В. Оценка медицинских технологий в акушерстве: преимущества индивидуального консервативного ведения монохориальной беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, перед хирургическим вмешательством. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(1): 36–42.] DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.36-42
10. Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Shakaya M.N., Ionov O.V., Tetruashvili N.K. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 8: 72–80 (In Russ.). [Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Шакая М.Н., Ионов О.В., Тетруашвили Н.К. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. *Акушерство и гинекология.* 2020; 8: 72–80.] DOI: 10.18565/aig.2020.8.72-80
11. Kosovtsova N.V., Putilova T.A., Pavlichenko M.V., Markova T.V. Minimally invasive intrauterine interventions: A review of their use in the prevention of pregnancy complications in case of premature dis-

- charge of amniotic fluid and rupture of the amniotic membrane during fetoscopic interventions. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(4): 47–54 (In Russ.) [Косовцова Н.В., Путилова Т.А., Павличенко М.В., Маркова Т.В. Применение малоинвазивных внутриутробных вмешательств в профилактике осложнений беременности при преждевременном излитии околоплодных вод и разрыве амниотической мембраны при фетоскопических вмешательствах. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(4): 47–54.]. DOI: 10.17816/JOWD68447-54
12. Van Mieghem T., Abbasi N., Shinar S., Keunen J., Seaward G., Windrim R., Ryan G. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2022; 4(2S): 100520. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100520
13. Sahno L.V., Bairova S.V., Koltuncheva I.V., Gaiduk I.M., Revnova M.O., Mishkina T.V., et al. Current trends in the physical development of infants living in the northwest region. *Pediatrician*. 2019; 10(4): 17–24 (In Russ.) [Сахно Л.В., Байрова С.В., Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Ревнова М.О., Мишкина Т.В., Карелина Н.Р., Комиссарова Е.Н. Современные тенденции физического развития детей грудного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе. *Педиатрия*. 2019; 10(4): 17–24.]. DOI: 10.17816/PED10417-24
14. Kalashnikov S.A. The course and outcomes of pregnancy in monochorionic twins. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21(3): 85–91 (In Russ.) [Калашников С.А. Течение и исходы беременности при монохориальной двойне. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21(3): 85–91.]. DOI: 10.17116/ro-sakush20212103185
15. Villar J., Cheikh Ismail L., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G., Lambert A., Papageorgiou A.T., Carvalho M., Jaffer Y.A., Gravett M.G., Purwar M., Frederick I.O., Noble A.J., Pang R., Barros F.C., Chumlea C., Bhutta Z.A., Kennedy S.H.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946): 857–868. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6
16. Villar J., Giuliani F., Fenton T.R., Ohuma E.O., Ismail L.C., Kennedy S.H.; INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016; 387(10021): 844–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6
17. Sun M., Lu J., Sun M., Zheng Y., Zhu Q., Liu C. Analysis of extrauterine growth retardation and related risk factors in 132 premature infants. *Pak. J. Med. Sci.* 2022; 38(6): 1644–1648. DOI: 10.12669/pjms.38.6.5864
18. Kholin A.M., Gus A.I., Khodzhaeva Z.S., Baev O.R., Ryumina I.I., Villar J., Kennedy S., Papageorgiou A.T. Ways to standardise of fetometry in Russia: INTERGROWTH-21st project and its implementation. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 9: 170–175 (In Russ.) [Холин А.М., Гус А.И., Ходжаева З.С., Баев О.Р., Рюмина И.И., Виллар Дж., Кеннеди С., Папагеоргиу А.Т. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект INTERGROWTH-21 и его внедрение. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 170–175.]. DOI: 10.18565/aig.2018.9.170-175
19. Papageorgiou A.T., Kennedy S.H., Salomon L.J., Altman D.G., Ohuma E.O., Stones W., Gravett M.G., Barros F.C., Victora C., Purwar M., Jaffer Y., Noble J.A., Bertino E., Pang R., Cheikh Ismail L., Lambert A., Bhutta Z.A., Villar J.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(2S): S630–S640. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011
20. Larsen M.L., Wiingreen R., Jensen A., Rackauskaite G., Laursen B., Hansen B.M., Hoei-Hansen C.E., Greisen G. The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2022; 91(7): 1906–1912. DOI: 10.1038/s41390-021-01710-4
21. Nemkova S.A. Modern principles of integrated diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117(3): 40–49 (In Russ.) [Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(3): 40–49.]. DOI: 10.17116/jnevro20171173140-49
22. Pavlyukova E.V., Davydova I.V., Lazurenko S.B., Yatsyk G.V., Konova O.M., Zimina E.P. Opportunities for prevention and rehabilitation treatment of the consequences of perinatal central nervous system damage in premature infants. *Pediatric Pharmacology*. 2018; 15(2): 159–167 (In Russ.) [Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М., Зимина Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(2): 159–167.]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872
23. Weber A.M., Harrison T.M. Maternal behavior and infant physiology during feeding in premature and term infants over the first year of life. *Res. Nurs. Health*. 2014; 37(6): 478–489. DOI: 10.1002/nur.21618

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Maria V. Pavlichenko — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head of the Early Childhood Department, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

Павличенко Мария Васильевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением детей раннего возраста федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>

e-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

Natalya V. Kosovtsova — Dr. Sci. (Med.), Prof., doctor of the highest category; Head of the Department for Biophysical Research Methods, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории; руководитель отдела биофизических методов исследования федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>

e-mail: kosovcovan@mail.ru

Yana Yu. Pospelova — ultrasound specialist, graduate student, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

Поспелова Яна Юрьевна — врач ультразвуковой диагностики, аспирант федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>

e-mail: Jana.pospelova@yandex.ru

Tatyana V. Markova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation.

Маркова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>

e-mail: ta.ma.v@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-49-57>



© М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова, И.Г. Цветкова, А.А. Родионов, А.В. Ларева, 2023

РИСКИ РАЗВИТИЯ ВЫРАЖЕННОГО АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ: ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова, И.Г. Цветкова, А.А. Родионов, А.В. Ларева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Актуальность проблемы алиментарно-конституционального ожирения, особенно его выраженных форм, связана с возникновением целого ряда метаболических нарушений, приводящих впоследствии к серьезным хроническим неинфекционным заболеваниям. **Цель исследования** — выявить факторы, повышающие риск развития выраженного алиментарно-конституционального ожирения и метаболических нарушений. **Методы.** Среди людей, обратившихся на прием к врачу-эндокринологу по поводу избыточной массы тела или ожирения, была сформирована группа наблюдения, состоявшая из 426 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Диагноз алиментарно-конституционального ожирения у них был подтвержден при первичном осмотре в условиях поликлиники. В зависимости от выраженности ожирения и типа жиротложения по антропометрическим данным (индекс массы тела, окружность талии) были сформированы две группы наблюдения, давшие согласие на участие в данном исследовании. Исследование проводилось в 2010–2017 гг. в амбулаторных условиях и носило одномоментный одновыборочный сравнительный характер. Для оценки риска развития выраженного ожирения и факторов, с ним связанных, изучались анамнестические данные, результаты физикального обследования, включая уровень артериального давления, лабораторное исследование с анализом показателей углеводного, жирового обмена и функции печени, а также оценивалось пищевое поведение и проводилась диагностика тревожно-депрессивного синдрома. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 (StatSoft, США). **Результаты.** Женщины чаще обращаются к эндокринологу с менее выраженным ожирением, чем мужчины. Риск диагностировать выраженное ожирение выше у лиц среднего и пожилого возраста, а также при отягощенной по ожирению наследственности и при давности ожирения более 10 лет. Само выраженное алиментарно-конституциональное ожирение является существенным риском для развития метаболических нарушений: в 4 раза выше риск гипергликемии и гиперхолестеринемии (за счет липопротеинов очень низкой плотности) и в 5 раз — гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. **Заключение.** Таким образом, анализ рисков развития выраженного ожирения показал, что необходима более ранняя личная приверженность к здоровому образу жизни для снижения веса и последующего улучшения метаболических показателей, особенно у мужчин и у лиц в возрасте 45 и более лет.

Ключевые слова: ожирение, факторы риска, метаболические нарушения

Для цитирования: Лясникова М.Б., Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Ларева А.В. Риски развития выраженного алиментарно-конституционального ожирения и метаболических нарушений: интервенционное сравнительное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (1): 49–57. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-49-57>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Советская, д. 4, г. Тверь, Россия), протокол № 9 от 30 ноября 2015 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Лясникова М.Б., Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Ларева А.В. — разработка концепции и дизайна исследования; Лясникова М.Б. — сбор данных; Лясникова М.Б., Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Ларева А.В. — анализ и интерпретация результатов; Лясникова М.Б., Родионов А.А. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Лясникова М.Б. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Ларева А.В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Белякова Наталья Александровна, e-mail: tverendo@mail.ru; тел.: +7 (906) 655-88-52; ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия.

Получена: 04.03.2022 / **Получена после доработки:** 24.10.2022/ **Принята к публикации:** 28.11.2022

RISK OF DEVELOPING SEVERE ALIMENTARY-CONSTITUTIONAL OBESITY AND METABOLIC DISORDERS: INTERVENTIONAL COMPARATIVE STUDY

Mariya B. Lyasnikova, Nataliya A. Belyakova, Inna G. Tsvetkova, Andrey A. Rodionov, Alyona V. Lareva

Tver State Medical University Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia

ABSTRACT

Background. The relevance of alimentary-constitutional obesity, especially its severe forms, is associated with a number of metabolic disorders, subsequently leading to serious chronic noncommunicable diseases. **Objective.** To identify factors that increase the risk of severe alimentary-constitutional obesity and metabolic disorders. **Methods.** A follow-up group of 426 patients aged 18 to 65 years was formed among those seeking help from an endocrinologist for overweight or obesity. The diagnosis of alimentary-constitutional obesity was confirmed at the initial examination in the outpatient clinic setting. Depending on the severity of obesity and the type of fat deposition according to anthropometric data (body mass index, waist circumference), the study participants were ratified into two study groups. The research was conducted between 2010 and 2017 in outpatient settings and was based on a cross-sectional comparative study. In order to assess the risk of severe obesity and factors associated with it, the authors studied medical history data, results of physical examination, including blood pressure level, laboratory examination with analysis of carbohydrate, fat metabolism and liver function, assessed eating behaviour, and performed diagnosis of anxiety-depressive disorder. Statistical analysis of the results was carried out using Statistica 10 (StatSoft, USA). **Results.** Women are more likely to see an endocrinologist with less severe obesity than men. Severe obesity risk is higher in middle-aged and elderly people, as well as in hereditary tainted patients and those having a history of obesity for more than 10 years. Severe obesity itself is a significant risk for metabolic events, with a 4-fold higher risk of hyperglycaemia and hypercholesterolaemia (due to very low density lipoproteins) and a 5-fold higher risk of hyperinsulinaemia and insulin resistance. **Conclusion.** Analysis of severe obesity risks has shown that earlier personal commitment to a healthy lifestyle is essential for weight loss and subsequent improvement of metabolic parameters, particularly in men and those aged 45 years or older.

Keywords: obesity, risk factors, metabolic disorder

For citation: Lyasnikova M.B., Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Lareva A.V. Risk of Developing Severe Alimentary-Constitutional Obesity and Metabolic Disorders: Interventional Comparative Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 49–57. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-49-57>

Funding: The authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: No ethics review of the research protocol was conducted. The compliance of the study with ethical principles was confirmed by the Local Independent Ethics Committee of Tver State Medical University, Russia (Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia), Minutes No. 9 of 30.11.2015. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author contributions: Lyasnikova M.B., Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Lareva A.V. — concept statement, contribution to the scientific layout; Lyasnikova M.B. — data collection; Lyasnikova M.B., Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Lareva A.V. — data analysis and interpretation; Lyasnikova M.B., Rodionov A.A. — literature review, performing statistical analysis; Lyasnikova M.B. — drafting of the manuscript and its final version; Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Lareva A.V. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Nataliya A. Belyakova, e-mail: tverendo@mail.ru; tel.: +7 (906) 655-88-52; Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia.

Received: 04.03.2022/ **Received after revision:** 24.10.2022/ **Accepted:** 28.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы избытка веса трудно переоценить. Алиментарно-конституциональное ожирение, особенно его выраженные формы, рука об руку идут с целым рядом серьезных заболеваний. Среди них: сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия или гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), желчнокаменная болезнь, остеоартроз и т. д. [1–4]. Все они являются причиной ранней утраты трудоспособности, смертности и требуют существенных затрат на лечение и реабилитацию [5, 6]. Согласно накопленным к настоящему моменту данным, ожирение, особенно выраженное, является фактором риска формирования депрессивных нарушений, влияющих на качество жизни этих людей [7]. В то же время люди,

страдающие депрессивными расстройствами, имеют на 18% более высокий риск развития алиментарно-конституционального ожирения [8]. Сама депрессия, являясь пусковым фактором формирования ожирения, может значимо ухудшать и результаты его лечения.

Цель исследования — выявление факторов, повышающих риск развития выраженного алиментарно-конституционального ожирения и связанных с ним метаболических нарушений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было одноцентровое интервенционное поперечное одномоментное одновыборочное сравнительное.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в амбулаторных условиях врачом-эндокринологом с консультативной помощью врача-психотерапевта на базе общества с ограниченной ответственностью «Поликлиника Лартон» (г. Тверь) и Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Годы проведения исследования: с декабря 2010 по январь 2017.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критериями включения в исследование были: диагностированное алиментарно-конституциональное ожирение или избыточная масса тела, возраст пациентов от 18 до 65 лет, а также подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии не включения

В исследование не включались пациенты младше 18 и старше 65 лет, а также не подписавшие добровольное информированное согласие.

Критерии исключения

Критериями исключения являлись: острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, сахарный диабет на инсулинотерапии, тяжелые органические заболевания сердца, сосудов, печени и почек с декомпенсацией.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

В обследовании приняли участие 426 пациентов (преимущественно женщины — 91,6%) с избыточной массой тела и ожирением. Диагноз алиментарно-конституционального ожирения и его степени выставляли после клинического обследования с учетом классификации ВОЗ (1997).

Подбор участников в группы

Группы наблюдения формировались в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациентов.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

У всех пациентов на основе традиционного клинического обследования изучались выраженность алиментарно-конституционального ожирения, его длительность и наследственная предрасположенность к нему. Для оценки метаболических нарушений дополнительно проводилось лабораторное исследование.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно к стандартному обследованию пациента с ожирением у эндокринолога выполнялось психологическое тестирование, включая изучение пищевого поведения.

Методы измерения целевых показателей

Объективное обследование включало в себя измерение артериального давления (САД и ДАД), массы тела (кг), роста (см), окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см) и отношения ОТ/ОБ. По полученным данным вычислялся индекс массы тела (ИМТ, масса тела/рост², кг/м²) с последующим определением степени выражен-

ности ожирения (ВОЗ, 1997) [9]. Согласно этой классификации для избыточной массы тела характерен ИМТ 25–29,9 кг/м², для I степени — 30–34,9 кг/м², для II — 35–39,9 кг/м² и для III степени — 40 кг/м² и более. Единого критерия абдоминального ожирения (АО) не существует. В данной работе абдоминальный тип ожирения определяли по окружности талии, на него указывала ОТ более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин (НСЕРАТРИП, 2001) [10, 11].

Для лабораторного анализа у пациентов утром натощак забиралась венозная кровь из кубитальной вены в количестве 5 мл в вакуумную пробирку. Исследование проводилось на автоматизированной модульной платформе «RocheCobas 8000» с биохимическим модулем с702 (Roche Diagnostics, Швейцария). Для этого использовались следующие методы: ферментативно-колориметрический (липиды и гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)), кинетический метод без пиридоксаль-5-фосфата (аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)), ферментативно-гексокиназный (глюкоза), иммуно-хемилюминесцентный (инсулин) и иммуно-ферментный (лептин) без анализатора. Инсулинорезистентность (ИР) изучалась с помощью гомеостатической модели НОМА [(глюкоза×инсулин)/22,5] и индекса Саго (глюкоза/инсулин). Интерпретация лабораторных данных осуществлялась по референсным значениям: холестерин плазмы (ХС, референтный интервал 3,2–5,2 ммоль/л) и его фракции: липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, 0,0–3,5 ммоль/л), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП, 0,0–0,9 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, >1,3 ммоль/л), триглицериды (ТГ, <1,7 ммоль/л), лептин плазмы (1,1–27,6 нг/мл); гликемия (ГЛ, <6,1 ммоль/л) и инсулин (2,6–24,9 мкЕД/мл), с расчетом индексов инсулинорезистентности (ИР): НОМА-ИР (норма <2,55 ед.), Саго-ИР (норма >0,33 ед.); а также печеночные показатели: аспартатаминотрансфераза (АСТ, до 45 МЕ/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, до 40 МЕ/л) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП, до 35 МЕ/л).

Психологическое тестирование совместно с психотерапевтом проводилось для диагностики тревожно-депрессивных нарушений. Для этого использовали шкалу Спилбергера — Ханина (РХ 1 — ситуативная тревога и РХ 2 — личностная тревога) с градацией: низкая (менее 30 баллов), умеренная (31–45 баллов) и высокая (46 и более баллов), шкалу Бека (депрессия легкая — 10–15 баллов, умеренная — 16–19, выраженная — 20–29, тяжелая — 30 и более баллов) [12–14]. Особенности пищевого поведения изучались с помощью опросника, созданного Т. Van Strien (DEBQ). Опросник включал 33 утверждения, каждое из которых респондент должен был оценить в отношении себя как «Никогда», «Редко», «Иногда», «Часто» и «Очень часто». В нашем варианте вопросы 1–10 относились к экстернальному пищевому поведению (более 2,7 балла), вопросы 11–23 — эмоциональному (более 1,8), вопросы 24–33 — ограничительному пищевому поведению (норма 2,4, результат превышающий норму — едите с ограничениями, меньше нормы — едите без ограничений) [15].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования учитывались возрастные особенности, а также наличие верифицированного диагноза «Алиментарно-конституциональное ожирение» I, II, III степени в зависимости от ИМТ (30 и более $\text{кг}/\text{м}^2$) или избыточной массы тела (ИМТ 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), без тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, инфекционных заболеваний и обострения хронических.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Наблюдение является выборочным из общей генеральной совокупности лиц с избыточной массой тела и ожирением, с использованием комбинированного отбора. Выборка была репрезентативна, ее численность рассчитывалась автоматически с помощью пакета статистических программ Winperi (Оксфордский университет, США).

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Данные исследовались на нормальность, после чего принималось решение об использовании конкретного статистического метода. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью критериев: Стьюдента (t) — в случае нормального распределения, в противном случае — Манна — Уитни (U) для двух групп. Для качественного сравнительного анализа применялся хи-квадрат (χ^2), а корреляционные взаимосвязи изучались с помощью критерия Пирсона (R_{xy}). Для определения сравнительных рисков развития алиментарно-конституционального ожирения и ассоциированных с ожирением состояний использовался метод расчета отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ [95% ДИ]). ОШ $> 1,0$ указывал на наличие риска появления того или иного признака при условии, что доверительный интервал не включает 1 (значения ДИ > 1 и < 1). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка формировалась сплошным включением наблюдений из пациентов, обратившихся к эндокринологу по поводу избыточного веса. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены 390 женщин, средний возраст составил $39,50 \pm 11,96$ года, давность заболевания у них — $11,10 \pm 9,24$ года, и 36 мужчин, которые были сопоставимы с женщинами по возрасту ($37,00 \pm 10,01$ года) и давности заболевания ($12,60 \pm 8,74$ года). Сравнения между мужчинами и женщинами в данном исследовании не проводилось ввиду разного количества наблюдений

в выборках. Все обследованные были разделены на две группы в зависимости от ИМТ. В таблице 1 дана характеристика групп наблюдения согласно результатам клинического и антропометрического исследования (средние значения). В первую основную группу вошли 180 пациентов с ожирением II и III степени (22 мужчины и 158 женщин), вторую, группу сравнения, составили 246 человек (соответственно 14 и 232), из них с избыточной массой тела было 139 человек и с ожирением I степени — 107. В обеих группах преобладали женщины, хотя в 1-й группе чаще, чем во 2-й, встречались мужчины (12,3% против 5,7%, $\chi^2 = 4,94$; $p < 0,05$).

Согласно приведенным в таблице 1 данным группы представляли собой две выборки из генеральной совокупности: пациенты 1-й группы были старше, имели большую длительность заболевания и, естественно, больший средний индекс массы тела (ИМТ), так как это был основной признак, по которому группы были сформированы. Средний показатель окружности талии (ОТ) был повышен в обеих группах, указывая на преобладание абдоминального типа ожирения (АО). При этом АО было диагностировано в 94% случаев в 1-й группе и 68,2% — во 2-й ($\chi^2 = 39,75$; $p < 0,001$).

Основной результат исследования

Женщины чаще, чем мужчины, обращаются к эндокринологу по поводу избыточной массы тела и ожирения. С возрастом нарастает частота выраженного ожирения. Абдоминальный тип является ведущим не только при выраженном ожирении, но и при избыточной массе тела и начальной степени ожирения.

Результаты проведенного лабораторного исследования представлены в таблице 2.

Как и следовало ожидать, большинство лабораторных показателей, отражающих углеводный обмен, у пациентов основной группы были значимо выше, чем во 2-й ($p < 0,05$). В липидном профиле у пациентов основной группы также отмечались более высокие уровни большинства атерогенных липидов и лептина, особенно ТГ (все $p < 0,05$). Аналогично более высокие значения печеночных показателей были выявлены при выраженном ожирении (все $p < 0,05$). А вот значимых различий в уровне ЛПВП в группах отмечено не было.

Изучение влияния различных факторов на развитие выраженности ожирения, а также связанных с ним нарушений лабораторных показателей показало следующее. В первую очередь был проанализирован возраст. Среди пациентов преобладали обследованные молодого возраста (64,3% против 35,7% других возрастных групп, $\chi^2 = 53,84$; $p < 0,001$). При этом в 1-й группе было 55,6% пациентов этой возрастной группы и во 2-й — 70,8%, от 45 до 60 лет было обследовано 30,1% человек, соответственно в группах — 36,7 и 25,2% и в возрасте 60 лет и старше — 5,6% пациентов, без достоверных различий в группах (7,8 и 4,1% обследованных).

Отягощенную наследственность по ожирению имели 60,4% обследованных, при этом 2/3 (75,2%) в 1-й группе и половина (49,8%) во 2-й группе ($\chi^2 = 24,18$; $p < 0,001$).



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: A flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations.

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения ($M \pm \sigma$)

Table 1. Characteristics of study groups ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1, $n = 180$	Группа 2, $n = 246$	p
Средний возраст, лет	$41,30 \pm 12,46$	$37,90 \pm 11,21$	0,004
Давность избыточной массы тела и ожирения	$15,10 \pm 10,21$	$8,51 \pm 7,26$	<0,001
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$40,90 \pm 4,94$	$30,20 \pm 2,89$	<0,001
ОТ, см	$114,20 \pm 13,88$	$94,00 \pm 10,17$	<0,001
ОТ/ОБ	$0,87 \pm 0,09$	$0,83 \pm 0,09$	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами; ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, p — уровень статистической значимости различий (вероятность ошибки первого рода).

Note: compiled by the authors; ИМТ — body mass index (BMI), ОТ — waist circumference, ОТ/ОБ — waist-to-hip ratio, p — level of statistical significance of differences (type I error probability).

У пациентов с отягощенной наследственностью по ожирению были более высокие показатели антропометрии: ИМТ ($35,50 \pm 6,86 \text{ кг}/\text{м}^2$ против $31,90 \pm 5,15 \text{ кг}/\text{м}^2$ при отсутствии ожирения у близких родственников; $p < 0,05$), ОТ (соответственно $104,80 \pm 16,45$ и $95,40 \pm 10,80$ см; $p < 0,05$), ОТ/ОБ (соответственно $0,86 \pm 0,10$ и $0,82 \pm 0,08$; $p < 0,05$) и НОМА-IR (соответственно $3,78 \pm 2,72$ и $2,47 \pm 1,30$; $p < 0,05$).

Среди обследованных почти половина (42,9%) имели длительность заболевания 10 и более лет, при этом в 1-й группе — 47,7% и во 2-й — 39,3%. Давность появления лишней массы тела имела значение для оценки выраженности избыточной массы тела и ожирения. Так, антропометрические показатели у пациентов с давностью ожирения менее 10 лет по сравнению с длительностью 10 лет и более составили соответственно: ИМТ ($33,01 \pm 0,37$ и $36,91$

$\pm 0,44$; $p < 0,01$), ОТ ($99,51 \pm 0,94$ и $106,16 \pm 1,06$; $p < 0,01$), ОТ/ОБ ($0,850 \pm 0,006$ и $0,855 \pm 0,006$; $p < 0,05$)

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную, но слабую взаимосвязь между возрастом и ИМТ ($R_{xy} = 0,16$; $p < 0,001$) и ОТ ($R_{xy} = 0,15$; $p < 0,005$) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Множество корреляционных связей разной силы было обнаружено между наличием ИР (НОМО-IR) и результатами клинического обследования, а также лабораторными показателями (табл. 3). В большинстве случаев преобладала умеренная сила взаимосвязи, при этом наибольшее значение показателя Пирсона для НОМО-IR было с ИМТ и ОТ, а из лабораторных значений — с глюкозой и трансаминазами плазмы крови.

Саго-IR также коррелировал с некоторыми лабораторными показателями: с лептином крови ($R_{xy} = -0,30$;

Таблица 2. Результаты лабораторного исследования пациентов с разным индексом массы тела ($M \pm \sigma$)
Table 2. Results of laboratory examination of patients with different BMI ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Глюкоза, ммоль/л	5,60 ± 1,27	5,10 ± 0,70	<0,001
Инсулин, мкЕД/мл	18,90 ± 11,91	11,60 ± 6,91	<0,001
НОМА-IR, ед.	4,780 ± 3,586	2,660 ± 1,785	<0,001
Caro-IR, ед.	0,400 ± 0,261	0,550 ± 0,268	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,80 ± 1,05	1,20 ± 0,62	<0,001
ХС, ммоль/л	5,60 ± 1,18	5,30 ± 1,16	0,009
ЛПНП, ммоль/л	3,70 ± 1,04	3,50 ± 1,12	0,058
ЛПОНП, ммоль/л	0,90 ± 0,61	0,60 ± 0,28	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,30 ± 0,33	1,30 ± 0,31	>0,999
Лептин, нг/мл	43,30 ± 24,84	29,30 ± 17,69	<0,001
АСТ, МЕ/л	27,50 ± 21,66	21,90 ± 9,76	<0,001
АЛТ, МЕ/л	33,70 ± 41,81	24,60 ± 18,04	0,007
ГГТП, МЕ/л	50,00 ± 71,78	30,80 ± 36,21	0,001

Примечание: таблица составлена авторами; НОМА-IR, Caro-IR — индексы инсулинорезистентности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, *P* — уровень статистической значимости различий (вероятность ошибки первого рода).

Note: compiled by the authors; НОМА-IR, Caro-IR — insulin resistance indices, ТГ — triglycerides, ХС — cholesterol, ЛПНП — low-density lipoproteins, ЛПОНП — very low-density lipoproteins, ЛПВП — high-density lipoproteins, АСТ — aspartate aminotransferase, АЛТ — alanine aminotransferase, ГГТП — gamma glutamyl transpeptidase, *P* — level of statistical significance of differences (type I error probability).

Таблица 3. Сила взаимосвязи индекса НОМА-IR с клиническими и лабораторными показателями у больных с ожирением

Table 3. Interrelation between НОМА-IR index and clinical and laboratory indicators in obese patients

Показатель	Критерий Пирсона, R_{xy}	Статистическая значимость, <i>p</i>
ИМТ	0,44	<0,005
ОТ	0,44	<0,001
ОТ/ОБ	0,36	<0,001
Длительность ожирения	0,21	<0,001
САД	0,17	<0,005
ДАД	0,23	<0,001
ТГ	0,32	<0,001
Лептин	0,24	<0,001
Глюкоза	0,50	<0,001
АСТ	0,40	<0,001
АЛТ	0,46	<0,001
ГГТП	0,23	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами; ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, *P* — уровень статистической значимости различий (вероятность ошибки первого рода).

Note: compiled by the authors; ИМТ — body mass index, ОТ — waist circumference, ОТ/ОБ — waist-to-hip ratio, САД ОТ/ОБ — waist-to-hip ratio, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, АСТ — aspartate aminotransferase, АЛТ — alanine aminotransferase, ГГТП — gamma glutamyl transpeptidase, *P* — level of statistical significance of differences (type I error probability).

$p < 0,001$), ЛПВП ($R_{xy} = 0,24$; $p < 0,02$) и ТГ ($R_{xy} = -0,24$; $p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Изучение особенностей пищевого поведения (ПП) показало следующее. Распределение по нарушениям ПП было схоже у обследованных разных групп. Так, нарушения ПП наблюдались в 55,5% случаев в 1-й группе и в 61,9% —

во 2-й группе. Ограничения в питании отсутствовали у 40,0% пациентов в 1-й группе и у 34,2% — во 2-й. Также не было выявлено различий и по структуре нарушений ПП. Ограничительное поведение было в 33,7% случаев в 1-й группе против 36% во 2-й, экстернальное — соответственно в 18,6 и 27,2%, эмоциональное — в 25,6 и 20,8% и смешанный тип (сочетание экстернального с эмоциональным) — в 22,1 и 16,0% случаев. Однако обращает

на себя внимание некоторое преобладание эмоционального и его сочетания с экстернальным у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (соответственно, 47,7 и 36,8%).

Средние значения в баллах по нарушениям ПП не различались между группами и составили при экстернальном ПП — $2,040 \pm 0,868$ балла в 1-й группе и $2,090 \pm 0,812$ балла во 2-й, при эмоциональном ПП, соответственно, $1,530 \pm 1,075$ и $1,470 \pm 1,170$ балла и при ограничительном ПП — $1,920 \pm 0,865$ и $2,130 \pm 0,892$ балла. Низкий балл по ограничительному ПП ($<2,4$) подтверждает отсутствие ограничений в питании у большинства больных независимо от выраженности ожирения.

Достоверных различий в уровне тревоги у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено (соответственно, РХ 1–37,0 $\pm 6,16$ и 38,1 $\pm 7,14$ балла и РХ 2–50,40 $\pm 6,90$ и 49,50 $\pm 7,19$ балла). При оценке тестирования по шкале Бека у пациентов с выраженным ожирением депрессия диагностировалась в 57,8% случаев, а во 2-й группе — в 51,3%. При этом в обеих группах преобладала легкая депрессия (в 1-й группе — 56,2%, во 2-й — 59,2%), на что указывали средние баллы ($12,20 \pm 7,53$ в 1-й группе против $10,80 \pm 7,14$ во 2-й группе; $p < 0,05$), свидетельствуя о некотором преобладании выраженной и тяжелой депрессии в 1-й группе (25,8% против 20,4%).

Далее был изучен вклад того или иного признака (возраст, пол, наследственность, давность, пищевое поведение, психология) в значения показателей антропометрии (рис. 2).

Так, риск выраженного ожирения был ниже у женщин основной группы по сравнению с мужчинами. ОШ составило 0,472 [95% ДИ 0,234–0,949]. Из данных, приведенных на рисунке 2, видно, что риск выраженного ожирения был выше в 2 раза у пациентов среднего и пожилого возраста (ОШ = 1,855 [95% ДИ 1,244–2,766]), в 4,5 раза при отягощенной наследственности (ОШ = 4,380 [95% ДИ 2,397–8,005]) и в 4 раза при длительности заболевания 10 лет и более (ОШ = 3,738 [95% ДИ 2,448–5,705]). В свою очередь, нарушение пищевого поведения не влияло на выраженность ожирения (ОШ = 0,943 [95% ДИ 0,625–1,421]). Не было связи и с приемом пищи без ограничений (ОШ = 1,285 [95% ДИ 0,833–1,982]) и с депрессией (ОШ = 1,212 [95% ДИ 0,799–1,841]).

Анализ рисков подтверждает, что само алиментарно-конституциональное ожирение ассоциировано с целым рядом метаболических нарушений. Чем выше была степень ожирения, тем чаще отмечались нарушения в углеводном и жировом обменах (рис. 3, 4).

При выраженном ожирении в 4 раза был выше риск гипергликемии (ОШ = 3,98 [95% ДИ 2,04–8,08]), в 5 раз — гиперинсулинемии (ОШ = 5,04 [95% ДИ 2,58–10,34]) и инсулинорезистентности (ОШ = 4,95 [95% ДИ 3,15–7,82]) (рис. 3). Аналогичные данные получены и по жировому обмену (рис. 4). Риск нарушений был выше при выраженном ожирении: ТГ — в 2,5 раза (ОШ = 2,64 [95% ДИ 1,66–4,20]), ЛПНП — в 1,5 раза (ОШ = 1,49 [95% ДИ 1,01–2,24]), ЛПОНП — в 4 раза (ОШ = 3,97 [95% ДИ 2,40–6,62]) и лептина — в 2,5 раза (ОШ = 2,52 [95% ДИ 1,65–3,86]).

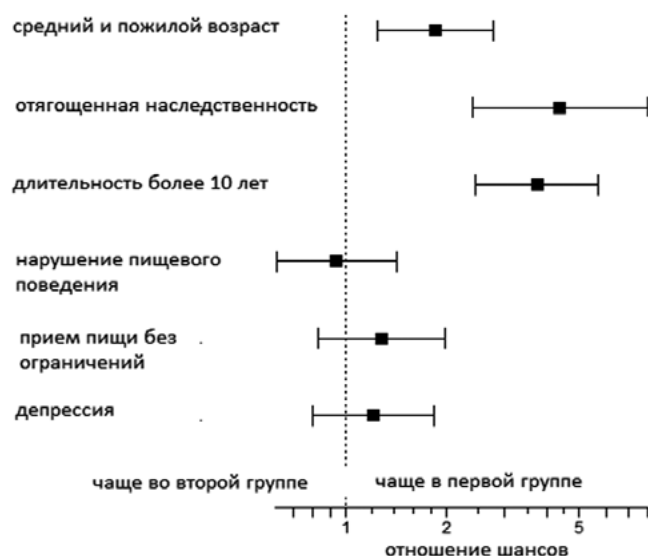


Рис. 2. Факторы и связанный с ними риск развития выраженного ожирения (первая группа) в сравнении с пациентами второй группы.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 2. Factors and associated risk of severe obesity (group 1) in comparison with group 2.

Note: compiled by the authors.

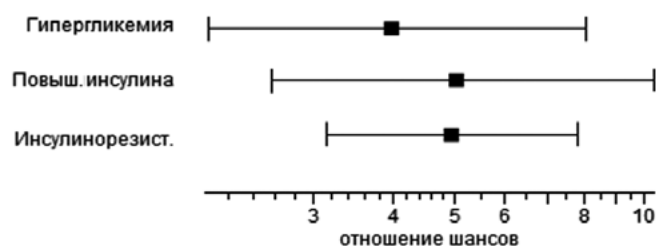


Рис. 3. Отношение шансов и нарушения углеводного обмена у пациентов с выраженным ожирением (первая группа) в сравнении с пациентами второй группы.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 3. Odds ratio and carbohydrate metabolism disorders in patients with severe obesity (group 1) compared with group 2.

Note: compiled by the authors.

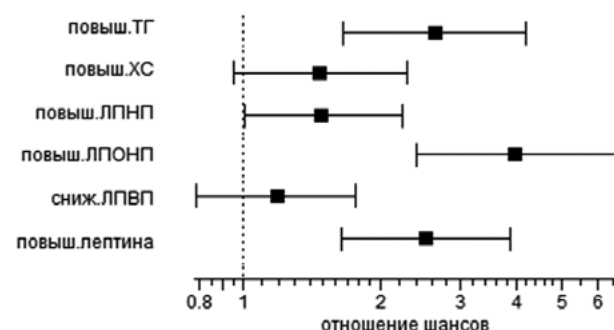


Рис. 4. Отношение шансов и нарушения жирового обмена у пациентов с выраженным ожирением (первая группа) в сравнении с пациентами второй группы.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 4. Odds ratio and fat metabolism disorders in patients with severe obesity (group 1) compared with group 2.

Note: compiled by the authors.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме и интерпретация полученных данных

Результаты проведенного исследования показали, что женщины чаще, чем мужчины, обращаются к эндокринологу с менее выраженным ожирением. При обследовании пациентов с ожирением по обращению уже сегодня ожирение имеют 67%, при этом II и III степени диагностируются у 42,3% обследованных (61% мужчин и 40,5% женщин).

Ограничения исследования

Исследование носило экспериментальный характер, и ответы на анкетирование по нарушениям пищевого поведения носят субъективный характер.

Интерпретация результатов исследования

Согласно модели, разработанной ВОЗ, к 2030 г. в Российской Федерации будут страдать ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) 33% мужчин и 26% женщин [3, 16]. Однако это касается эпидемиологических исследований.

Риск диагностировать выраженное ожирение выше у лиц среднего и пожилого возраста, а также при отягощенной по ожирению наследственности и при давности ожирения более 10 лет. Это совпадает с данными литературы. Доказано, что ИМТ зависит от наследственных факторов на 40–70% [16]. Также чем больше длительность ожирения, тем оно более выражено, причем, согласно данным литературы, это касается обоих полов, но особенно это характерно для женщин [17, 18].

Само выраженное алиментарно-конституциональное ожирение является существенным риском для развития метаболических нарушений.

Так, метаболические нарушения, особенно гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперхолестеринемия (за счет ЛПОНП) были связаны со степенью ожирения. При выраженном ожирении в 4 раза выше риск гипергликемии и гиперхолестеринемии (за счет ЛПОНП) и в 5 раз — гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Общеизвестный факт, что инсулинорезистентность лежит в основе целого ряда хронических неинфекционных заболеваний. В то же время, согласно данным литературы, как избыточная масса жировой ткани, так и ее недостаток

могут быть связаны с инсулинорезистентностью и предрасположенностью к хроническим кардиометаболическим заболеваниям. Это подразумевает, что общая масса жировой ткани не является преобладающим фактором, который объясняет повышенный метаболический риск у пациентов с ожирением [19, 20]. Согласно данным литературы, повышенный метаболический риск в большей степени связан с постепенным повышением массы тела, нездоровым образом жизни (несбалансированным питанием, низкой ФА, потреблением алкоголя и табака) и ухудшением метаболических показателей с возрастом [21].

В своей работе мы не обнаружили влияния нарушений ПП и психологических отклонений на формирование выраженного ожирения. Однако, по данным литературы, у пациентов с ожирением наиболее часто диагностируется компульсивный эмоциогенный тип НПП, особенно у женщин, а по мере прогрессирования ожирения начинает нарастать экстернальное ПП, которое чаще встречается у мужчин [22–24]. Кроме этого, нарушения ПП возникают у этих пациентов часто на фоне имеющихся психологических отклонений и, в частности, тревожно-депрессивного синдрома [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины обращаются к эндокринологу уже на этапе избыточной массы тела и начального ожирения, в то время как мужчины — при появлении ожирения II–III степени, которое сопровождается уже более выраженными метаболическими нарушениями. Риск развития выраженного ожирения выше у лиц среднего и пожилого возраста, а также при отягощенной по ожирению наследственности и при давности заболевания более 10 лет. Само выраженное алиментарно-конституциональное ожирение является существенным риском для развития метаболических нарушений: в 4 раза выше риск гипергликемии и гиперхолестеринемии (за счет ЛПОНП) и в 5 — гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Таким образом, анализ рисков развития выраженного ожирения показал, что необходима более ранняя личная приверженность к здоровому образу жизни для снижения веса и последующего улучшения метаболических показателей, особенно у мужчин и у лиц в возрасте 45 и более лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гербали О.Ю., Костырной А.В. Распространенность симультанной патологии у больных с желчнокаменной болезнью и метаболическим синдромом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 5: 26–29. [Gerbal O.Yu., Kostyrnoy A.V. Prevalence simulation of pathology of patients with cholelithiasis and the metabolic syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014; 5: 26–29 (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-26-29
2. Иванова А.Ю., Долгалева И.В. Влияние избыточной массы тела и ожирения на смертность (по результатам 27-летнего проспективного исследования). *Профилактическая медицина*. 2017; 20(3): 34–39. [Ivanova A.Yu., Dolgaleva I.V. Impact of overweight and obesity on mortality (according to the results of a 27-year prospective study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2017; 20(3): 34–39 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201720334-39
3. Seidell J.C., Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66 Suppl 2: 7–12. DOI: 10.1159/000375143
4. Collins K.H., Herzog W., MacDonald G.Z., Reimer R.A., Rios J.L., Smith I.C., Zernicke R.F., Hart D.A. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front. Physiol.* 2018; 9: 112. DOI: 10.3389/fphys.2018.00112
5. Gortmaker S.L., Swinburn B.A., Levy D., Carter R., Mabry P.L., Flegal D.M., Huang T., Marsh T., Moodie M.L. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet*. 2011; 378(9793): 838–847. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60815-5
6. Martins A.D., Majzoub A., Agawal A. Metabolic Syndrome and Male Fertility. *World. J. Mens. Health.* 2019; 37(2): 113–127. DOI: 10.5534/wjmh.180055
7. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre R.S. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 52: 89–104. DOI: 10.1016/j.neurobiorev.2014.12.017
8. Qiu W., Cai X., Zheng C., Qiu S., Ke H., Huang Y. Update on the Relationship Between Depression and Neuroendocrine Metabolism. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 728810. DOI: 10.3389/fnins.2021.728810
9. Tinahones F.J., Garrido-Sánchez L., Murri M., García-Fuentes E., Cardona F. Particular characteristics of the metabolic syndrome in patients

- with morbid obesity. *Endocrinol. Nutr.* 2013; 60(3): 127–135. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.09.007
10. Кастуева Н.Д., Цидаева Т.И., Беликова З.Ф., Майсурадзе Л.В. Патогенетические аспекты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 162–172. [Kastueva N.D., Tsidaeva T.D., Belikova Z.F., Maysuradze L.V. Pathogenetic aspects of metabolic syndrome in women of reproductive age (a literature review). *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(2): 162–172 (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-162-172
11. Nwankwo M., Okamkpa C.J., Danborno B. Comparison of diagnostic criteria and prevalence of metabolic syndrome using WHO, NCEP-ATP III, IDF and harmonized criteria: A case study from urban southeast Nigeria. *Diabetes. Metab. Syndr.* 2022; 16(12): 102665. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102665. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36417829.
12. Ceolin J., Engroff P., Mattiello R., Schwanke C.H.A. Performance of Anthropometric Indicators in the Prediction of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019; 17(4): 232–239. DOI: 10.1089/met.2018.0113
13. Беденко А.С., Антоненко Л.М. Метаболические нарушения у пациентов с вестибулярной мигренью. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13(4): 359–366. [Bedenko A.S., Antonenko L.M. Metabolic disorders in patients with vestibular migraine. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021; 13(4): 359–366 (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.094
14. Read J.R., Sharpe L., Modini M., Dear B.F. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017; 221: 36–46. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.009
15. Mason T.B., Pacanowski C.R., Lavender J.M., Crosby R.D., Wonderlich S.A., Engel S.G., Mitchell J.E., Crow S.J., Peterson C.B. Evaluating the Ecological Validity of the Dutch Eating Behavior Questionnaire Among Obese Adults Using Ecological Momentary Assessment. *Assessment*. 2019; 26(5): 907–914. DOI: 10.1177/1073191117719508
16. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71(2): 154–159. [Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. Obesity: current global and russian trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(2): 154–159 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn655
17. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C. R. Biol.* 2017; 340(2): 87–108. DOI: 10.1016/j.crv.2016.11.007
18. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2016; 13(2): 7–13. [Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudiniv Z.M., Grigorian O.N. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and Metabolism*. 2016; 13(2): 7–13 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet201627-13
19. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. *Медицинский Совет*. 2020; 7: 108–120. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity. *Medical Council*. 2020; 7: 108–120 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120
20. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 302–312. [Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021; 18(3): 302–312 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12704
21. Jantaratnotai N., Mosikanon K., Lee Y., McIntyre R.S. The interface of depression and obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2017; 11(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.07.003
22. Sutton C.A., L'Insalata A.M., Fazzino T.L. Reward sensitivity, eating behavior, and obesity-related outcomes: A systematic review. *Physiol. Behav.* 2022; 252: 113843. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.113843
23. Godet A., Fortier A., Bannier E., Coquery N., Val-Laillet D. Interactions between emotions and eating behaviors: Main issues, neuroimaging contributions, and innovative preventive or corrective strategies. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23(4): 807–831. DOI: 10.1007/s1154-021-09700-x
24. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Сирота Н.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Особенности психоэмоционального статуса и расстройства пищевого поведения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением. *Consilium Medicum*. 2021; 23(5): 412–416. [Yurenev G.L., Mironova E.M., Sirota N.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Features of psychoemotional status and eating disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity. *Consilium Medicum*. 2021; 23(5): 412–416 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200932

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белякова Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Nataliya A. Belyakova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Endocrinology, Tver State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4465-2505>

e-mail: tverendo@mail.ru

Лясникова Мария Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Mariya B. Lyasnikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Assoc. Prof. of Department of Endocrinology, Tver State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4784-4107>

e-mail: mashulyasnik@mail.ru

Цветкова Инна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Inna G. Tsvetkova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Assoc. Prof. of Department of Endocrinology, Tver State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0306-0848>

e-mail: inna-zvetkova@mail.ru

Родионов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения с учебным центром «Бережливые технологии в здравоохранении» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Andrey A. Rodionov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Public Health, Organization, Management and Economics of Health with the Training Center “Lean Technologies in Healthcare”, Tver State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7226-772X>

e-mail: andrew.rodionov@tvergma

Ларева Алена Викторовна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Alyona V. Lareva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of Department of Endocrinology, Tver State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2493-509X>

e-mail: larevaalyona@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-58-68>

© М.З. Хасанов, М.Г. Тухбатуллин, М.Н. Насруллаев, 2023

ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.З. Хасанов^{1,2}, М.Г. Тухбатуллин¹, М.Н. Насруллаев¹

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 420012, Россия

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Сибирский тракт, д. 29, г. Казань, 420029, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Рак предстательной железы — часто диагностируемое злокачественное заболевание у мужчин. На сегодня наиболее распространенным методом визуализации железы является трансректальное ультразвуковое исследование. Традиционно используется комбинация серошкального и доплерографических режимов. В связи с недостаточной информативностью стандартных режимов трансректального ультразвукового исследования предстательной железы многие авторы рекомендуют применение методики с контрастным усилением. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет проводить количественную оценку, что, в свою очередь, повышает объективность получаемых результатов. **Цель исследования:** изучить возможности трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговой патологии предстательной железы. **Методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование результатов трансректального ультразвукового исследования предстательной железы с контрастным усилением 66 пациентов, выполненного в государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала». Условием включения в исследование являлось наличие очаговой патологии периферической зоны предстательной железы. Медиана возраста пациентов составила 67 лет. Анализировались следующие количественные параметры перфузии: time to peak, peak intensity, descending time, area under the curve и дополнительно рассчитываемый индекс для каждого из указанных параметров. Полученные кривые накопления также анализировали путем измерения углов накопления (β) и вымывания (α). Данные, полученные по результатам исследований, анализировали с использованием программы SPSS (версия 13.0) (IBM SPSS Statistics, США). **Результаты.** Лучшую информативность в диагностике рака предстательной железы показал комплекс «угол $\beta \geq 69,5^\circ$ + угол $\alpha \leq 69,5^\circ$ » с чувствительностью 92,7%, специфичностью 80,0%. Чувствительность и специфичность полученных пороговых значений «угол накопления $\beta \geq 69,5^\circ$ » составили 73,2 и 60,0% соответственно, «угол вымывания $\alpha \leq 69,5^\circ$ » — 63,4 и 56,0% соответственно. По результатам анализа количественных параметров перфузии лучшая информативность в диагностике рака предстательной железы у теста «peak intensity $\geq 34,1$ дБ» с чувствительностью 75,6%, специфичностью 84,0%. **Заключение.** Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования предстательной железы с контрастным усилением позволяет объективизировать исследование, а использование пороговых значений — повысить информативность в дифференциальной диагностике очаговых образований предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, рак предстательной железы, ультразвуковое исследование с контрастированием, количественный анализ, угол накопления, угол вымывания

Для цитирования: Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Насруллаев М.Н. Значение трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговой патологии предстательной железы: одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 58–68. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-58-68>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Сибирский тракт, д. 29, 420029, г. Казань), протокол № 36 от 12.11.2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Насруллаев М.Н. — разработка концепции и дизайна исследования; Хасанов М.З. — сбор данных; Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Насруллаев М.Н. — анализ и интерпретация результатов; Хаса-

нов М.З., Тухбатуллин М.Г., Насруллаев М.Н. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Насруллаев М.Н. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Хасанов Марат Зуфарович, e-mail: marat_khasan@rambler.ru; тел.: +7 (903) 388-64-28; ул. Ломжинская, д. 16, г. Казань, 420140, Россия

Получена: 13.01.2022 / **Получена после доработки:** 26.08.2022 / **Принята к публикации:** 04.10.2022

CONTRAST-ENHANCED TRANSRECTAL ULTRASOUND FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL PATHOLOGY OF PROSTATE: SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Marat Z. Khasanov^{1,2}, Munir G. Tukhbatullin¹, Magomed N. Nasrullaev¹

Kazan State Medical Academy, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training
Butlerova str., 36, Kazan, 420112, Russia

I Republican Clinical Oncology Dispensary, the Republic of Tatarstan, Sibirsky Tract str., 29, Kazan, 420029, Russia

ABSTRACT

Background. Prostate cancer is a frequently diagnosed malignant disease in men. At present transrectal ultrasound is the most common technique for imaging the gland. Traditionally, a combination of grayscale and Doppler modes is used. In order to make transrectal ultrasound of the prostate more informative, the contrast-enhanced techniques are recommended to apply. Contrast-enhanced ultrasound can provide quantitative assessment, which, in turn, increases the objectivity of the results obtained.

Objective. To evaluate potential of contrast-enhanced transrectal ultrasound for differential diagnosis of focal pathology of the prostate. **Methods.** A single-center retrospective comparative study of contrast-enhanced transrectal ultrasound of the prostate gland in 66 patients was carried out at the Republican Clinical Oncological Dispensary, the Republic of Tatarstan. The inclusion criteria was the presence of focal pathology in the peripheral zone of the prostate gland. The median age of patients was 67. The following quantitative perfusion parameters were analyzed: time to peak, peak intensity, descending time, area under the curve and an additional index calculated for each of the specified parameters. The resulting enhancement curves were also analyzed by measuring enhancement angles (β) and washout angles (α). SPSS 13.0 (IBM SPSS Statistics, USA) was used for data analysis.

Results. The combination of “angle $\beta \geq 69.5^\circ$ + angle $\alpha \leq 69.5^\circ$ ” with sensitivity of 92.7%, specificity 80.0% proved to be the most informative. The sensitivity and specificity of the obtained threshold values “enhancement angle $\beta \geq 69.5^\circ$ ” comprised 73.2% and 60.0%, respectively, “washout angle $\alpha \leq 69.5^\circ$ ” — 63.4% and 56.0%, respectively. According to the analysis of perfusion quantitative parameters the test “peak intensity ≥ 34.1 dB” with sensitivity of 75.6%, specificity of 84.0% has the most informative value in the diagnosis of prostate cancer. **Conclusion.** Quantitative analysis of contrast-enhanced transrectal ultrasound of the prostate gland provides objectification of the study, and the use of threshold values increases the informativity in the differential diagnosis of focal lesions of the prostate gland.

Keywords: prostate, prostate cancer, contrast-enhanced ultrasound, quantitative analysis, enhancement angle, washout angle

For citation: Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Nasrullaev M.N. Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound for Differential Diagnosis of Focal Pathology of Prostate: Single-Center Retrospective Comparative Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 58–68. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-58-68>

Funding: The authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The conducted study has been approved by the Regional Research Ethics Committee of the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Republic of Tatarstan (Sibirsky Tract str., 29, 420029, Kazan), Minutes No.36 of November 12, 2018. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author contributions: Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Nasrullaev M.N. — data collection; Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Nasrullaev M.N. — analysis and interpretation of the results; Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Nasrullaev M.N. — literature review, performing statistical analysis; Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G. — drafting of the manuscript and its final version; Nasrullaev M.N. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Marat Z. Khasanov, e-mail: marat_khasan@rambler.ru; tel.: +7 (903) 388-64-28; Lomzhinskaya str., 16, Kazan, 420140, Russia

Received: 13.01.2022 / **Received after revision:** 26.08.2022 / **Accepted:** 04.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве стран мира рак предстательной железы (РПЖ) — распространенное злокачественное заболевание [1, 2]. По данным мировых статистических данных и нашей страны, отмечается устойчивое повышение заболеваемости РПЖ¹ [3]. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ) — на сегодняшний день наиболее распространенный способ визуализации в силу информативности, доступности и экономической эффективности [4, 5]. Стандартно используется комбинация серошкального и доплерографических режимов [6]. Однако их данных недостаточно при постановке диагноза [7–11]. Так, информативность энергетического доплерографического картирования (ЭДК) как более чувствительной методики в сравнении с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) ограничена в оценке микроциркуляторного русла. Применение ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) направлено на преодоление данного ограничения [12–14]. Субъективная оценка качественных признаков УЗИ с контрастным усилением предстательной железы считается ограничением методики [15]. Использование количественных параметров контрастного исследования направлено на повышение объективности получаемых данных [16]. Количественная оценка накопления контрастного вещества осуществляется путем построения и анализа кривых накопления [17, 18].

Цель исследования — оценка информативности трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике очаговой патологии предстательной железы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование 66 пациентов с формированием двух групп: 41 пациент с раком предстательной железы и 25 пациентов с доброкачественными очаговыми изменениями предстательной железы.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М. З. Сигала») в период с января 2019 по октябрь 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Наличие очаговых изменений периферической зоны предстательной железы.

Критерии не включения

Отсутствие очаговых изменений периферической зоны предстательной железы, генерализованные опухолевые процессы, верифицированный рак предстательной железы, повышенная чувствительность к компонентам кон-

трастного препарата «Серы гексафторид», клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, аритмия, тяжелая форма легочной гипертензии, респираторный дистресс-синдром, отказ пациента.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными диагностическими критериями проводимого исследования у пациентов явились количественные параметры трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговой патологии предстательной железы.

Подбор участников в группы

66 пациентов с подозрением на рак предстательной железы были включены в исследование. Наличие очагового образования периферической зоны предстательной железы, выявленное по данным серошкального режима УЗИ, явилось критерием включения в исследование. Референтным методом в исследовании была трансректальная систематическая биопсия железы из 12 точек под ультразвуковым контролем, дополненная при необходимости прицельными заборами. В заключении гистологического исследования отмечалось наличие или отсутствие злокачественного заболевания с оценкой дифференцировки опухолевого процесса по шкале Глисона. По результатам были сформированы две группы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной конечной стадией исследования являлось сопоставление количественных параметров ТРУЗИ с контрастным усилением и результатами гистологического исследования с последующей оценкой информативности анализируемых параметров в дифференциальной диагностике очаговой патологии предстательной железы.

Дополнительные показатели исследования

Дизайном исследования не предусмотрены дополнительные показатели исследования.

Методы измерения целевых показателей

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 67 лет. Всем пациентам выполнено пальцевое ректальное исследование (ПРИ), анализ уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Исследования в контрастном режиме выполняли на ультразвуковом сканере Resona 7 (Mindray, Китай) с использованием внутримочеточного микроконвексного датчика с частотой от 4 до 6 МГц.

Применяли ультразвуковой контрастный препарат (УКП) «Серы гексафторид» (Соновью, Bracco Swiss, SA, Швейцария) в объеме 2,4 мл на одно исследование. Препарат вводили внутривенно болюсно по стандартной схеме.

При контрастном усилении предстательная железа исследовалась в поперечной плоскости при наилучшей визуализации очагового образования. После внутривенного

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. 252 с.

введения контрастного препарата сканирование предстательной железы проводили в течение 3 минут непрерывно.

Исследования контрастных исследований сохраняли в цифровом формате. В дальнейшем проводили количественный анализ путем построения кривых накопления. Области интереса для построения кривых являлись очаговое образование периферической зоны, интактный симметричный участок периферической зоны, переходная зона. Указанные зоны интереса были выделены окнами запроса диаметром 5 мм.

В расчет были включены следующие количественные показатели: time to peak (TTP , сек.) — время до момента максимальной интенсивности накопления контрастного препарата в зоне интереса; peak intensity (PI , дБ) — максимальная интенсивность контрастирования; descending time ($DT/2$, сек.) — время, за которое интенсивность контрастирования уменьшается на 50% от максимального значения; area under the curve (AUC , дБ/сек.) — площадь под кривой.

Для данных количественных показателей дополнительно рассчитывали индекс из следующей формулы:

Индекс = параметр очагового образования периферической зоны (TTP , PI , $DT/2$, AUC)/аналогичный параметр интактного участка периферической зоны.

Формы кривых накопления анализировали с помощью измерения углов накопления и вымывания. При измерении угла накопления (β) центр транспортира устанавливали на точку начала подъема кривой, одна сторона угла представляла собой линию параллельную оси абсцисс, другая сторона угла — линию, соединяющую точку начала подъема кривой с точкой PI . При измерении угла вымывания (α) центр транспортира устанавливали на точку PI , одна сторона угла представляла собой линию, образующую прямой угол с осью абсцисс, другая сторона угла — линию, соединяющую точку PI и точку $DT/2$ на кривой (рис. 1). Данные способы были запатентованы^{2,3}.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования путем стратификации до начала исследования был использован показатель наличия очагового образования периферической зоны предстательной железы.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Данные, полученные по результатам исследований, анализировали с использованием программы SPSS (версия 13.0) (IBM SPSS Statistics, США). Оценка информативности анализировалась путем расчета чувствительности, специфичности, точности, предсказательности

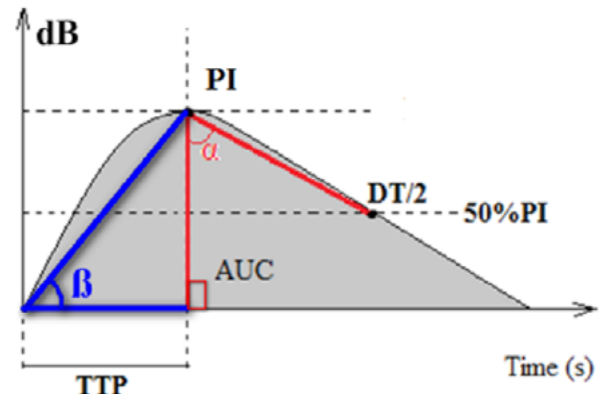


Рис. 1. Схема кривой накопления.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 1. Diagram of enhancement curve.

Note: compiled by the authors.

положительного и отрицательного значений по общепринятым формулам. Непараметрический критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера использовали для оценки достоверности различий переменных. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$. Качество бинарной классификации оценивали с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

На рисунке 2 представлены процесс формирования выборки исследования и его дизайн.

Характеристики выборки (групп) исследования

По результатам гистологического исследования у 41 пациента были диагностированы злокачественные очаги, которые составили группу РПЖ. Группу сравнения составили 25 пациентов с доброкачественными очаговыми изменениями. Характеристика пациентов по клинико-лабораторным данным представлена в таблице 1.

Основной результат исследования

Для выполнения цели исследования всем пациентам были выполнены ТРУЗИ ПЖ с контрастным усилением с последующим количественным анализом (рис. 3).

Полученные количественные параметры представлены в таблице 2.

По данным статистического анализа было выявлено статистически значимое различие для всех количественных показателей кривой накопления (PI , TTP , $DT/2$, AUC , углы вымывания и накопления) с очага периферической зоны предстательной железы между анализируемыми группами. В группе РПЖ было отмечено статистически значимое различие показателей PI , TTP , углам вымывания и накопления между интактной периферической зоной и очагом. В группе сравнения между интактной перифе-

² Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хидиятов И.Р., Хисамутдинов А.Н. Патент на изобретение № 2741212, Российская Федерация, А61В 8/00. Способ диагностики злокачественных очаговых образований периферической зоны предстательной железы. 2020110467/14, заявл. 12.03.2020. опубл. 22.01.2021. Бюллетень № 3.

³ Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хидиятов И.Р., Хисамутдинов А.Н. Патент на изобретение № 2749126, Российская Федерация, А61В 8/08. Способ дифференциальной диагностики очаговых образований предстательной железы. 2020115406, заявл. 06.05.2020. опубл. 04.06.2021. Бюллетень № 16.



Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами; ПЖ — предстательная железа, ПСА — простат-специфический антиген, ПРИ — пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование, ЦДК — цветное доплеровское картирование, ЭДК — энергетическое доплерографическое картирование, КУУЗИ — ультразвуковое исследование с контрастным усилением, РПЖ — рак предстательной железы.

Fig. 2. Schematic diagram of the research design.

Note: A flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations; ПЖ — prostate gland, ПСА — prostate-specific antigen, ПРИ — digital rectal examination, ТРУЗИ — transrectal ultrasound, ЦДК — color Doppler mapping, ЭДК — power Doppler mapping, КУУЗИ — contrast-enhanced ultrasound, РПЖ — prostate cancer.

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов

Table 1. Clinical laboratory findings of patients

Показатель	РПЖ (n = 41)	Группа сравнения (n = 25)	p-уровень
Возраст	68,0 60,5–72,5 50,0–81,0	66,5 58,0–70,0 46,0–82,0	>0,05
ПСА, нг/мл	9,8 7,0–17,9 0,78–89,00	6,5 4,9–8,8 1,26–14,53	<0,01
Объем ПЖ, мл	38,0 33,0–47,0 21,0–80,0	45,5 35,0–65,0 21,0–140,0	>0,05
Размер очага, мм	14,0 10,0–22,0 5,0–50,0	9,0 7,0–11,0 4,0–17,0	<0,01

Примечание: таблица составлена авторами; в ячейках таблицы первая строка — значение медианы, вторая — 25-й и 75-й процентиль, третья — минимальные и максимальные значения; ПСА — простат-специфический антиген; ПЖ — предстательная железа.

Note: compiled by the authors; the first row indicates the value of the median, the second — 25th and 75th percentile, the third — minimum and maximum values; ПСА — prostate-specific antigen, ПЖ — prostate gland.

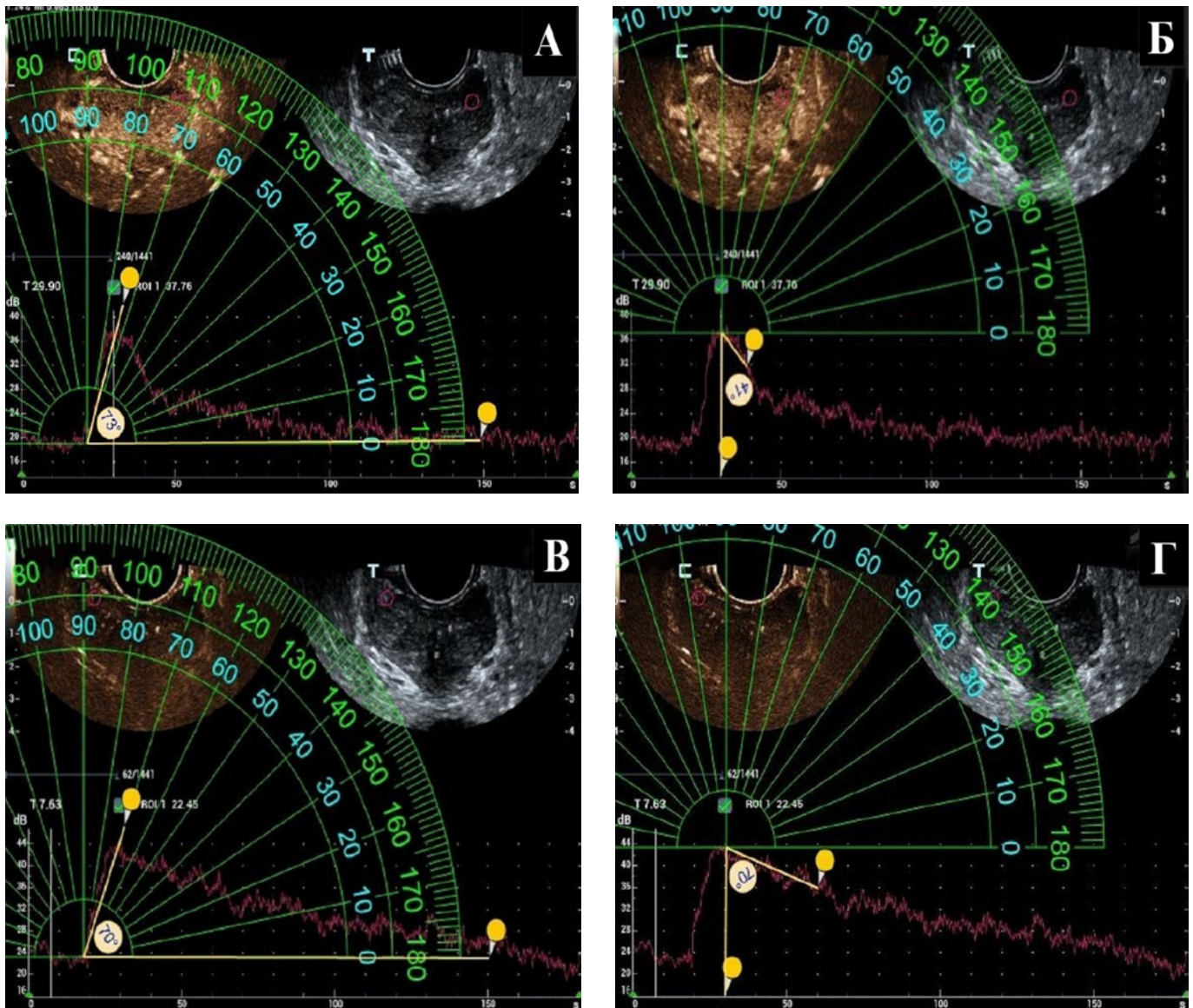


Рис. 3. Трансректальное ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Рак предстательной железы. А — угол накопления очага, Б — угол вымывания очага, В — угол накопления интактной периферической зоны, Г — угол вымывания интактной периферической зоны.

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 3. Contrast-enhanced transrectal ultrasound. Prostate cancer. А — enhancement angle of focal formation, Б — washout angle of focal formation, В — enhancement angle of the intact peripheral zone, Г — washout angle of the intact peripheral zone.

Note: photos taken by the authors.

рической зоной и очагом было отмечено статистически значимое только по показателю угла накопления.

Проведенный статистический анализ показал значимое различие между анализируемыми группами для индексов PI, TTR, DT/2.

Для показателей очага периферической зоны выполнено сравнение между группами с помощью ROC-анализа. Полученные результаты информативности пороговых значений в диагностике РПЖ представлены на рисунках 4–9 и в таблице 3.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов исследования не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования предстательной железы с контрастным усилением позволяет объективизировать исследование, а использование пороговых значений — повысить информативность в дифференциальной диагностике очаговых образований предстательной железы.

Ограничения исследования

В связи с небольшим объемом выборки результаты исследования нельзя уверенно экстраполировать на генеральную совокупность.

Таблица 2. Количественные показатели ТРУЗИ ПЖ с контрастным усилением**Table 2.** Quantitative indicators of contrast-enhanced transrectal ultrasound of prostate gland

Показатель	Интактная периферическая зона		Очаг периферической зоны	
	Группа сравнения (n = 25)	РПЖ (n = 41)	Группа сравнения (n = 25)	РПЖ (n = 41)
PI (дБ)	31,0 29,0–33,0 26,9–35,0	32,0 30,0–34,0 25,0–39,0	32,0 31,0–33,5 25,0–39,6	35,7 34,2–37,0 28,3–43,0
TTP (сек.)	15,3 12,5–19,0 10,0–32,0	15,6 14,5–21,9 8,0–52,0	16,0 14,0–18,0 11,3–24,0	13,0 12,1–16,5 10,0–23,0
DT/2 (сек.)	63,0 59,0–72,9 47,0–131,6	70,0 57,8–78,0 43,0–102,0	72,8 65,3–75,0 59,0–95,0	70,0 54,6–72,4 37,8–79,0
AUC (дБ/сек.)	4190,0 3764,0–4351,0 3490,0–4542,0	4235,0 4092,6–4482,0 3629,0–5288,0	3895,8 3772,5–4140,0 3044,0–4566,5	4173,3 3970,0–4460,0 3296,4–6572,0
Угол вымывания (α)	75,0 66,0–78,0 37,0–87,0	74,0 65,0–79,0 56,0–88,0	70,0 64,5–75,5 54,0–83,0	68,0 47,0–71,0 40,0–78,0
Угол накопления (β)	63,0 47,0–67,0 20,0–76,0	61,0 53,0–69,0 31,0–76,0	68,0 62,5–73,0 54,0–79,0	74,0 68,0–77,0 48,0–81,0

Примечание: таблица составлена авторами; данные представлены как в таблице 1; РПЖ — рак предстательной железы; PI — peak intensity, максимальная интенсивность контрастирования; TTP — time to peak, время до момента максимальной интенсивности накопления контрастного препарата в зоне интереса; DT/2 — descending time, время, за которое интенсивность контрастирования уменьшается на 50% от максимального значения; AUC — area under the curve, площадь под кривой.

Note: compiled by the authors; data are presented as in Table 1; РПЖ — prostate cancer; PI — peak intensity, maximum contrast intensity; TTP — time to peak, time to maximum contrast enhancement in the area of interest; DT/2 — descending time, time for which contrast intensity decreases by 50% of maximum; AUC — area under the curve.

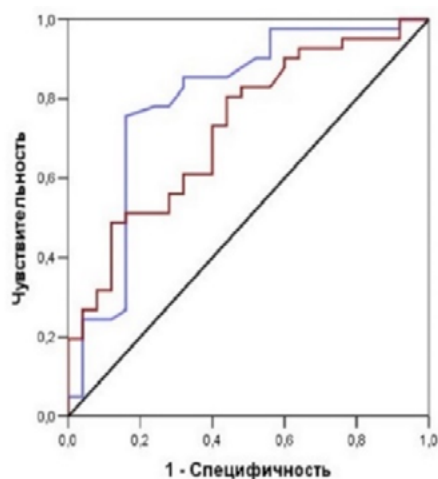


Рис. 4. ROC-кривая прогностических возможностей PI и AUC.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 4. ROC is a curve of prognostic capabilities of PI and AUC.

Note: compiled by the authors.

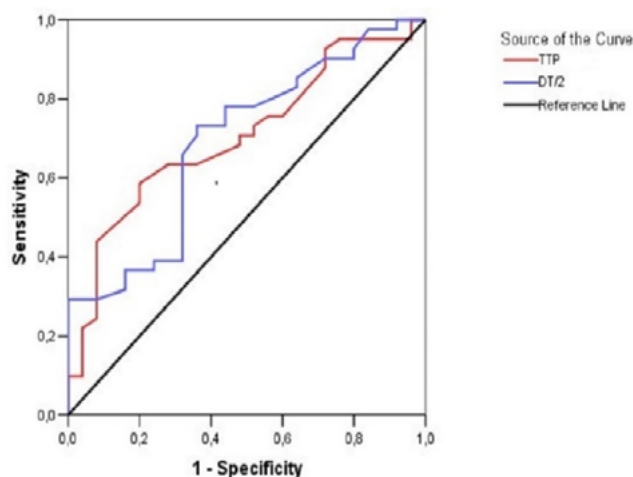


Рис. 5. ROC-кривая прогностических возможностей TTP и DT/2.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 5. ROC is the curve of prognostic capabilities of TTP and DT/2.

Note: compiled by the authors.

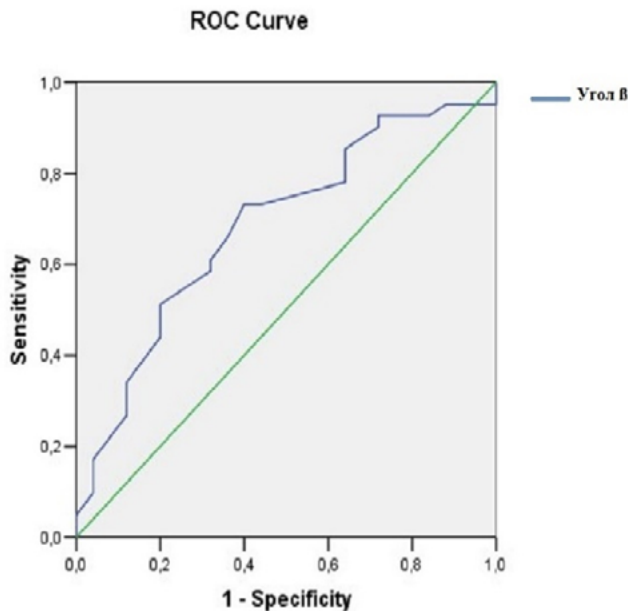


Рис. 6. ROC-кривая прогностических возможностей угла накопления (β).

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 6. ROC is the curve of prognostic capabilities of the enhancement angle (β).

Note: compiled by the authors.

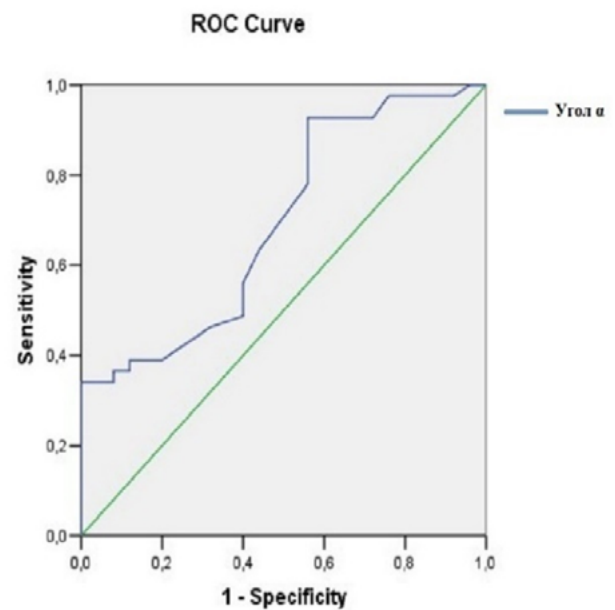


Рис. 7. ROC-кривая прогностических возможностей угла вымывания (α).

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 7. ROC is the curve of prognostic capabilities of the washout angle (α).

Note: compiled by the authors.

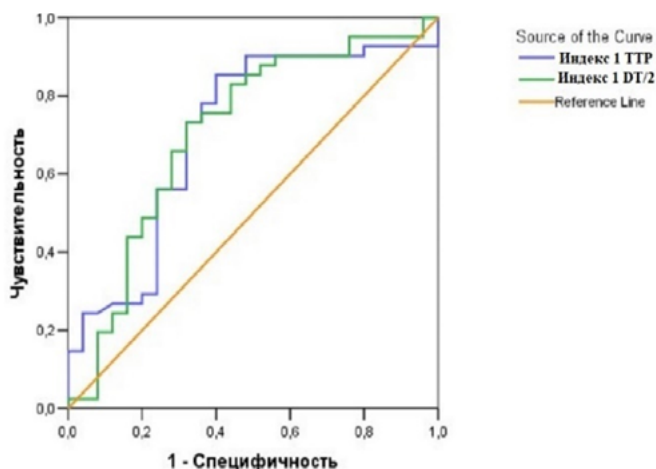


Рис. 8. ROC-кривая прогностических возможностей индексов TTP и DT/2.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 8. ROC is the curve of prognostic capabilities of TTP and DT/2 indices.

Note: compiled by the authors.

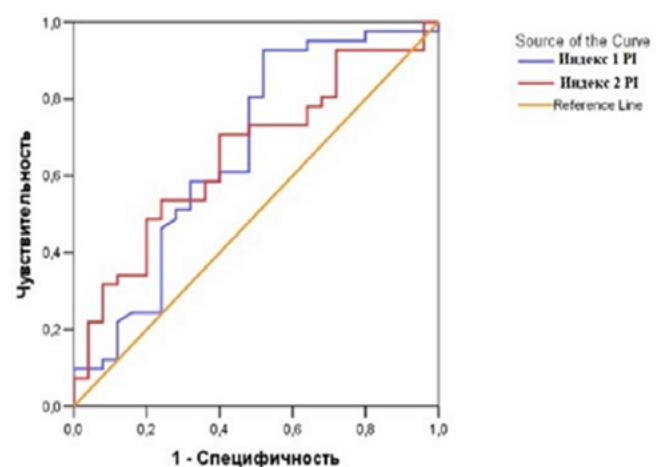


Рис. 9. ROC-кривая прогностической возможности индекса PI.

Примечание: рисунок составлен авторами.

Fig. 9. ROC is the curve of prognostic capabilities of PI index.

Note: compiled by the authors.

Интерпретация результатов исследования

Патологическая васкуляризация является ключевым процессом в развитии сосудистой системы опухоли [19–21]. Микрососудистая сеть злокачественного очагового образования ПЖ состоит из 2 типов сосудов: сосуды нормальной ткани и сосуды, возникающие в результате неоваскуляризации. Новые опухолевые сосуды имеют нерегулярный извилистый ход, неравномерный диаметр, артериовенозные шунты, глухие концы, много бифуркаций и трифуркаций, в их стенке нет гладкомышечного

слоя и слабо выражено покрытие перицитов [22]. Этими особенностями строения опухолевых сосудов объясняется повышенный приток микропузырьков УКП в злокачественной ткани и быстрый отток из него в сравнении с интактной тканью. Соответственно кривая накопления для РПЖ характеризуется быстрым подъемом с последующим быстрым падением [23].

По результатам данной работы злокачественные очаги характеризовались гиперинтенсивным контрастированием (59,0%), быстрым накоплением (56,0%) и быстрым

Таблица 3. Информативность количественных параметров ТРУЗИ ПЖ с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы**Table 3.** Informative value of quantitative parameters of contrast-enhanced transrectal ultrasound of the prostate in diagnosis of prostate cancer

Пороговые значения	Ч., %	С., %	Т., %	ПЦПЗ, %	ПЦОР, %
PI $\geq 34,1$ дБ	75,6	84,0	80,3	88,9	70,0
TTP $\leq 13,8$ сек.	58,5	80,0	66,7	82,8	54,1
DT/2 $\leq 71,7$ сек.	73,2	64,0	69,7	76,9	59,3
AUC $\geq 3946,0$ дБ/сек.	80,5	56,0	71,2	75,0	63,6
Индекс PI $\geq 1,004$	92,7	48,0	75,8	74,5	80,0
Индекс TTP $\leq 0,955$	85,4	60,0	75,8	77,8	71,4
Индекс DT/2 $\leq 0,993$	73,2	68,0	71,2	79,0	60,7
Угол $\beta \geq 69,5^\circ$	73,2	60,0	68,2	75,0	57,7
Угол $\alpha \leq 69,5^\circ$	63,4	56,0	60,6	70,3	48,3
Угол $\beta \geq 69,5^\circ$ + угол $\alpha \leq 69,5^\circ$	92,7	80,0	87,9	88,4	87,0

Примечание: таблица составлена авторами; Ч — чувствительность, С — специфичность, Т — точность, ПЦПЗ — предсказательная ценность положительного результата, ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата; PI — peak intensity, максимальная интенсивность контрастирования; TTP — time to peak, время до момента максимальной интенсивности накопления контрастного препарата в зоне интереса; DT/2 — descending time, время, за которое интенсивность контрастирования уменьшается на 50% от максимального значения; AUC — area under the curve, площадь под кривой.

Note: compiled by the authors; Ч — sensitivity, С — specificity, Т — accuracy, ПЦПЗ — positive predictive value, ПЦОР — negative predictive value, PI — peak intensity, maximum contrast intensity, TTP — time to peak, time to maximum contrast enhancement in the area of interest, DT/2 — descending time, time for which contrast intensity decreases by 50% of maximum, AUC — area under the curve.

вымыванием УКП (59,0%). Доброкачественные очаги характеризовались изоэхогенным контрастированием (56,0%) с накоплением и вымыванием, сопоставимым с неизменной паренхимой — 76,0 и 80,0% соответственно. Проведенный ROC-анализ показал, что лучшие прогностические возможности в диагностике РПЖ среди показателей, полученных с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата, были у порогового значения «PI $\geq 34,1$ дБ».

В ряде исследований показано увеличение прогностической ценности количественных показателей ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы путем расчета индексов с учетом количественных показателей неизменной паренхимы [24–26]. В данном исследовании был произведен расчет индексов с учетом показателей интактной периферической зоны. Так, чувствительность порогового значения «Индекс PI $\geq 1,004$ » в диагностике рака предстательной железы составила 92,7% при низкой специфичности — 48,0%. Пороговое значение «Индекс DT/2 $\leq 0,993$ » имело наилучшую специфичность (68,0%) и предсказательную ценность положительного результата (79,0%) среди индексов. Пороговые значения «Индекс PI $\geq 1,004$ » и «Индекс TTP $\leq 0,955$ » показали наилучшую точность — 75,8%. Таким образом, использование индексов с учетом количественных показателей неизменной паренхимы не позволило оптимально повысить диагностическую эффективность стандартных

параметров. Для повышения информативности нами был предложен способ количественной оценки формы кривой накопления с помощью измерения углов накопления и вымывания.

По результатам ROC-кривых пороговое значение «угол накопления $\beta \geq 69,5^\circ$ » показало чувствительность 73,2%, специфичность 60,0%. Пороговое значение «угол вымывания $\alpha \leq 69,5^\circ$ » имело чувствительность 63,4%, специфичность 56,0%. Учитывая, что для РПЖ характерно быстрое накопление и вымывание контрастного препарата, произвели комплексную оценку диагностической значимости углов. Чувствительность порогового значения «угол $\beta \geq 69,5^\circ$ + угол $\alpha \leq 69,5^\circ$ » составила 92,7%, специфичность 80,0%, точность 87,9%, ПЦПЗ 88,4%, ПЦОР 87,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТРУЗИ с контрастным усилением и количественным анализом позволяет проводить дифференциальную диагностику очаговых поражений предстательной железы. Применение количественных параметров и индексов в комплексе позволяет получить более полную информацию для дифференциации очаговой патологии предстательной железы. Комплексное применение разработанных нами количественных оценок кривой накопления (углов накопления и вымывания) обосновано высокими показателями информативности в диагностике рака предстательной железы (чувствительность 92,7%, специфичность 80%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(12): a030361. DOI: 10.1101/cshperspect.a030361
- Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(2): 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
- Попов С.В., Орлов И.Н., Демидов Д.А., Сулейманов М.М., Гулько А.М. Возможности ультразвукового исследования в доплеровском режиме в профилактике геморрагических осложнений биопсии предстательной железы. *Урологические ведомости.* 2019; 9(3): 29–32. [Popov S.V., Orlov I.N., Demidov D.A., Suleimanov M.M., Gulko A.M. Capability of doppler ultrasonography in prevention of hemorrhagic complications of prostate biopsy. *Urologicheskie Vedomosti.* 2019; 9(3): 29–32 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/uroved9329-32
- Кравчук В.Н. Применение эластографии сдвиговой волны при трансректальной биопсии для скрининговой диагностики рака предстательной железы. *Урология.* 2019; 23(2(89)): 159–164. [Kravchuk V.M. Application of shear wave elastography in transrectal biopsy for screening diagnostics of the prostate cancer. *Urology.* 2019; 23(2(89)): 159–164 (In Russ.)]. DOI: 10.26641/2307-5279.23.2.2019.169157
- Pummer K., Rieken M., Augustin H., Gutsch T., Shariat S.F. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer. *World J. Urol.* 2014; 32(4): 881–890. DOI: 10.1007/s00345-013-1172-6
- Smeenge M., de la Rosette J.J., Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2012; 22(4): 297–302. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283548154
- Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов А.А., Митьков В.В. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2021; 3: 37–70. [Kadrev A.V., Mitkova M.D., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Multiparametric ultrasound in prostate cancer diagnosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2021; 3: 37–70 (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0771-2021-3-37-70
- Postema A., Mischi M., de la Rosette J., Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World J. Urol.* 2015; 33(11): 1651–1659. DOI: 10.1007/s00345-015-1523-6
- Tang J., Li X., Wang N., Zhang S., Lin Q., Li J., Shi H. Correlation between hypoechoic nodules on ultrasonography and benign hyperplasia in the prostatic outer gland. *J. Ultrasound. Med.* 2005; 24(4): 483–488. DOI: 10.7863/jum.2005.24.4.483
- Державец Л.А., Красный С.А., Летковская Т.А., Карман А.В., Максимов Д.М., Бакунович В.А., Ванзиндо Е.И., Шиманец С.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии сдвиговой волны. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2021; 20(6): 43–55. [Derzhavets L.A., Krasny S.A., Letkovskaya T.A., Karman A.V., Maksimov D.M., Bakunovich V.A., Vanzindo E.I., Shimanets S.V. Early diagnosis of prostate cancer with the use of ultrasound shear wave elastography. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2021; 20(6): 43–55 (In Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2021.6.43
- Postema A.W., Frinking P.J., Smeenge M., De Reijke T.M., De la Rosette J.J., Tranquart F., Wijkstra H. Dynamic contrast-enhanced ultrasound parametric imaging for the detection of prostate cancer. *BJU Int.* 2016; 117(4): 598–603. DOI: 10.1111/bju.13116
- Dietrich C.F., Averkiou M., Nielsen M.B., Barr R.G., Burns P.N., Calliada F., Cantisani V., Choi B., Chammas M.C., Clevert D.A., Claudon M., Correas J.M., Cui X.W., Cosgrove D., D'Onofrio M., Dong Y., Eisenbrey J., Fontanilla T., Gilja O.H., Ignee A., Jenssen C., Kono Y., Kudo M., Lassau N., Lyschchik A., Franca Meloni M., Moriyasu F., Nolsøe C., Piscaglia F., Radzina M., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Schreiber-Dietrich D., Sirlin C.B., Stanczak M., Weskott H.P., Wilson S.R., Willmann J.K., Kim T.K., Jang H.J., Vezeridis A., Westerway S. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int. Open.* 2018; 4(1): E2–E15. DOI: 10.1055/s-0043-123931
- Morel D.R., Schwiager I., Hohn L., Terrettaz J., Llull J.B., Cornioley Y.A., Schneider M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest. Radiol.* 2000; 35(1): 80–85. DOI: 10.1097/00004424-200001000-00009
- Sano F., Uemura H. The utility and limitations of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Sensors (Basel).* 2015; 15(3): 4947–49457. DOI: 10.3390/s150304947
- Wildeboer R.R., Postema A.W., Demi L., Kuenen M.P.J., Wijkstra H., Mischi M. Multiparametric dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. *Eur. Radiol.* 2017; 27(8): 3226–3234. DOI: 10.1007/s00330-016-4693-8
- Koh J., Jung D.C., Oh Y.T., Yoo M.G., Noh S., Han K.H., Rha K.H., Choi Y.D., Hong S.J. Additional Targeted Biopsy in Clinically Suspected Prostate Cancer: Prospective Randomized Comparison between Contrast-Enhanced Ultrasound and Sonoelastography Guidance. *Ultrasound Med. Biol.* 2015; 41(11): 2836–28341. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2015.06.024
- Maxeiner A., Fischer T., Schwabe J., Baur A.D.J., Stephan C., Peters R., Slowinski T., von Laffert M., Marticorena Garcia S.R., Hamm B., Jung E.M. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer. *Ultraschall. Med.* 2019; 40(3): 340–348. DOI: 10.1055/a-0594-2093
- Melegh Z., Oltean S. Targeting Angiogenesis in Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11): 2676. DOI: 10.3390/ijms20112676
- Russo G., Mischi M., Scheepens W., De la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int.* 2012; 110(11 Pt C): E794–808. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x
- Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J. Oncol.* 2019; 10(2): 63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
- Seitz M., Gratzke C., Schlenker B., Buchner A., Karl A., Roosen A., Singer B.B., Bastian P.J., Ergün S., Stief C.G., Reich O., Tilki D. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2011; 29(3): 295–301. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.03.032
- Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хачатурян В.А. Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41(2): 66–73. [Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G., Savelyeva N.A., Khachaturyan V.A. Possibilities of intravenous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41(2): 66–73 (In Russ.)]. DOI: 10.18699/SSMJ20210209
- Huang H., Zhu Z.Q., Zhou Z.G., Chen L.S., Zhao M., Zhang Y., Li H.B., Yin L.P. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for prediction of prostate cancer aggressiveness: The role of normal peripheral zone time-intensity curves. *Sci. Rep.* 2016; 6: 38643. DOI: 10.1038/srep38643
- Кадрев А.В., Митькова М.Д., Рязанцев А.А., Камалов А.А., Митьков В.В. Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (индексы): предварительные результаты. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2020; 3: 12–25. [Kadrev A.V., Mitkova M.D., Ryzantsev A.A., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (indices) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020; 3: 12–25 (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-12-25
- Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Юсова М.А., Алешина Т.Н. Комплексное применение методов лучевой диагностики в выявлении фолликулярных неоплазий щитовидной железы: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28(6): 42–58. [Timofeeva L.A., Aleksandrov Yu.K., Yusova M.A., Aleshina T.N. Integrated approach to radiodiagnosis of follicular thyroid neoplasia: a retrospective cohort trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28(6): 42–58 (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-42-58

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хасанов Марат Зуфарович — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач отделения ультразвуковой диагностики государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала».

Marat Z. Khasanov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Ultrasound Diagnostics Department, Kazan State Medical Academy — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Russia; Physician of Ultrasound Diagnostics Department, Republican Clinical Oncology Dispensary of the Republic of Tatarstan.

<https://orcid.org/0000-0001-5164-4648>

e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Munir G. Tukhbatullin — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of Ultrasound Diagnostics Department, Kazan State Medical Academy — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>

e-mail: Tuhbatullin@tatar.ru

Насруллаев Магомед Нухкадиевич — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры хирургии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Magomed N. Nasrullaev — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Professor of Surgery Department, Kazan State Medical Academy — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>

e-mail: msh.avia@yandex.ru

ИНТЕГРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ПО ДАННЫМ ЭКСПЕРТИЗ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Штаймец¹, Н.Г. Жукова², М.М. Катина¹, И.А. Жукова², А.Е. Агашева³, Д.А. Новотный⁴

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 3», ул. Вильямса, д. 26а, г. Омск, 644060, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия

³ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Больница № 2», ул. Карташова, д. 38, г. Томск, 634041, Россия

⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», ул. Серебренниковская, д. 42, г. Новосибирск, 630099, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Болезнь Паркинсона — нейродегенеративное заболевание, приводящее к тяжелой инвалидизации, особенно на поздних стадиях. Медицинская помощь должна быть выполнена согласно современным клиническим рекомендациям и стандартам. Оценка качества оказания медицинской помощи в Российской Федерации проводится на основании изучения медицинской документации экспертами страховых компаний на соответствие ее российским стандартам и другим регламентирующим документам. **Цель исследования** — изучить предикторы неблагоприятного течения болезни Паркинсона по результатам плановых экспертиз качества медицинской помощи. **Методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование 7264 экспертиз качества медицинской помощи 1754 пациентов с болезнью Паркинсона за период с 2011 по 2018 год на территории Российской Федерации. Были изучены два признака: наличие/отсутствие прогрессирования заболевания и определение/усугубление группы инвалидности или сохранение прежней степени социальной и профессиональной активности. Полученные данные были использованы для построения диагностических таблиц прогностических факторов течения болезни Паркинсона по А. Вальду. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 13 (StatSoft, США). **Результаты.** Разработаны диагностические таблицы для определения вероятных факторов, влияющих на прогрессирование болезни Паркинсона и соответственно ухудшение степени социальной и/или профессиональной активности с оценкой диагностических коэффициентов, при достижении которых риск ухудшения состояния пациентов с болезнью Паркинсона составит более 95%. **Заключение.** Наибольшее прогрессирование болезни Паркинсона ($p < 0,05$) было отмечено в тех случаях, где были выявлены дефекты сбора жалоб, анамнеза и клинической оценки состояния пациентов, неадекватное назначение или вообще отсутствие назначения препаратов леводопы при наличии показаний, а также дефекты коррекции фоновых заболеваний. Вероятность появления или усугубления социальной дезадаптации пациентов с болезнью Паркинсона ($p < 0,05$) была отмечена чаще в тех случаях, когда обнаружены дефекты сбора жалоб и анамнеза, неврологического осмотра и клинической оценки состояния пациентов, а также неадекватного назначения или вообще отсутствия назначения препаратов леводопы при наличии показаний.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, качество медицинской помощи, стандарт медицинской помощи, дефекты медицинской помощи, прогрессирование, инвалидизация

Для цитирования: Штаймец С.В., Жукова Н.Г., Катина М.М., Жукова И.А., Агашева А.Е., Новотный Д.А. Интегративный анализ предикторов неблагоприятного течения болезни Паркинсона по данным экспертиз качества медицинской помощи: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 69–77. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-69-77>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Московский тракт, д. 2, г. Томск, Россия), протокол № 6980 от 17.12.2018 г.

Вклад авторов: Штаймец С.В., Жукова Н.Г., Катина М.М., Агашева А.Е., Новотный Д.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Штаймец С.В., Катина М.М., Агашева А.Е., Новотный Д.А. — сбор данных; Штаймец С.В., Жукова И.А. — анализ и интерпретация результатов; Штаймец С.В. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Штаймец С.В., Жукова И.А. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Катина М.М., Жукова И.А., Агашева А.Е., Новотный Д.А. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Штаймец Станислав Викторович, e-mail: steinmetz_stas@mail.ru; тел.: +7 (904) 321-59-76; ул. Малиновского, д. 6 корп. 1, кв. 96, г. Омск, 644090, Россия

Выражение признательности: авторы статьи выражают благодарность руководителю дирекции медицинской экспертизы и защиты прав застрахованных страховой медицинской организации «АльфаСтрахование-ОМС» д.м.н. Березникову А.В. за помощь в организации работы при выполнении исследований.

Получена: 27.06.2022 / **Получена после доработки:** 20.10.2022 / **Принята к публикации:** 02.12.2022

INTEGRATIVE ANALYSIS OF PREDICTORS FOR UNFAVORABLE COURSE OF PARKINSON DISEASE ACCORDING TO MEDICAL CARE ASSESSMENT: COHORT RETROSPECTIVE STUDY

Stanislav V. Shtaimets¹, Natalia G. Zhukova², Maria M. Katina¹, Irina A. Zhukova², Anna E. Agasheva³, Denis A. Novotnyy⁴

¹ Omsk Municipal Outpatient Clinic No. 3 Williams str., 26a, Omsk, 644060, Russia

² Siberian State Medical University, Moskovsky Tract str., 2, Tomsk, 634050, Russia

³ Regional Hospital No. 2, Kartashova str., 38, Tomsk, 634041, Russia

⁴ Novosibirsk Municipal Clinical Outpatient Clinic No. 1, Serebrennikovskaya str., 42, Novosibirsk, 630099, Russia

ABSTRACT

Background. Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that leads to severe disability, especially in its advanced stages. Medical care should be performed in accordance with modern clinical recommendations and standards. Assessment of the quality of medical care in the Russian Federation is carried out via examination of medical documentation by insurance experts regarding compliance with Russian standards and other regulatory documents. **Objective.** To study the predictors for unfavorable course of Parkinson's disease based on routine examinations of the quality of medical care. **Methods.** The cohort retrospective study included 7,264 examinations of the medical care quality of 1,754 patients with Parkinson's disease for the period from 2011 to 2018 in the Russian Federation. The study focused on two indicators: presence/absence of disease progression and determination/aggravation of a degree of disability or maintenance of the previous social and professional activity. The obtained data were used to develop diagnostic tables with prognostic factors of Parkinson's disease according to A. Wald. Statistical analysis of the results was carried out using Statistica 13 (StatSoft, USA). **Results.** Diagnostic tables have been developed to determine the prognostic factors affecting the progression of Parkinson's disease and, accordingly, decreasing the degree of social and/or professional activity and to assess the diagnostic factors when the risk of the disease aggravation will be more than 95%. **Conclusion.** The greatest progression of Parkinson's disease ($p < 0.05$) was observed in the cases of poor collection of complaints, history and clinical evaluation of the patient's condition, inadequate prescription or absence of prescription of levodopa when indicated, as well as defects in the correction of additional disorders. The likelihood of social disadaptation in patients with Parkinson's disease ($p < 0.05$) was found to be greater in the cases of poor collection of complaints and history, neurological examination and clinical evaluation of the patient's condition as well as inadequate prescription or absence of prescription of levodopa when indicated.

Keywords: Parkinson's disease, quality of medical care, medical care standards, defects in medical care, progression, disablement

For citation: Shtaimets S.V., Zhukova N.G., Katina M.M., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Novotnyy D.A. Integrative Analysis of Predictors for Unfavorable Course of Parkinson Disease According to Medical Care Assessment: Cohort Retrospective Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 69–77. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-69-77>

Funding: no sponsorship was received for this study.

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

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Siberian State Medical University (Moskovsky Tract str., 2, Tomsk, Russia), Minutes No. 6980 of December 17, 2018.

Author contributions: Shtaimets S.V., Zhukova N.G., Katina M.M., Agasheva A.E., Novotnyy D.A. — conceptualization and contribution to the scientific layout; Shtaimets S.V., Katina M.M., Agasheva A.E., Novotnyy D.A. — data collection; Shtaimets S.V., Zhukova I.A. — data analysis and interpretation; Shtaimets S.V. — literature review, statistical analysis; Shtaimets S.V., Zhukova I.A. — drafting of the manuscript and its final version; Katina M.M., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Novotnyy D.A. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Shtaimets Stanislav Viktorovich, e-mail: steinmetz_stas@mail.ru; tel.: +7 (904) 321-59-76; Malinovskogo str., 6, bld. 1, apt. 96, Omsk, 644090, Russia

Acknowledgments: the authors of the article express gratitude to Bereznikov A.V., Dr. Sci. (Med.), Head of Directorate of Medical Examination and Protection of Rights of the Insured, Alphastrakhovaniye-OMS Insurance Medical Company, for the assistance in organizing the study.

Received: 27.06.2022 / **Received after revision:** 20.10.2022 / **Accepted:** 02.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, причина возникновения которого до настоящего времени изучается, и, несмотря на все разнообразие вариантов современного фармакологического и хирургического лечения, приводящее к тяжелой инвалидизации, особенно на поздних стадиях [1–3].

С учетом увеличения количества пожилых людей в общей человеческой популяции ожидается рост пациентов с БП. Ведущими симптомами при БП являются двигательные нарушения, приводящие пациентов к возрастающей зависимости от окружающих. Лечение БП в первую очередь направлено на уменьшение моторных нарушений.

Трудоспособность пациентов с БП является еще одной важной проблемой. Так, отмечен более ранний выход на пенсию пациентов с БП — примерно на 4–7 лет раньше, чем в популяции в целом [4, 5]. Зарегистрировано, что БП приводит к потере работы в среднем менее чем через 10 лет после начала заболевания [5]. Досрочный выход на пенсию пациентов с БП влечет за собой существенные экономические последствия и является серьезной проблемой. Отечественные данные [6] при анализе инвалидизации пациентов с БП показали позднее установление группы инвалидности, что чаще было связано с их отказом проходить медико-социальную экспертизу из-за страха потерять работу. Все вышесказанное определяет необходимость максимально качественного использования всех современных методов лечения БП, что официально документировано в российских стандартах¹ и клинических рекомендациях по ведению пациентов с БП² [7]. Оценка качества оказания медицинской помощи в РФ проводится на основании изучения медицинской документации экспертами страховых компаний на соответствие ее российским стандартам и другим регламентирующим документам. Экспертиза качества медицинской помощи — это объективный метод, позволяющий оценить качество лечебно-диагностической помощи посредством выявления несоответствий нормативно-правовым актам и сложившейся клинической практике [8].

Цель исследования — изучить предикторы неблагоприятного течения болезни Паркинсона по результатам плановых экспертиз качества медицинской помощи.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование 7264 экспертиз качества медицинской помощи 1754 пациентов с болезнью Паркинсона на территории Российской Федерации (РФ).

Условия проведения исследования

В работе использованы данные, полученные по результатам экспертизы качества медицинской помощи и медико-экономического контроля страховой медицинской организации «АльфаСтрахование-ОМС» за период с 2011 по 2018 год.

Все экспертизы проведены в соответствии со статьей 40 ФЗ № 326 от 29.11.2010 (ред. от 28.01.2020)³ и Порядком организации и проведения контроля объема, сроков, качества и условий оказания медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию Федерального фонда обязательного медицинского страхования.

Анализ полученных данных проведен на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии соответствия

Критерии включения

Наличие верифицированного диагноза БП; не менее четырех обращений за медицинской помощью в период 60 месяцев (5 лет); не менее двух экспертиз качества медицинской помощи (первая — в первый год наблюдения и повторные — в последующие 5 лет).

Критерии невключения

Инсульт и его последствия; объемный процесс и метастатические поражения центральной нервной системы (ЦНС); психические заболевания; эссенциальный тремор; эпилепсия.

Критерии исключения

Возникновение инсульта в период наблюдения; смертельный исход; диагностика объемного процесса и/или метастатического поражения ЦНС.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критерии устанавливались из вторичных источников — данных медицинских документов

Подбор участников в группы

Выборка формировалась произвольным способом на основании базы данных экспертиз качества медицинской помощи в соответствии с заданными критериями.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной конечной точкой исследования является определение статистически значимых прогностических факторов, выявляющихся при неблагоприятном течении (прогрессировании) и неблагоприятной социальной и профессиональной адаптации у пациентов с БП по данным экспертиз медицинской помощи.

¹ Приказ Минздрава России от 28.12.2012 № 1574н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни Паркинсона» (зарегистрировано в Минюсте России 20.02.2013 № 27236). М., 2012.

² Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. Союз реабилитологов России. *Реабилитация при болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма при других заболеваниях. Клинические рекомендации*. 2018. Available: https://rehabrus.ru/Docs/2018/06/Res_po_geab_parkinson_Smolenceva.pdf

³ Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). М., 2010.

Дополнительные показатели исследования

Оценка дополнительных показателей в данном исследовании не предусмотрена в связи с ограниченным количеством данных экспертиз качества медицинской помощи.

Методы измерения целевых показателей

Каждый из прогностических факторов (наличие/отсутствие прогрессирования заболевания и определение/усугубление группы инвалидности) рассматривали с двумя возможными вариантами: «Да» — наличие соответствующего фактора и «Нет» — отсутствие соответствующего фактора.

В соответствии с методом А. Вальда [9] проводили вычисление диагностических коэффициентов каждого из признаков по формуле (1):

$$ДК = 10 \lg \frac{P1}{P2} \quad (1),$$

где: $ДК$ — диагностический коэффициент; $P1$ — относительная частота фактора в первом верифицируемом состоянии (неблагоприятное течение БП — соответственно, прогрессирующее течение и нарушение социальной адаптации), выраженная в долях от единицы; $P2$ — относительная частота фактора во втором верифицируемом состоянии (благоприятное течение заболевания), выраженная в долях от единицы.

Информативность (J) каждого из диагностических коэффициентов соответствующих прогностических факторов, представленных в таблицах 1 и 2, рассчитывали по формуле Кульбака (2) [9]:

$$J = ДК \times 1/2 (P1 - P2), \quad (2)$$

где: J — информативность диагностического коэффициента; $ДК$ — диагностический коэффициент; $P1$ — относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии (неблагоприятное течение БП — соответственно, прогрессирующее течение и нарушение социальной адаптации), выраженная в долях от единицы; $P2$ — относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии (благоприятное течение заболевания), выраженная в долях от единицы.

Для определения прогноза течения заболевания в каждом конкретном случае рассчитывается алгебраическая сумма диагностического коэффициента ($ДК$). В соответствии с методом А. Вальда для $p < 0,05$ значение суммы $ДК$ будет «+13» и «-13».

При достижении порога со знаком «+13» выносится решение о высоком риске (вероятность более 95%) прогрессирования заболевания и нарушения социальной адаптации, а при достижении порога со знаком «-13» — о низком риске прогрессирования БП (вероятность менее 5%).

Малоинформативные ($J < 0,4$), а также дублирующие признаки были исключены из рассмотрения.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для корректировки результатов исследования учитывались факторы: оказывающие влияние на прогрес-

сирование заболевания (переход на худшую стадию); оказывающие влияние на выявление социальной и профессиональной дезадаптации (определение или усугубление группы инвалидности); неблагоприятно влияющие на характер течения заболевания, для оптимизации лечебно-диагностического процесса в каждом конкретном случае.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование выполнено сплошным методом по результатам экспертиз, поэтому объем выборки не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 13 (StatSoft, США). Для оценки значимости различий в частотах встречаемости признаков использовался t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Был проведен анализ 7264 экспертиз качества медицинской помощи 1754 пациентов с БП. Принципы формирования выборки исследования, а также блок-схема дизайна исследования представлены на рисунке.

В конечной точке исследования (через 60 месяцев наблюдения) зарегистрировано 1480 человек. Исследование было разделено на два блока.

Блок I. В зависимости от наличия/отсутствия прогрессирования были сформированы 2 группы пациентов. I группа: пациенты с прогрессирующим течением БП (изменение стадии на более плохую за период наблюдения) — 577 человек; II группа: пациенты, у которых не зафиксировано прогрессирования заболевания (клинически сохранили прежнюю стадию за наблюдаемый период, что может быть объяснено достаточной медикаментозной компенсацией, и нахождение части из них в так называемом «медовом периоде») — 903 человека.

Блок II. Эта же выборка из 1480 человек была разделена по другому признаку, а именно, по степени социальной и профессиональной дезадаптации. Были сформированы 2 подгруппы. А: пациенты с изменением адаптации (утратили прежний уровень приспособления на худший) — 223 человека; В: пациенты без изменения адаптации (сохранили прежнюю степень социальной и профессиональной активности) — 1257 человек.

Характеристики выборки (групп) исследования

Из 1480 пациентов с БП 687 (46,4%) мужчин и 793 (53,6%) женщины. Анализ данных осуществлялся на основе критериев соответствия исследуемой выборки без учета пола и возраста.

Основные результаты исследования

Нами ранее были определены основные несоответствия оказания медицинской помощи [10]. По данным экспертизы качества медицинской помощи достоверно значимо чаще ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента) в I груп-

Таблица 1. Прогностические факторы, выявляющиеся при неблагоприятном течении (прогрессировании) болезни Паркинсона

Table 1. Prognostic factors for the unfavorable course (progression) of Parkinson's disease

Фактор	Вариант	ДК	J
Недостаток сбора жалоб и неадекватная клиническая оценка состояния пациента	Да	+3,0	57,6
	Нет	-1,2	11,6
Дефекты сбора анамнеза	Да	+1,5	7,4
	Нет	-0,6	3,0
Неадекватное назначение препаратов леводопы	Да	+3,3	15,7
	Нет	-0,5	2,4
Нет назначения препарата леводопы при наличии показаний	Да	+2,4	4,9
	Нет	-0,2	0,4
Неадекватные коррекции фоновых заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь)	Да	+7,0	42
	Нет	-0,6	3,6
Монотерапия препаратами леводопы у лиц с моторными флюктуациями и дискинезиями	Да	+4,3	20,2
	Нет	-0,5	2,4

Примечание: таблица составлена авторами; ДК — диагностический коэффициент; J — информативность диагностического коэффициента.

Note: compiled by the authors; ДК — diagnostic factor; J — informativity of the diagnostic factor.

Таблица 2. Прогностические факторы неблагоприятной социальной и профессиональной адаптации пациентов с болезнью Паркинсона в течение 60 месяцев

Table 2. Prognostic factors for unfavorable social and professional adaptation of patients with Parkinson's disease in 60 months

Фактор	Вариант	ДК	J
Недостаток сбора жалоб и неадекватная клиническая оценка состояния пациента	Да	+4,0	64,4
	Нет	-2,1	33
Дефекты сбора анамнеза	Да	+4,2	76,2
	Нет	-2,7	49,0
Неадекватная оценка неврологического осмотра	Да	+1,8	5,8
	Нет	-0,3	10,9
Неадекватное назначение препаратов леводопы	Да	+7,1	108,0
	Нет	-1,7	25,8
Нет назначения препарата леводопы при наличии показаний	Да	+6,6	54,1
	Нет	-0,8	6,6

Примечание: таблица составлена авторами; ДК — диагностический коэффициент; J — информативность диагностического коэффициента.

Note: compiled by the authors; ДК — diagnostic factor; J — informativity of the diagnostic factor.

пе пациентов, с прогрессирующим течением БП, по сравнению со II группой, без прогрессирования заболевания, отмечались следующие недостатки качества оказания медицинской помощи (соответственно, для I и II групп): недостаток сбора жалоб и неадекватная клиническая оценка состояния пациента — 38,0 и 18,8%; дефекты сбора анамнеза — 34,0 и 24,1%; неадекватное назначение препаратов леводопы (малые дозы леводопосодержащих препаратов при выраженной брадикинезии и при отсутствии указаний на побочные эффекты или превышение максимально рекомендованной дозы более 800 мг в сутки без отсутствия данных о подозрении на атипичный паркинсонизм и/или двукратный прием противопаркинсонических препаратов короткого действия) — 18,0 и 8,5%; отсутствие назначения препарата леводопы при наличии показаний (III стадия БП по Хен и Яру, возраст пациентов старше 70 лет, выраженный двигательный дефект

у пациентов как молодого, так и среднего возраста, затрудняющий передвижения или лишаящий трудоспособности) — 9,7 и 5,6%; неадекватная коррекция фоновых заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) — 15,0 и 3,0%; монотерапия препаратами леводопы у лиц с моторными флюктуациями и дискинезиями — 14,9 и 5,5%.

Таким образом, на основании проведенной экспертизы качества медицинской помощи 1480 пациентов с БП в зависимости от наличия/отсутствия у них прогрессирования в течение 60 месяцев достоверно чаще были выявлены основные несоответствия оказания медицинской помощи в случаях с переходом на худшую стадию.

На основании экспертизы качества медицинской помощи в подгруппе А (пациенты с изменением адаптации) по сравнению с подгруппой В (пациенты без изменения адаптации) достоверно чаще ($p < 0,05$, t -критерий

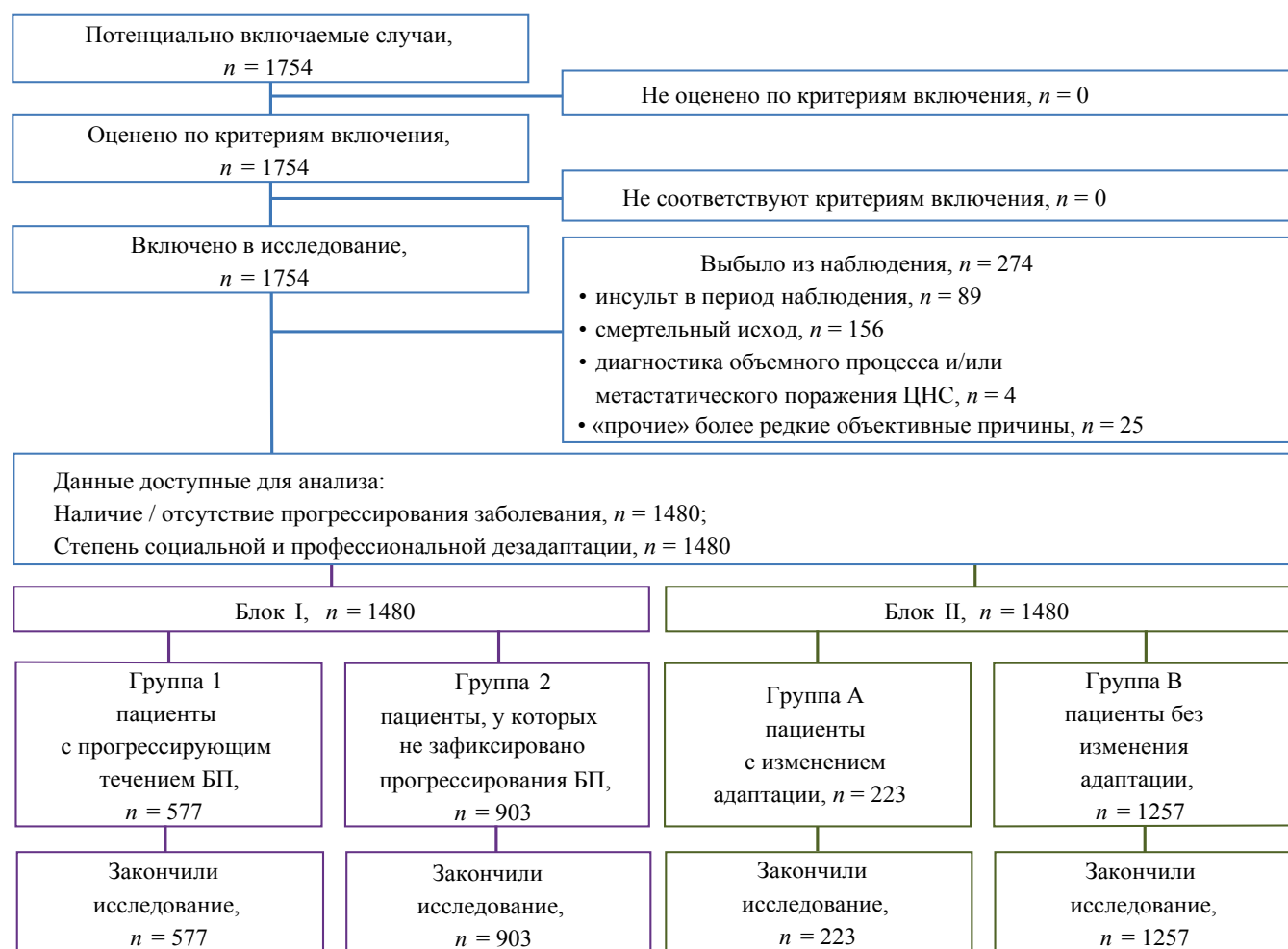


Рис. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема согласно рекомендациям STROBE заполнена авторами; ЦНС — центральная нервная система; БП — болезнь Паркинсона.

Fig. Schematic diagram of the research design

Note: a flow-chart diagram completed by the authors according to the STROBE recommendations; ЦНС — central nervous system; БП — Parkinson's disease.

Стюдента) выявлялись следующие несоответствия качества оказания медицинской помощи (соответственно, для подгрупп А и В): недостаток сбора жалоб и неадекватная клиническая оценка состояния пациента — 52,3 и 21,0%; дефекты сбора анамнеза — 58,4 и 22,1%; неадекватная оценка неврологического осмотра (отсутствие данных о постуральной неустойчивости и степени ее выраженности у пациентов с III и IV стадией БП, отсутствие оценки степени выраженности брадикинезии и тремора, наличия анализа когнитивных нарушений) — 18,9 и 12,5%; неадекватное назначение препаратов леводопы (некорректная дозировка или кратность приема) — 37,8 и 7,4%; отсутствие назначения препаратов леводопы на поздних стадиях БП — 21,0 и 4,6%.

Таким образом, анализ экспертиз качества медицинской помощи 1480 пациентов с БП в зависимости от их социальной и профессиональной адаптации в течение 60 месяцев продемонстрировал основные несоответствия оказания медицинской помощи в группе лиц с определением или усугублением группы инвалидности при данном заболевании.

Все анализируемые прогностические факторы течения БП с определением вероятности их неблагоприятного влияния на прогрессирование болезни представлены в таблице 1.

Из полученной таблицы видно, что наибольшую информативность (J) при прогрессировании заболевания имеют следующие факторы: недостаточно адекватный сбор жалоб у пациентов, а также неадекватные оценки клинического состояния пациента ($J = 57,6$) и коррекции коморбидных состояний ($J = 42$).

При одновременном наличии всех вышеуказанных в таблице неблагоприятных факторов у одного пациента (при суммировании всех диагностических коэффициентов со знаком «+» сумма составит «+21,5», что значительно превышает заданные данным исследованием параметры — «+13»), вероятность прогрессирования БП будет составлять более 95%.

Все анализируемые прогностические факторы течения БП с определением вероятности их неблагоприятного влияния на социальную и профессиональную адаптацию (определение или усугубление группы ин-

валидности в течение 60 месяцев) представлены в таблице 2.

По результатам проведенного анализа выявлено (табл. 2), что в отношении прогнозирования нарушения социальной и профессиональной адаптации пациентов с БП наибольшую информативность имеет фактор неадекватного назначения препаратов леводопы ($J = 108,0$). В случае наличия хотя бы нескольких факторов с достижением алгебраической суммы диагностических коэффициентов порога «+13» и выше вероятность ухудшения социальной и профессиональной адаптации пациента составит более 95%.

Дополнительные результаты исследования

В ходе проведения исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование по данным экспертиз качества медицинской помощи позволяет практическому врачу в короткий срок с использованием приведенных таблиц прогностических факторов неблагоприятного течения БП обратить внимание на пациентов с высокими рисками прогрессирования или социальной и профессиональной дезадаптации, заблаговременно скорректировать факторы, влияющие на дальнейший прогноз заболевания.

Ограничения исследования

Данное исследование проведено исключительно на ретроспективном анализе экспертиз качества медицинской помощи пациентов с БП и не включает полной картины заболевания, основывается на субъективном мнении экспертов.

Интерпретация результатов исследования

Эталонной шкалой, определяющей прогрессирование БП, остается шкала Хен и Яра [11, 12]. В нашем исследовании в качестве прогрессирующего течения принимались изменения стадий по Хен и Яру на более плохую за период наблюдения. В качестве прогностических факторов, выявляемых при прогрессировании БП и/или социальной и профессиональной дезадаптации, нами были определены следующие: дефекты сбора жалоб и анамнеза, неадекватная оценка клинического состояния пациентов, в частности, не уделялось внимание оценке нарушения памяти, настроения, отсутствовали данные стажа заболевания, данные о сопутствующих заболеваниях, о противопоказаниях к назначению препаратов, содержащих леводопу, при ее неназначении в III и IV стадиях (например, закрытоугольная глаукома), отсутствовали данные о состоянии сердечно-сосудистой системы и степени компенсации сахарного диабета, а также информация о приеме препаратов для коррекции сопутствующих заболеваний. Схожие результаты отражены в работах различных авторов [13–18].

Нами также обнаружено влияние несвоевременного назначения препаратов, содержащих леводопу, и неадек-

ватного ее дозирования и кратности приема (однократное или двукратное назначение) на ухудшение стадии заболевания и инвалидизацию. Полученные данные согласуются с данными, указывающими на важность адекватного назначения препаратов леводопы, отмечена роль своевременного назначения препаратов, содержащих леводопу, на увеличение продолжительности жизни при БП, но только в случае, если леводопатерапия начата до того, как пациент достигнет стадии инвалидности (назначение леводопы до стадии III по Хен и Яру)⁴ [19, 20]. Также рядом авторов [21–23] указывалось на роль правильного назначения препаратов, содержащих леводопу, в профилактике ухудшения двигательных функций при БП. J. Koschel et al. (2022) [18] отмечают роль осложнения медикаментозной противопаркинсонической терапии на ухудшение качества жизни пациентов с БП.

Немаловажным является фактор замены противопаркинсонического препарата на препарат другого производителя в рамках риска прогрессирования БП [24]. Однако ряд исследователей указывает на роль не только правильного назначения препаратов, но и на необходимость комплаентности в приеме противопаркинсонических средств [13, 19, 21, 25–27]. В свою очередь, С.А. Sumida et al. (2021) [13] обращают внимание на роль когнитивных нарушений при БП в нарушении комплаентности пациентов. Эти данные также согласуются с результатами исследования S. Mantri et al. (2019) [14], указывающими на роль деменции в нарушении режима дозирования лекарств, и K. Swartztrauber et al (2006) [17] о роли депрессии в комплаентности с пациентом. Ряд авторов [12, 15] указывают на риск полипрагмазии в назначении противопаркинсонических препаратов. В то же время отмечают необходимость своевременного назначения дополнительных препаратов к леводопе при развитии двигательных осложнений [28], что нашло подтверждение и в нашем исследовании. Нами установлено, что монотерапия препаратами леводопы у лиц с моторными флуктуациями и дискинезиями является одним из факторов риска прогрессирования БП.

При анализе литературы нами не было найдено источников, указывающих на ранжирование факторов, оказывающих влияние на прогрессирование и течение БП, в свете дефектов оказания медицинской помощи. В нашем исследовании наибольший «вклад» в вероятность прогрессирования БП вносит недостаточно адекватный сбор жалоб, неадекватная оценка клинического состояния пациента, коррекция коморбидных состояний. В то же время K.C. Zheng et al. (2012) [21] указывали в ретроспективном исследовании когорты пациентов с БП на роль в подостром ухудшении двигательных функций таких факторов, как: инфекционный, наличие тревоги, ошибки лечения (ошибки назначения, режим дозирования, необоснованная замена препаратов, нарушение комплаентности). E.M. Cheng et al. (2004) [29] разработали модель, включающую 29 показателей (дофаминергическая

⁴ Rajput A.H., Uitti R.J., Rajput A.H., Offord K.P. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 1997; 3(3): 159–165. DOI: 10.1016/s1353-8020(97)00030-8

терапия, оценка функционального состояния, оценка и лечения депрессии, организация медицинской помощи, лечение фоновых состояний), оценивающих степень инвалидизации пациентов с БП.

В литературе нами не было обнаружено разработанных систем, позволяющих провести комплексный анализ факторов риска прогрессирования БП и/или социальной и профессиональной дезадаптации у пациентов с БП, для прогнозирования течения болезни у каждого конкретного индивидуума. В нашем исследовании такая система была разработана в виде советующих диагностических таблиц, где каждый критически важный фактор оценивается с советующим количеством баллов (ДК). Прогноз вероятности прогрессирования болезни и/или социальной и профессиональной дезадаптации выносится на основании алгебраической суммы коэффициентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшее влияние на прогрессирование БП ($p < 0,05$) оказывают недостатки сбора жалоб и анамнеза, неадекватные оценки клинического состояния пациентов, некорректные назначения или отсутствие назначения препаратов леводопы при наличии этих показаний, недостаточная коррекция фоновых заболеваний (сахарный диабет, гипер-

тоническая болезнь), монотерапия препаратами леводопы у лиц с моторными флюктуациями и дискинезиями. Вероятность появления или усугубления социальной и профессиональной дезадаптации пациентов с БП ($p < 0,05$) зависит от недостатков сбора жалоб и анамнеза, неадекватной оценки неврологического осмотра и клинического состояния пациентов, недостаточного назначения или отсутствия назначения препаратов леводопы при наличии показаний.

По данным полученных диагностических таблиц наибольшую прогностическую ценность в отношении прогрессирования заболевания имеют дефекты сбора жалоб, клинической оценки состояния пациента и дефекты коррекции фоновых заболеваний. В отношении прогнозирования нарушения социальной адаптации у пациентов с БП наибольшую диагностическую информативность имеет фактор неадекватного назначения препаратов леводопы.

С учетом высокой значимости дефектов оказания медицинской помощи в отношении анамнеза у пациентов с БП существует необходимость регулярного наблюдения врачами, специализирующимися на ведении данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin. Geriatr. Med.* 2020; 36(1): 1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002
- Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2017; 124(8): 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y
- Reichmann H. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2016; 123(1): 73–80. DOI: 10.1007/s00702-015-1441-1
- Koerts J., König M., Tucha L., Tucha O. Working capacity of patients with Parkinson's disease — A systematic review. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2016; 27: 9–24. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.017
- Murphy R., Tubridy N., Kevelighan H., O'Riordan S. Parkinson's disease: how is employment affected? *Ir. J. Med. Sci.* 2013; 182(3): 415–419. DOI: 10.1007/s11845-013-0902-5
- Шиндряева Н.Н. Анализ инвалидности при болезни Паркинсона. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2011; 11(5–6): 103–106. [Shindryaeva N.N. The analysis of disability establishment in the patients with Parkinson disease. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2011; 11(5–6): 103–106 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2011.05-6.103-106
- Левин О.С., Боголепова А.Н. Когнитивная реабилитация пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(5): 110–115. [Levin O.S., Bogolepova A.N. Cognitive rehabilitation of patients with neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020; 120(5): 110–115 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2020120051110
- Тимофеева А.А., Белозерцева И.И. Вопросы медико-социальной экспертизы при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(9): 93–97. [Timofeeva A.A., Belozertseva I.I. The issues of medical/social expertise in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116(9): 93–97 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20161169193-97
- Zou Y., Tang F., Ng C.M. A Modified Hybrid Wald's Approximation Method for Efficient Covariate Selection in Population Pharmacokinetic Analysis. *AAPS J.* 2021; 23(2): 37. DOI: 10.1208/s12248-021-00572-2
- Штаймец С.В., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Агашева А.Е., Новотный Д.А. Влияние качества оказания медицинской помощи на течение болезни Паркинсона. *Практическая медицина*. 2020; 18(5): 124–130. [Shtaimets S.V., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Novotny D.A. Impact of medical care quality on the course of Parkinson's disease. *Practical Medicine*. 2020; 18(5): 124–130 (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-5-124-130
- Shulman L.M., Armstrong M., Ellis T., Gruber-Baldini A., Horak F., Nieuwboer A., Parashos S., Post B., Rogers M., Siderowf A., Goetz C.G., Schrag A., Stebbins G.T., Martinez-Martin P. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov. Disord.* 2016; 31(10): 1455–1465. DOI: 10.1002/mds.26649
- Candel-Parra E., Córcoles-Jiménez M.P., Delicado-Useros V., Ruiz-Grao M.C., Hernández-Martínez A., Molina-Alarcón M. Predictive Model of Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(2): 672. DOI: 10.3390/ijerph19020672
- Sumida C.A., Lopez F.V., Van Etten E.J., Whiteley N., Moore R.C., Litvan I., Lessig S., Gilbert P.E., Schmitter-Edgecombe M., Filoteo J.V., Schiehser D.M. Medication Management Performance in Parkinson's Disease: Examination of Process Errors. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2021; 36(7): 1307–1315. DOI: 10.1093/arclin/acab004
- Mantri S., Fullard M., Gray S.L., Weintraub D., Hubbard R.A., Hennessy S., Willis A.W. Patterns of Dementia Treatment and Frank Prescribing Errors in Older Adults With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2019; 76(1): 41–49. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2820
- Müller-Rebstein S., Trenkwalder C., Oertel W.H., Culmsee C., Eckermann G., Höglinger G.U. Pharmakotherapie des Morbus Parkinson: Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit [Pharmacotherapy of Parkinson's disease: Aspects of drug safety]. *Nervenarzt*. 2017; 88(8): 888–894. German. DOI: 10.1007/s00115-017-0345-8
- Abugroun A., Taha A., Abdel-Rahman M., Patel P., Ali I., Klein L.W. Cardiovascular Risk Among Patients ≥ 65 Years of Age with Parkinson's Disease (From the National Inpatient Sample). *Am. J. Cardiol.* 2020; 136: 56–61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.09.021
- Swarztrauber K., Graf E., Cheng E. The quality of care delivered to Parkinson's disease patients in the U.S. Pacific Northwest Veterans Health System. *BMC Neurol.* 2006; 6: 26. DOI: 10.1186/1471-2377-6-26
- Koschel J., Ray Chaudhuri K., Tönges L., Thiel M., Raeder V., Jost W.H. Implications of dopaminergic medication withdrawal in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2022; 129(9): 1169–1178. DOI: 10.1007/s00702-021-02389-x
- LeWitt P.A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov. Disord.* 2015; 30(1): 64–72. DOI: 10.1002/mds.26082

20. Tambasco N., Romoli M., Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16(8): 1239–1252. DOI: 10.2174/1570159X15666170510143821
21. Zheng K.S., Dorfman B.J., Christos P.J., Khadem N.R., Henchcliffe C., Piboolnurak P., Nirenberg M.J. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist.* 2012; 18(3): 120–124. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318251e6f2
22. Lertxundi U., Isla A., Solinís M.Á., Echaburu S.D., Hernandez R., Peral-Aguirregoitia J., Medrano J., García-Moncó J.C. Medication errors in Parkinson's disease inpatients in the Basque Country. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2017; 36: 57–62. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.12.028
23. Bakker M., Johnson M.E., Corre L., Mill DN, Li X, Woodman RJ, Johnson JL. Identifying rates and risk factors for medication errors during hospitalization in the Australian Parkinson's disease population: A 3-year, multi-center study. *PLoS One.* 2022; 17(5): e0267969. DOI: 10.1371/journal.pone.0267969
24. Müller T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa/carbidopa cotherapies for Parkinson's disease. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2020; 16(5): 403–414. DOI: 10.1080/17425255.2020.1750596
25. Martinez-Ramirez D., Giugni J.C., Little C.S., Chapman J.P., Ahmed B., Monari E., Wagle Shukla A., Hess C.W., Okun M.S. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124356. DOI: 10.1371/journal.pone.0124356
26. Mill D., Bakker M., Corre L., Page A., Johnson J. A comparison between Parkinson's medication errors identified through retrospective case note review versus via an incident reporting system during hospital admission. *Int. J. Pharm. Pract.* 2020; 28(6): 663–666. DOI: 10.1111/ijpp.12668
27. Richard G., Redmond A., Penugonda M., Bradley D. Parkinson's Disease Medication Prescribing and Administration During Unplanned Hospital Admissions. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2022; 9(3): 334–339. DOI: 10.1002/mdc3.13408
28. Dragašević-Mišković N., Petrović I., Stanković I., Kostić V.S. Chemical management of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2019; 20(2): 219–230. DOI: 10.1080/14656566.2018.1543407
29. Cheng E.M., Siderowf A., Swartztrauber K., Eisa M., Lee M., Vickrey B.G. Development of quality of care indicators for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19(2): 136–150. DOI: 10.1002/mds.10664

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Штаймец Станислав Викторович — заведующий дневным стационаром бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 3».

Stanislav V. Shtaimets — Head of Day Hospital, Omsk Municipal Outpatient Clinic No. 3.

<https://orcid.org/0000-0002-6466-4354>

e-mail: steinmetz_stas@mail.ru

Жукова Наталья Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Natalia G. Zhukova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-6547662>

e-mail: znatali@yandex.ru

Катина Мария Михайловна — кандидат медицинских наук; врач-невролог бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 3».

Maria M. Katina — Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Omsk Municipal Outpatient Clinic No. 3

<https://orcid.org/0000-0002-0035-9131>

e-mail: mmkatina@yandex.ru

Жукова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук; эксперт центра клинических исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Irina A. Zhukova — Cand. Sci. (Med.), Expert of Center for Clinical Research, Siberian State Medical University, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5679-1698>

e-mail: irina.a.zhukova1@gmail.com

Агашева Анна Евгеньевна — заведующая поликлиническим отделением № 1 областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Больница № 2».

Anna E. Agasheva — Head of the polyclinic department No. 1 of the regional Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0001-8807-129X>

e-mail: annaagaseva@gmail.com

Новотный Денис Александрович — врач-невролог областного центра экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии государственного автономного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1».

Denis A. Novotnyy — Neurologist, Regional Center for Extrapyramidal Diseases with Botulinum Therapy Room, Novosibirsk Municipal Clinical Outpatient Clinic No. 1

<https://orcid.org/0000-0002-2311-257X>

e-mail: hellpost@yandex.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>



© И.Е. Берест, Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Е.В. Бургело, Р.А. Паринов, А.В. Корецкий, 2023

ОЦЕНКА РАЗРАБОТАННОЙ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РИНИТА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.Е. Берест¹, Т.П. Тананакина¹, О.В. Телешова¹, Е.В. Бургело¹, Р.А. Паринов¹, А.В. Корецкий²

¹ Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Диагностический центр “Луганская диагностическая лаборатория”», кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91034, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди повреждающих факторов, воздействующих на мукоцилиарную систему полости носа, особую актуальность в практике оториноларинголога имеет операционная травма. Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации мукоцилиарной системы, так как применение прижизненного морфологического исследования слизистой оболочки носа у пациентов травматично. Поэтому весьма актуальным для изучения патоморфологических изменений мукоцилиарной системы в динамике, оценки регенерации эпителия остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных.

Цель исследования: оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторной крысы путем изучения клинических, морфологических и биохимических изменений при воспалительном процессе. **Методы.** Модель экспериментального ринита была разработана и апробирована на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Все животные были рандомизированы в две группы: экспериментальная группа 1 ($n = 30$) — крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и группа 2 ($n = 30$) контрольная, интактные животные. В ходе эксперимента в обеих группах для оценки динамики воспалительной реакции у крыс исследовали содержание СРБ в крови, оценивали лейкоформулу, проводили морфологическое исследование слизистой оболочки перегородки носа на 2, 5, 10-й дни после травмы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). **Результаты.** После травмы у крыс в экспериментальной группе 1 развивается острый ринит, который клинически проявляется выделением из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чиханием с расчесыванием носа. В крови в сравнении с контрольной группой отмечается повышение уровня СРБ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов. Микроскопическая характеристика изменений слизистой оболочки носовой перегородки показала, что острая фаза экссудативного воспаления развивается на вторые сутки: на фоне очагов некроза эпителия наблюдается полнокровие сосудов, отек, нейтрофильная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя. К пятым суткам в воспалительном инфильтрате возрастает доля лимфоцитов и макрофагов, к десятым наблюдаются начальные признаки восстановления целостности эпителиальной ткани — появление недифференцированного регенерирующего эпителия. **Заключение.** Результаты исследования показали, что была получена адекватная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Клинические проявления и изменения в показателях крови характерны для острого воспалительного процесса. У экспериментальных животных после нанесения хирургической травмы в слизистой оболочке перегородки носа развиваются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные изменения.

Ключевые слова: травма, экспериментальный ринит, мукоцилиарная система, слизистая оболочка, воспаление

Для цитирования: Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. Оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторных крыс: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 78–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ул. Новопромышленная, д. 10 г, Луганск, Россия), протокол № 3 от 09.06.2021 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Вклад авторов: Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. — разработка концепции и дизайна исследования; Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Корецкий А. В. — ресурсное обеспечение исследования; Берест И. Е., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. — сбор данных; Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., — анализ и интерпретация результатов; Берест И. Е. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Берест И. Е. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие

нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Берест Ирина Евгеньевна, e-mail: i_berest@mail.ru; тел.: +7 959 1799400; ул. Былинная, д. 17, г. Луганск, 91045, Россия

Получена: 23.03.2022 / Получена после доработки: 20.10.2022/ Принята к публикации: 28.11.2022

EVALUATING THE DEVELOPED MODEL OF EXPERIMENTAL RHINITIS IN LABORATORY RATS: PRE-CLINICAL EXPERIMENTAL RANDOMIZED STUDY

Iryna Ye. Berest¹, Tatyana P. Tananakina¹, Olga V. Teleshova¹, Elena V. Burgelo¹, Ruslan A. Parinov¹, Anatoly V. Koretsky²

¹St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic, 50-Letiya Oborony Luganska sq., 1G, Lugansk, 91045, Russia

²Lugansk Diagnostic Laboratory, Novopromyshlennaya str., 10, Lugansk, 91034, Russia

ABSTRACT

Background. Among the damaging factors affecting the mucociliary system of the nasal cavity, surgical wound is of particular relevance in the practice of an otorhinolaryngologist. The clinical assessment of regeneration of the mucociliary system is associated with certain difficulties, since the intravital morphological examination of the nasal mucosa in patients is traumatic. Therefore, the development of animal models of experimental rhinitis is considered to be highly relevant in order to study the dynamics of mucociliary pathomorphological changes and assess the epithelium regeneration. **Objectives.** To evaluate the developed model of experimental rhinitis in laboratory rats by studying clinical, morphological and biochemical changes in the inflammatory process. **Methods.** The experimental rhinitis model was developed and tested on 60 mature male Wistar rats. All animals were randomized into two groups: experimental group #1 ($n = 30$) — rats in which experimental rhinitis modeling was performed and group #2 ($n = 30$) — control, intact animals. In the course of the experiment, the authors examined the content of CRP in blood, evaluated the differential blood cell count, and studied a morphology of the nasal septum mucosa in 2, 5, 10 days after the injury to assess the dynamics of the inflammatory process in rats of both groups. Statistical analysis of the study results was carried out by means of Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). **Results.** After injury, the rats from group #1 developed acute rhinitis, which was clinically manifested by the release of mucous or mucopurulent secretion from the nostrils, sneezing and scratching the nose. An increase in CRP, band and segmented neutrophils, and a decrease in lymphocytes were observed in blood of the rats from group #1 in comparison with the control group. Microscopic analysis of changes in the nasal septum mucosa showed that the acute phase of exudative inflammation developed on the second day: vascular congestion, edema, neutrophilic inflammatory infiltration of the submucosal membrane were observed against the background of foci of epithelial necrosis. The proportion of lymphocytes and macrophages in the inflammatory infiltrate increased by the fifth day, initial signs of restoration of epithelial tissue — the formation of an undifferentiated regenerating epithelium — appeared by the tenth day. **Conclusion.** The results of the study show that an adequate experimental model of acute rhinitis in laboratory animals have been obtained. An acute inflammatory process is characterized by clinical manifestations and changes in blood parameters. Particular destructive and reparative-proliferative changes develop in the mucous membrane of the nasal septum of experimental animals as a result of a surgical wound.

Keywords: wound, experimental rhinitis, mucociliary system, mucosa, inflammation

For citation: Berest I.Ye., Tananakina T.P., Teleshova O.V., Burgelo E.V., Parinov R.A., Koretsky A.V. Evaluating the Developed Model of Experimental Rhinitis in Laboratory Rats: Pre-Clinical Experimental Randomized Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 78–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>

Funding: The authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The present study is a part of the research *Diagnosis of abnormalities and opportunities to regulate tissue regeneration in inflammation*. Compliance with all the ethical standards of the experimental study was confirmed by the conclusion of the bioethics commission of St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic (10 Novopromyshlennaya st., Lugansk, Russia) protocol No. 3 dated 09.06.2021.

Author Contributions: I. E. Berest, T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo, R. A. Parinov, A. V. Koretsky — development of research concept and design; I. E. Berest, T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, A. V. Koretsky — resource provision of the study; I. E. Berest, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo, R. A. Parinov, A. V. Koretsky — data collection; I. E. Berest, T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo — analysis and interpretation of the results; I. E. Berest — literature review, statistical analysis; I. E. Berest — drafting the manuscript and preparing its final version; T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo, R. A. Parinov, A. V. Koretsky — critical revision of the manuscript draft with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the article before publication and assume responsibility for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Irina Evgenievna Berest e-mail: i_berest@mail.ru; tel.: +7 959 1799400; 17 Bylinnaya St., Lugansk, 91045, Russia

Received: 23.03.2022/ Received after revision: 20.10.2022/ Accepted: 28.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление, возникающее в слизистой оболочке (СО) верхних дыхательных путей в ответ на воздействие разнообразных повреждающих факторов, является защитно-приспособительной реакцией организма, которая характеризуется развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных и пролиферативных реакций. Среди повреждающих факторов, воздействующих на мукоцилиарную систему (МЦС) полости носа, особую актуальность в практике оториноларинголога (ЛОР-практике) имеют патогенная флора, травма, в частности операционная, и химический фактор (длительное бесконтрольное воздействие медикаментозных препаратов на СО носа) [1–5].

Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации МЦС, так как применение прижизненного морфологического исследования СО носа у пациентов травматично. Поэтому весьма актуальным для изучения состояния МЦС остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных [6–10].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание, что в структуре факторов, вызывающих экспериментальный ринит, преобладает химический фактор с последующим введением патогенной флоры, что связано с тем, что одним из актуальных вопросов экспериментальной фармакологии в отношении дыхательной системы являются инфекционные (гнойные) заболевания. Экспериментальные риносинуситы вызывались введением в носовую полость и околоносовые пазухи носа растворов формалина, нашатырного спирта, взвеси вирусов и бактерий [11–17].

Однако в связи с интенсивным развитием малоинвазивной хирургии актуальным остается вопрос изучения основных звеньев патогенеза нарушений регенерации МЦС носа при воспалительной реакции СО после оперативных вмешательств. На сегодня недостаточно изучен характер патоморфологических изменений СО в процессе заживления, а также основные причины нарушения репарации, способствующие стойкой морфологической трансформации СО [18–25]. На наш взгляд, оптимальным решением данной проблемы может стать разработка и использование методик экспериментального ринита у лабораторных животных.

Цель исследования — разработать и оценить модель экспериментального ринита у лабораторной крысы путем изучения клинических, морфологических и биохимических изменений при воспалительном процессе.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, массой 250–300 г, полученных из вивария государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °С. Содержание и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.), Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

Дизайн исследования

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование. Сравнивались две группы: экспериментальная группа ($n = 30$) — крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и контрольная группа ($n = 30$), интактные животные. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование выполнялось на базе лаборатории кафедры физиологии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». Морфологические исследования были проведены в отделении патогистологии и иммуногистохимии общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Молекулярная диагностика плюс» г. Луганска.

Объем выборки

Было обследовано 70 крыс-самцов, из них 7 не соответствовали критериям включения. Оставшихся животных распределили на две группы: экспериментальная группа 1 ($n = 32$) — крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и группа 2 ($n = 31$), контрольная, интактные животные. В экспериментальной группе 2 животных (из-за осложнений после наркоза) и 1 животное в контрольной группе (из-за нанесения себе случайной травмы) не закончили протокол исследования в полном объеме.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

В исследование включались только самцы крыс массой 250 ± 50 г в возрасте от 6 месяцев до года; без видимой патологии развития и признаков заболеваний.

Критерии не включения

В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также не включались особи женского пола.

Критерии исключения

Развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений нижних дыхательных путей после травмы носа.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом «конвертов».

Обеспечение анонимности данных

При оценке результатов и анализе полученных данных информацией о распределении животных на группы владеет только руководитель исследования.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями, позволившими провести оценку разработанной модели экспериментального ринита, явились изменения лейкоформулы крови, С-реактивного белка (СРБ), морфологическая верификация воспалительной реакции СО на макро- и микропрепаратах носовой перегородки.

Экспериментальные процедуры

Травма СО полости носа наносилась под эфирным наркозом (из расчета 3–5 мл на 1 кг веса) через маску в смеси с атмосферным воздухом. Для травмирования СО полости носа использовали крючок из набора для микроскопических операций на ухе.

Инструмент вводили в каждую ноздрю на глубину до 1,5–1,8 см, развернув крючком к носовой перегородке, и производили линейный разрез на перегородке носа поступательным движением кпереди.

Экспериментальное вмешательство на лабораторных животных проводилось в асептических условиях.

В ходе исследования проводился ежедневный внешний осмотр животных, регистрировались признаки ринита. Для подтверждения развития воспалительной реакции у животных контрольной и экспериментальной групп исследовали лейкоформулу и С-реактивный белок крови методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. Для изучения морфологических изменений производился забой животных, забор СО носовой перегородки. Полученные образцы фиксировали в 10% растворе формалина, осу-

ществляли проводку в спиртах с возрастающей концентрацией и заливку в парафин. С каждого блока с тканью СО носовой полости животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа PrimoStar (CarlZeiss, ФРГ).

Забор крови, материала для гистоморфологического исследования проводили на 2, 5 и 10-е сутки. Подготовка и оценка микропрепаратов проводилась в течение двух недель.

Уход за животными и мониторинг

Наблюдение за состоянием животных после нанесения травмы носовой перегородки производилось в течение 10 дней. Во время проведения исследований животные имели свободный доступ к пище и воде. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г. животных эвтаназировали помещением в CO_2 -камеру, в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода. Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза нормальности распределения в выборках проверялась с помощью критерия W Шапиро — Уилка. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы (Me), интерквартильного размаха (25 перцентиль / 75 перцентиль). Различия между количественными параметрами независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, между зависимыми группами — критерия Вилкоксона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

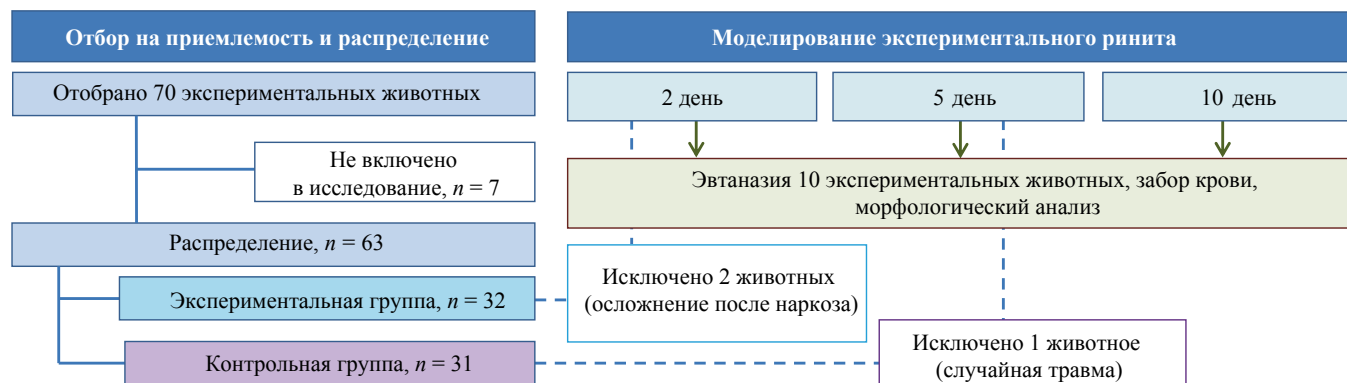


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: Блок-схема согласно рекомендациям ARRIVE заполнена авторами.

Fig. 1. Study schematic diagram.

Note: the flow-chart according to the recommendations of ARRIVE.

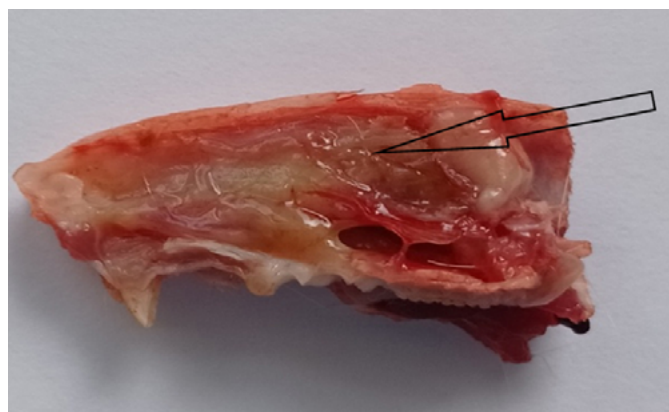


Рис. 2. Носовая перегородка у крысы контрольной группы: слизистая оболочка розовая, без отека, покрыта слизистым секретом (обозначено стрелкой).

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 2. Nasal septum of a control rat: pink mucous membrane, no edema, covered with mucosal secretion (arrow).

Note: photo taken by the authors.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе крыс при забое СО перегородки носа была розовая, без отека, влажная, покрыта прозрачным слизистым секретом (рис. 2).

При гистологическом исследовании также не отмечалось признаков ее воспаления, травмы: цельный реснитчатый эпителий на всем протяжении с четко визуализированными реснитчатыми, базальными и бокаловидными клетками, базальной мембраной и собственной соединительнотканной пластинкой (рис. 3).

Непосредственно после нанесения травмы у крыс экспериментальной группы отмечалось кратковременное необильное носовое кровотечение. На 2-е сутки после травмы при забое в полости носа крыс отмечалось мутное геморрагическое отделяемое, сгустки крови, СО перегородки носа с кровоизлияниями, выраженной инъекцией сосудов, отека, покрыта геморрагическим экссудатом, определяется линейный дефект носовой перегородки (рис. 4).

На микропрепаратах определяется десквамация и некроз эпителия, кровоизлияния, утолщение субэпителиального слоя за счет отека и нейтрофильной инфильтрации (рис. 5).

На вторые сутки после травмы в крови крыс отмечалось достоверное увеличение уровня СРБ — 0,67; 0,65/0,73 мг/дл в сравнении с контрольной группой — 0,35; 0,35/0,43 мг/дл, увеличение сегментоядерных нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов в лейкоформуле (табл.).

Начиная с 3–4-х суток эксперимента у всех крыс в группе 1 наблюдались симптомы острого ринита в виде выделения из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чихания, хрюканья носом, что сопровождалось периодическим расчесыванием носа.

На 5-й день эксперимента в полости носа крыс определялся вязкий слизисто-гнойный секрет, слизистая оболочка перегородки носа гиперемирована, отека (рис. 6).

При микроскопическом исследовании на 5-й день нарастают воспалительные изменения: десквамация рес-

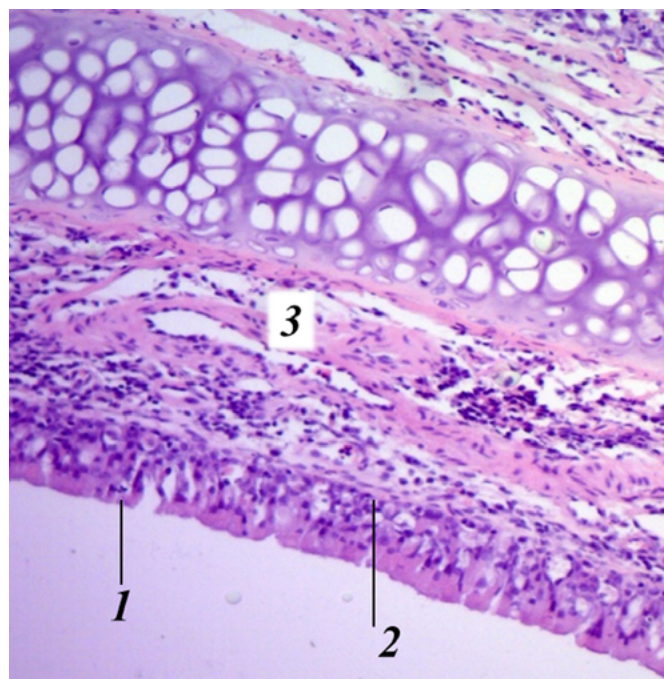


Рис. 3. Микропрепарат носовой перегородки у крысы контрольной группы, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция; увеличение $\times 100$: 1 — реснитчатый эпителий; 2 — базальная мембрана; 3 — собственная соединительнотканная пластинка.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 3. Nasal septum microslides from a control rat, hematoxylin-eosin staining, coronary projection; ($\times 100$): 1 — mucociliary epithelium; 2 — basement membrane; 3 — native connective lamina.

Note: photo taken by the authors.

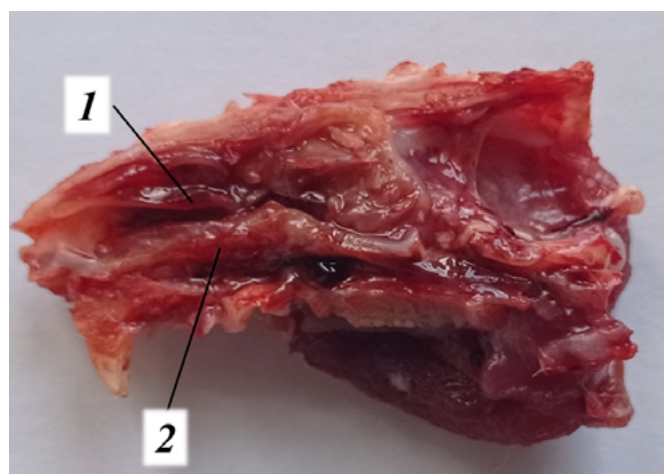


Рис. 4. Носовая перегородка у крысы экспериментальной группы на 2-й день: 1 — кровоизлияние; 2 — инъекция сосудов.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 4. Nasal septum in a rat of the experimental group on day 2: 1 — hemorrhage; 2 — vascular injection.

Note: photo taken by the authors.

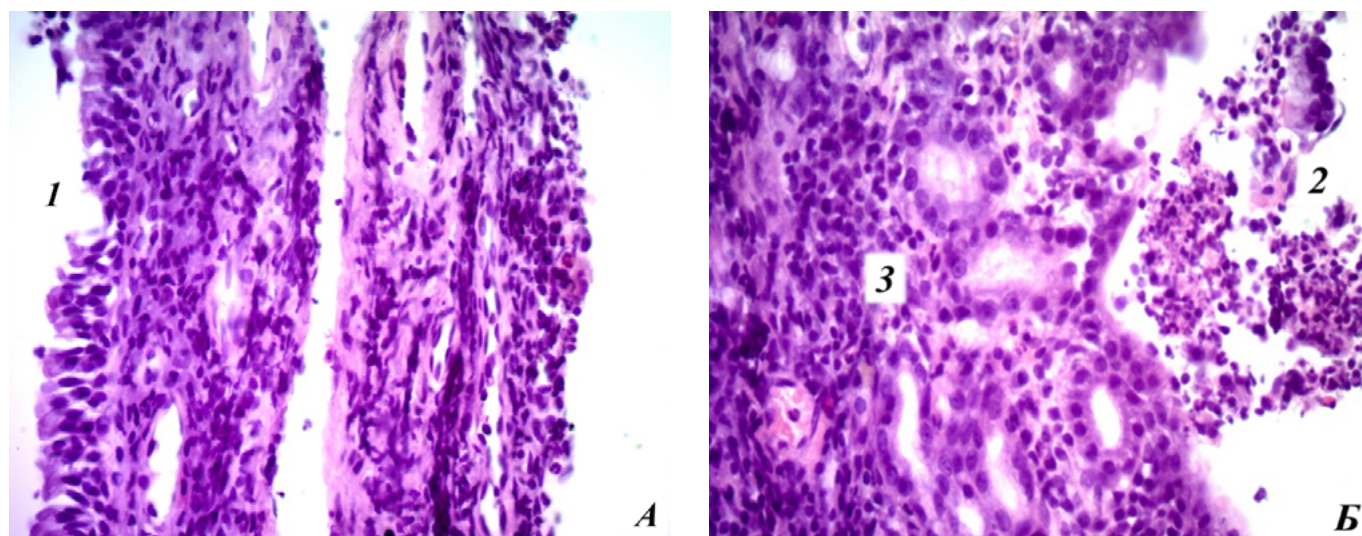


Рис. 5. Микропрепараты носовой перегородки у крысы экспериментальной группы после травмы на 2-й день, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция: А — увеличение $\times 100$: 1 — десквамация эпителия; Б — увеличение $\times 400$: 2 — диапедезное кровоизлияние; 3 — нейтрофильная инфильтрация.

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 5. Nasal septum microslides from an experimental rat on day 2 after injury, hematoxylin-eosin staining, coronary projection: А ($\times 100$): 1 — desquamation of epithelium; Б ($\times 400$): 2 — diapedetic hemorrhage; 3 — neutrophil infiltration.

Note: photo taken by the authors.

Таблица. Показатели крови у крыс

Table. Blood parameters in rats

Параметры	Группа 1 (экспериментальная) n = 30			Группа 2 (контрольная) n = 30		
	Сроки выведения из эксперимента (дни)					
	2-й	5-й	10-й	2-й	5-й	10-й
	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%
СРБ (мг/дл)	0,675; 0,653/0,734*#	1,220; 1,150/1,230*#	1,900; 0,457/4,325*#	0,351; 0,345/0,426*	0,370; 0,345/0,426*	0,353; 0,236/0,431*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2; 2/4#	7; 7/7*#☀	4; 2/6*☀	1,5; 1/2	2; 1/2*	1,5; 1/2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	41; 33/42*#	42; 39/44*☀	54; 48/56*#☀	33,5; 33/36*	33; 32/33*	33; 32/34*
Эозинофилы, %	1; 1/2	2; 1/3	2; 2/2	2; 1/2	2; 1/2	2; 2/3
Лимфоциты, %	51; 49/60*#	45; 40/47*#	37,5; 29/45*#	60; 55/60*	59,5; 55/60*	60; 57/60*
Моноциты, %	4; 3/6	4,5; 3/8	2,5; 2/6	4; 3/5	5; 4/8	4,5; 4/5

Примечание: таблица составлена авторами; значками отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия: * — между экспериментальной группой 1 и контрольной группой 2 (критерий Манна — Уитни); # — между показателями на 2-й день травмы и другими сроками выведения (критерий Вилкоксона); ☼ — между показателями на 5-й день травмы с другими сроками выведения (критерий Вилкоксона). СРБ — С-реактивный белок.

Note. Symbols indicate statistically significant differences ($p < 0.05$): * — between experimental group #1 and control group #2 (Mann—Whitney test); # — between the parameters on day 2 after injury and other periods (Wilcoxon test);

☼ — between the parameters on day 5 after injury and other periods (Wilcoxon test). СРБ — C-reactive protein.

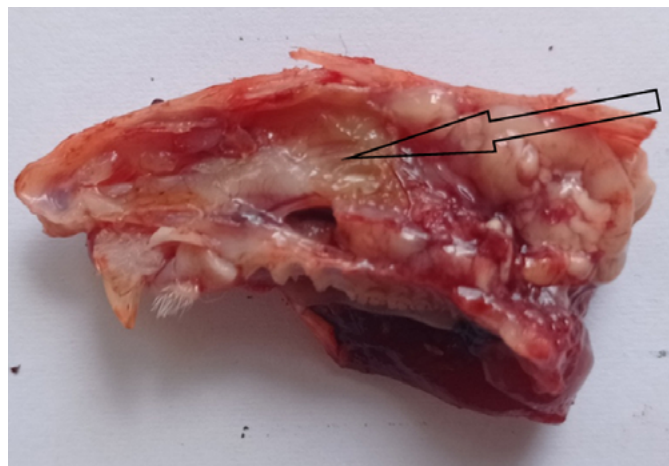


Рис. 6. Носовая перегородка у крысы экспериментальной группы на 5-й день: стрелкой указан слизисто-гнойный секрет.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 6. Nasal septum in a rat of the experimental group on day 5: the arrow indicates a mucopurulent secret.

Note: photo taken by the authors.

нитчатого эпителия и инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами с примесью макрофагов отмечается на более обширных участках. Базальная мембрана отечна, наблюдается диффузное утолщение субэпителиального слоя за счет нейтрофильной инфильтрации клеток (рис. 7).

В крови крыс экспериментальной группы на 5-й день эксперимента продолжает нарастать уровень СРБ — до 1,220; 1,150/1,230 мг/дл ($p < 0,05$). Также отмечается повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов до 7; 7/7%, сохраняется повышенный уровень сегментоядерных нейтрофилов (42; 39/44%) в сравнении с контрольной группой 33; 32/33%, отмечается снижение лимфоцитов до 45; 40/47% (контроль — 59,5; 55/60%).

К 10-му дню у крыс после травмы дефект на перегородке носа за счет уменьшения отека выглядит более четко, слизистая оболочка в сравнении со 2-м днем более бледная, дефект очищается от детрита. Отделяемое из носа слизистого или слизисто-гнойного характера (рис. 8).

На микропрепаратах отмечаются признаки пролиферации (участки недифференцированного регенерирующего эпителия) на фоне субэпителиальной воспалительной инфильтрации нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами. Базальная мембрана отечна, отмечается полнокровие сосудов (рис. 9).

В крови крыс экспериментальной группы 1 на 10-й день сохраняются признаки воспалительного процесса: повышен уровень СРБ (1,900; 0,457/4,325 мг/дл), сдвиг лейкоформулы влево: повышен уровень палочкоядерных нейтрофилов — 4; 2/6% (в контрольной группе — 1,5; 1/2%), статистически значимо в сравнении с 5-м днем эксперимента продолжается повышение сегментоядерных нейтрофилов до 54; 48/56%.

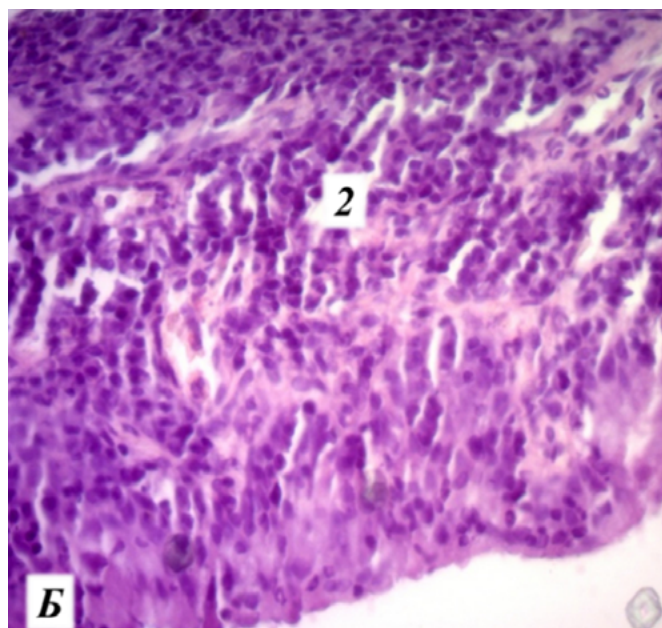
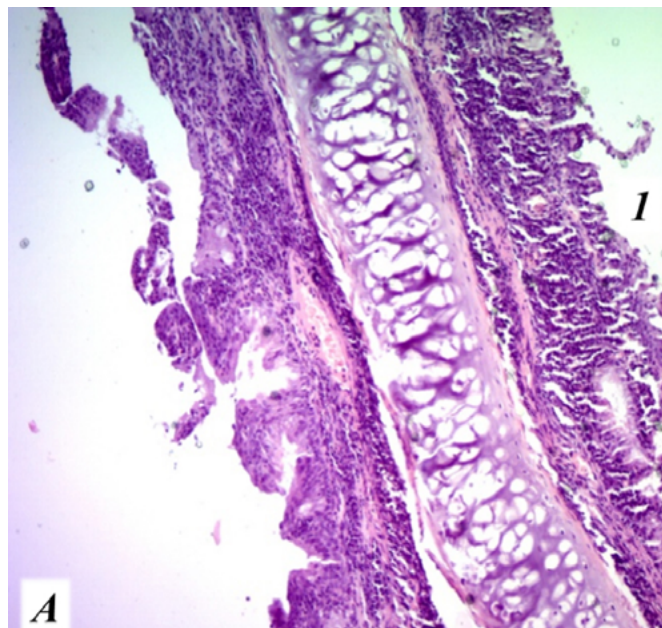


Рис. 7. Микропрепараты носовой перегородки у крысы экспериментальной группы после травмы на 5-й день, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция: А — увеличение $\times 100$; Б — увеличение $\times 400$: 1 — десквамация реснитчатого эпителия; 2 — инфильтрация клетками субэпителиального слоя.

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 7. Nasal septum microslides from an experimental rat on day 5 after injury, hematoxylin-eosin staining, coronary projection; а ($\times 100$); Б ($\times 400$): 1 — desquamation of the mucociliary epithelium; 2 — infiltration of the subepithelial layer.

Note: photo taken by the authors.

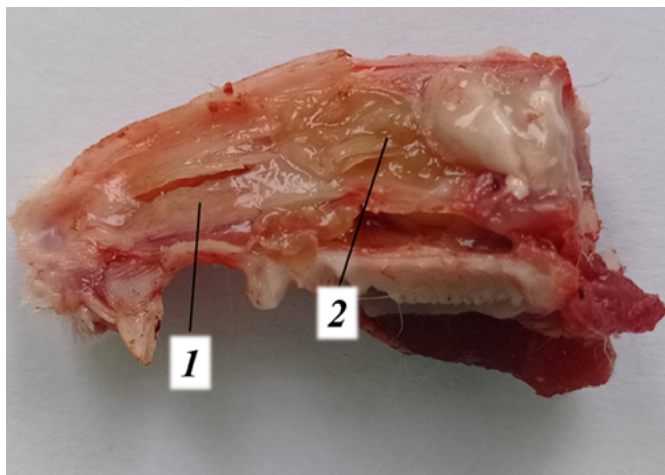


Рис. 8. Носовая перегородка у крысы экспериментальной группы на 10-й день: слизистая оболочка бледная (1), отделяемое слизисто-гнойного характера (2).

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 8. Nasal septum of an experimental rat on day 10: pale mucous membrane (1), mucopurulent detachments (2).

Note: photo taken by the authors.

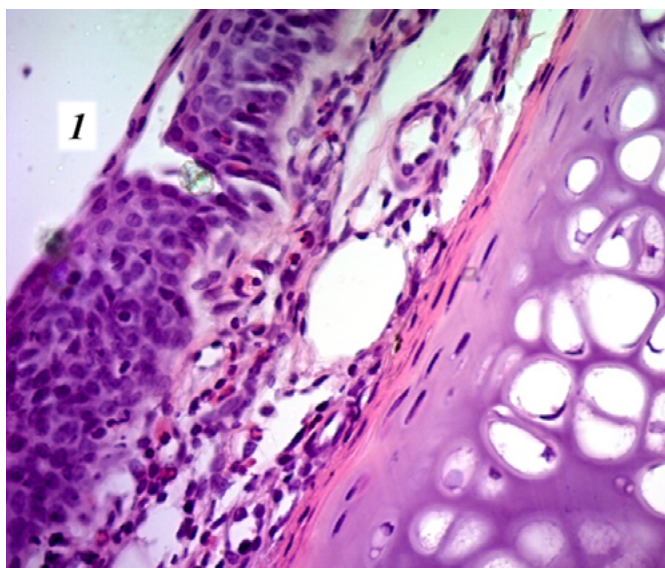


Рис. 9. Микропрепарат носовой перегородки у крысы экспериментальной группы на 10-й день после травмы, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция (×400): 1 — недифференцированный регенерирующий эпителий.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 9. Nasal septum microslides from an experimental rat on day 10 after injury, hematoxylin-eosin staining, coronary projection (×400): 1 — undifferentiated regenerating epithelium.

Note: photo taken by the authors.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

После травмы у крыс в экспериментальной группе 1 развивается острый ринит, который клинически проявляется выделением из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чиханием с расчесыванием носа. В крови в сравнении с контрольной группой отмечается повышение уровня СРБ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов. На макро- и микропрепаратах СО носовой перегородки на 2-е, 5-е сутки после травмы регистрируется выраженная воспалительная реакция.

Ограничения исследования

Ограничения исследования определены форматом эксперимента (мелкие лабораторные животные, модель посттравматического ринита, сроки выведения из эксперимента), что следует учитывать при воспроизведении аналогичных исследований для разработки методов лечения повреждения СО.

Обобщаемость / экстраполяция

На сегодня актуально изучение характера патоморфологических воспалительных изменений СО после хирургических вмешательств в полости носа, причины нарушения ее регенерации. Полученные нами экспериментальные данные коррелируют с результатами, полученными другими авторами при моделировании экспериментальных ринитов у лабораторных животных: на 2-е сутки отек и инфильтрация нейтрофилами субэпителиального слоя, появление на 5-й день инфильтрации СО моноцитами [19, 20]. На 10-е сутки нами установлено появление недифференцированного регенерирующего эпителия, в то время как те же авторы отмечают формирование грануляционной ткани уже с 5-го дня, с 10-го дня начало регенерации бокаловидных и мерцательных клеток. Недостатком моделей воспаления СО после применения химических веществ, по нашему мнению, является ее ожог, приводящий к сильным деструктивным изменениям, что не позволяет адекватно оценивать репаративные функции СО.

Данная разработанная модель экспериментального ринита у лабораторной крысы позволяет получить объективную характеристику последовательности функциональных и структурных нарушений на всех стадиях воспалительного процесса СО полости носа после хирургической травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что была получена адекватная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Клинические проявления и изменения в показателях крови характерны для острого воспалительного процесса. У экспериментальных животных после нанесения хирургической травмы в СО перегородки носа развиваются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные процессы.

Микроскопическая характеристика изменений СО носовой перегородки показала, что острая фаза экссудативного воспаления развивается на 2-е сутки: на фоне очагов

некроза эпителия наблюдается полнокровие сосудов, отек, нейтрофильная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя. К 5-м суткам в воспалительном инфильтрате возрастает доля лимфоцитов и макрофагов, к 10-м наблюдаются начальные признаки восстановления целостности эпителиальной ткани — появление недифференцированного регенерирующего эпителия.

Предложенная нами экспериментальная модель ринита у крыс легко воспроизводима, патоморфологически верифицирована, дает возможность динамического наблюдения за состоянием МЦС после хирургического вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит — предотвратимое заболевание. *Медицинский Совет*. 2019; (20): 27–30. [Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Rhinitis medicamentosa — preventable disease. *Medical Council*. 2019; (20): 27–30 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-27-30
2. Свистушкин В.М., Щенникова Е.С., Синьков Э.В., Соболев В.П. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом. *Медицинский Совет*. 2020; 6: 127–131. [Svistushkin V.M., Shchennikova E.S., Sin'kov E.V., Sobolev V.P. Analysis of surgical treatment results of patients with chronic rhinitis. *Medical Council*. 2020; 6: 127–131 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-6-127-131
3. Вязников Д.А. Состояние мукоцилиарной активности слизистой оболочки остиомеатального комплекса в прогнозировании воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2018; 1: 38–40. [Vyaznikov D. A. The status of mucociliary activity of ostiomeatal complex mucous membrane in prediction of inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018; 1: 38–40 (In Russ.)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-1-38-40
4. Beule A.G. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010; 9: Doc07. DOI: 10.3205/cto000071
5. Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82(3): 84–90. [Nosulia E.V. Medically-induced rhinitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017; 82(3): 84–90 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201782384-90
6. Lux C.A., Douglas R.G., Cho Do-Y., Taylor M.W., Biswas K. Animal models for inflammatory mucosal disease and their potential for studying the microbiome in chronic rhinosinusitis. *Rhinology Online*. 2019; 2: 69–80. DOI: 10.4193/RHINOL/19.015
7. Girkin J., Maltby S., Singanayagam A., Bartlett N., Mallia P. *In vivo experimental models of infection and disease*. In: Bartlett N., Wark P., Knight D. *Rhinovirus Infections. Rethinking the Impact on Human Health and Disease*. 2019; 195–238. DOI: 10.1016/b978-0-12-816417-4.00008-1
8. Al-Sayed A.A., Agu R.U., Massoud E. Models for the study of nasal and sinus physiology in health and disease: A review of the literature. *Laryngoscope. Investig. Otolaryngol.* 2017; 2(6): 398–409. DOI: 10.1002/lto2.117
9. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85(3): 75–82. [Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Yu. Rhinitis medicamentosa. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020; 85(3): 75–82 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino20208503175
10. Крижна С.І., Київська Ю.О., Козар В.В. Стан імунологічної резистентності в умовах експериментального бактеріального риніту та його фармакологічної корекції. *Вестник проблем біології і медицини*. 2018; 2(1(143)): 137–140. [Kryzhna S.I., Kievskaya Yu.A., Kozar V.V. Status of immunological resistance in experimental bacterial rhinitis and its pharmacological correction. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2018; 2(1(143)): 137–140 (In Ukrainian)]. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-137-141
11. Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E., Ratz J.D., Briscoe M.P. Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2006; 96(2): 263–277; quiz 277–278, 315. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61235-5
12. Xu J., Zhang Q., Li Z., Gao Y., Pang Z., Wu Y., Li G., Lu D., Zhang L., Li D. Astragalus Polysaccharides Attenuate Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and NOD2-Mediated NF-κB Activation. *J. Med. Food*. 2021; 24(1): 1–9. DOI: 10.1089/jmf.2020.4750
13. Altuntaş E., Yener G., Doğan R., Aksoy F., Şerif Aydın M., Karataş E. Effects of a Thermosensitive In Situ Gel Containing Mometasone Furoate on a Rat Allergic Rhinitis Model. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2018; 32(3): 132–138. DOI: 10.1177/1945892418764951
14. Chen S., Chen G., Shu S., Xu Y., Ma X. Metabolomics analysis of baicalin on ovalbumin-sensitized allergic rhinitis rats. *R. Soc. Open. Sci.* 2019; 6(2): 181081. DOI: 10.1098/rsos.181081
15. Köse Ş., Tatlıkış T., Diniz G., Akbulut İ., Gölserin B., Yılmaz C., Özyazıcı M., Arıcı M., Yurdasiper A., Yılmaz O. A New Experimental Allergic Rhinitis Model in Mice. *İzmir. Dr. Behçet. Uz. Çocuk. Hast. Dergisi*. 2021; 11(3): 233–239. DOI: 10.5222/buchd.2021.86658
16. Du Q., Wang R. Effects of Biminkang mixture on AQP5 level in allergic rhinitis rats. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021; 692(3): 032118. DOI: 10.1088/1755-1315/692/3/032118
17. Liu Z., Yang X., Liu X., Mu Y., Wang L., Song X., Zhang H. Analysis of expression of ILC2 cells in nasal mucosa based on animal model of allergic bacterial infection rhinitis. *J. Infect. Public. Health*. 2021; 14(1): 77–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.09.010
18. Selvarajah J., Saim A.B., BtHjIdrus R., Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 480. DOI: 10.3390/ijms21020480
19. Čoma M., Fröhlichová L., Urban L., Zajiček R., Urban T., Szabo P., Novák Š., Fetissov V., Dvořánková B., Smetana K. Jr, Gál P. Molecular Changes Underlying Hypertrophic Scarring Following Burns Involve Specific Deregulations at All Wound Healing Stages (Inflammation, Proliferation and Maturation). *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(2): 897. DOI: 10.3390/ijms22020897
20. Khalmuratova R., Jeon S.Y., Kim D.W., Kim J.P., Ahn S.K., Park J.J., Hur D.G. Wound healing of nasal mucosa in a rat. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23(6): e33–37. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3390
21. El-Anwar M.W., Abdelmonem S., Abdelsameea A.A., AlShawadfy M., El-Kashishy K. The Effect of Propolis in Healing Injured Nasal Mucosa: An Experimental Study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 20(3): 222–225. DOI: 10.1055/s-0036-1579664
22. Choi K.Y., Cho S.W., Choi J.J., Zhang Y.L., Kim D.W., Han D.H., Kim H.J., Kim D.Y., Rhee C.S., Won T.B. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 3(1): 17–23. DOI: 10.1016/j.wjorl.2017.02.004
23. Kavaz E., Kurnaz S.Ç., Güvenç D., Yarım M., Aksoy A. Effects of Oral Propolis on Mucosal Wound Healing after Endoscopic Nasal Surgery in a Rabbit Model. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 57(2): 68–74. DOI: 10.5152/tao.2019.4164
24. Ceylan S.M., Uysal E., Sokucu M., Sezgin E., Kanmaz M.A., Yurtseven D.G., Bilal N. The Effects of Halofuginone on Wound Healing in the Rat Nasal Mucosa. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2020; 34(1): 9–15. DOI: 10.1177/1945892419866312
25. Çakan D., Uşaklıoğlu S. The effect of locally administered phenytoin on wound healing in an experimental nasal septal perforation animal model. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022; 279(7): 3511–3517. DOI: 10.1007/s00405-022-07276-z

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Берест Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Iryna Ye. Berest — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Otorhinolaryngology, Ophthalmology and Urology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

e-mail: i_berest@mail.ru

Тананакина Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой физиологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Tatyana P. Tananakina — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Physiology Department, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0002-0978-6009>

e-mail: tanaishlg@mail.ru

Телешова Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой патологической анатомии и судебной медицины государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Olga V. Teleshova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Anatomy and Forensic Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0003-2818-8749>

e-mail: teleshovaolga@gmail.com

Бургело Елена Викторовна — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Elena V. Burgelo — Assistant, Department of Anatomy and Forensic Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0001-9557-0468>

e-mail: burgeloe@mail.ru

Паринов Руслан Андреевич — ассистент кафедры физиологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Ruslan A. Parinov — Assistant, Physiology Department, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0002-3723-5116>

e-mail: r_parinov@mail.ru

Корецкий Анатолий Васильевич — врач-стажер по клинической лабораторной диагностике общества с ограниченной ответственностью «Диагностический центр “Луганская диагностическая лаборатория”».

Anatoly V. Koretsky — Resident for clinical laboratory diagnostics of Lugansk Diagnostic Laboratory.

<https://orcid.org/0000-0003-0634-3701>

e-mail: B.koretzky.tolya@yandex.ua

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-88-97>

© И.М. Быков, Г.А. Ермакова, К.А. Попов, И.Ю. Цымбалюк, М.И. Быков, Я.Е. Денисова, С.М. Тутаришева, 2023

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.М. Быков, Г.А. Ермакова, К.А. Попов, И.Ю. Цымбалюк, М.И. Быков, Я.Е. Денисова, С.М. Тутаришева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Анализ химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, а также взаимосвязи структуры и свойств, опыта экспериментальных разработок и практического использования в клинике не позволяет сформировать целостную картину фармакологии гепатопротекторов. Еще более сложным вопросом является определение показаний к применению гепатопротекторов, выбор конкретного препарата, схемы и продолжительности лечения. Неясной остается связь между антиоксидантной активностью и эффективностью снижения цитолиза гепатоцитов. **Цель** — определение особенностей влияния гепатопротекторных средств с разным механизмом действия на показатели окислительного метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом. **Методы.** Для проведения исследования были сформированы 4 группы испытуемых лиц. 1-ю группу составили относительно здоровые лица мужского пола ($n = 15$). Остальные группы (по 10 мужчин) были представлены больными алкогольным гепатитом средней степени тяжести. Больные 2-й группы получали ремаксол, больные 3-й группы получали адеметионин, больные 4-й группы получали урсодезоксихолевую кислоту. До и после лечения в крови определяли маркеры цитолиза и прооксидантно-антиоксидантного статуса. Статистическую обработку данных проводили на базе программы StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc.). **Результаты.** По данным изменений ферментов — маркеров цитолитического синдрома все три используемых гепатопротектора обладают сопоставимой эффективностью. После лечения по какой-либо из схем активность АЛТ и АСТ в плазме крови снижалась на 56–68 и 75–81 % относительно исходных значений соответствующих показателей. Общая антиоксидантная активность плазмы крови на этапе поступления больных в стационар была снижена на 20–27 %, содержание ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси было увеличено на 61–87 % по сравнению с показателями контрольной группы. На фоне терапии с использованием ремаксолола, адеметионина или урсодезоксихолевой кислоты отмечалась частичная нормализация данных показателей без существенных различий между группами больных с разными схемами коррекции. После терапии концентрация глутатиона в эритроцитарной взвеси и содержание тиоловых групп в плазме увеличивались на 12–15 %, но также не было выявлено преимущественное влияние какого-либо одного из изученных гепатопротекторов. **Заключение.** В результате сравнительного исследования были получены данные, свидетельствующие об отсутствии какого-то специфического антиоксидантного эффекта среди фармакологических механизмов действия ремаксолола, адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты. В этой связи интерес представляет дальнейшая оценка влияния гепатопротекторных препаратов на патобиохимические изменения и анализ возможной связи между антиоксидантным действием и эффективностью снижения уровня цитолиза гепатоцитов.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, гепатопротекторы, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, янтарная кислота, метаболическая терапия, окислительный стресс, антиоксиданты

Для цитирования: Быков И. М., Ермакова Г. А., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Быков М. И., Денисова Я. Е., Тутаришева С. М. Сравнительная оценка влияния гепатопротекторов на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (1): 88–97. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-88-97>

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

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Быков И. И. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего об-

разования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 96 от 29.01.2021 г.

Вклад авторов: Быков И. М., Ермакова Г. А., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Быков М. И., Денисова Я. Е., Тутаришева С. М. — разработка концепции и дизайна исследования; Ермакова Г. А., Цымбалюк И. Ю., Денисова Я. Е., Тутаришева С. М. — сбор данных; Быков И. М., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Денисова Я. Е., Тутаришева С. М. — анализ и интерпретация результатов; Быков И. М., Попов К. А. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Быков И. М., Ермакова Г. А., Попов К. А. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Цымбалюк И. Ю., Быков М. И., Денисова Я. Е., Тутаришева С. М. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Быков Илья Михайлович; e-mail: ilya.bh@mail.ru; тел.: +7(918)212-55-30; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

Получена: 15.06.2022 / Получена после доработки: 26.10.2022/ Принята к публикации: 14.12.2022

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF HEPATOPROTECTORS ON OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ALCOHOLIC HEPATITIS: A RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

*Ilya M. Bykov, Galina A. Ermakova, Konstantin A. Popov, Igor Yu. Tsymbalyuk, Michail I. Bykov,
Yana E. Denisova, Saida M. Tutarisheva*

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. An analysis of published results on the chemical structure, pharmacodynamics and pharmacokinetics of hepatoprotective agents, as well as their practical application, shows that a holistic view on the pharmacology of hepatoprotective agents is yet to be developed. Thus, the relationship between antioxidant activity and the effectiveness of reducing hepatocyte cytolysis remains unclear. Another difficult question concerns indications for the application of hepatoprotectors, selection of a particular drug and treatment duration. **Objectives.** To investigate the effects of hepatoprotective agents with different mechanisms of action on the indicators of oxidative metabolism in the blood of patients with alcoholic hepatitis. **Methods.** Four groups of patients were involved in the study. The 1st group consisted of relatively healthy male patients ($n = 15$). The remaining groups (10 individuals in each) were represented by patients with moderate alcoholic hepatitis. Patients of the 2nd group received remaxol; patients of the 3rd group received ademethionine; patients of the 4th group received ursodeoxycholic acid. Prior to and following treatment, the indicators of cytolysis and oxidative stress in blood were determined. Statistical data processing was carried out using the StatPlus v 7 (AnalystSoft Inc.) software package. **Results.** According to the observed changes in the cytolytic syndrome marker enzymes, all three hepatoprotectors under study expressed comparable efficacy. After treatment according to any of the applied schemes, the ALT and AST activity in the blood plasma decreased by 56–68% and 75–81%, respectively, compared to their initial values. In comparison with the control group, the total antioxidant activity of the blood plasma decreased by 20–27%; the content of TBA-reactive products in the erythrocyte suspension increased by 61–87%. The remaxol, ademethionine or ursodeoxycholic acid therapy led to a partial normalization of the abovementioned parameters without significant differences between the experimental groups. The concentration of reduced glutathione in the erythrocyte suspension and the content of thiol groups in the blood plasma of patients were reduced in comparison with the control group by 16% and 26%, respectively. After therapy, these indicators also increased by 12–15%, although no predominant effect of either of the studied hepatoprotectors was revealed. **Conclusion.** The conducted comparative study indicated the absence of a specific antioxidant effect among the pharmacological mechanisms of action of remaxol, ademethionine and ursodeoxycholic acid. In this regard, further research should be carried out to investigate the effect of hepatoprotective drugs on pathobiochemical changes and to analyse a relationship between the antioxidant effect and the efficacy of reducing the level of hepatocyte cytolysis.

Keywords: alcoholic hepatitis, hepatoprotectors, ademethionine, ursodeoxycholic acid, succinic acid, metabolic therapy, oxidative stress, antioxidants

For citation: Bykov I.M., Ermakova G.A., Popov K.A., Tsymbalyuk I.Yu., Bykov M.I., Denisova Ya.E., Tutarisheva S.M. Comparative Evaluation of the Effect of Hepatoprotectors on Oxidative Homeostasis in the Blood of Patients with Alcoholic Hepatitis: A Randomized Experimental Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 88–97. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-88-97>

Funding: The research was supported by the Kuban Scientific Foundation under grant NO. MFI-20.1/117.

Conflict of interest: one of the authors — I. I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 23 of December 20, 2018.

Author contributions: I.M. Bykov, G.A. Ermakova, K.A. Popov, I.Y. Tsymbalyuk, M.I. Bykov, Y.E. Denisova, S.M. Tutarisheva — concept statement, contribution to the scientific layout; G.A. Ermakova, I.Y. Tsymbalyuk, Y.E. Denisova, S.M. Tutarisheva — data collection; I.M. Bykov, K.A. Popov, I.Y. Tsymbalyuk, Y.E. Denisova, S.M. Tutarisheva — analysis and interpretation of the results; I.M. Bykov,

K.A. Popov — literature review, statistical analysis; I.M. Bykov, G.A. Ermakova, K.A. Popov — drafting of the manuscript and its final version; I.Y. Tsybalyuk, M.I. Bykov, Y.E. Denisova, S.M. Tutarisheva — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Ilia M. Bykov; e-mail: ilya.bh@mail.ru; tel.: +7 (918) 212-55-30; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 15.06.2022/ **Received after revision:** 26.10.2022/ **Accepted:** 14.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Злоупотребление спиртосодержащей продукцией является проблемой мирового масштаба с тяжелыми последствиями для экономики, общества и здоровья населения. Так, ежегодно вследствие причин, связанных с чрезмерным употреблением алкоголя, происходит более 3,3 миллиона смертей (World Health Organization, 2018)¹. Средний уровень потребления алкоголя в мире в 2019 году составил 5,8 литра чистого спирта на душу населения, что значительно ниже показателя 2010 года [1]. Чрезмерное употребление алкоголя в течение десятилетий повреждает почти все органы и системы организма человека. Однако наиболее чувствительной к действию алкоголя является печень, которая также является основным местом метаболизма этанола, других эндогенных токсинов и ксенобиотиков. Печень поражается в первую очередь, и степень ее повреждения наиболее выражена в сравнении с другими органами и тканями [2]. Этиловый спирт в составе различных напитков метаболизируется в основном в паренхиматозных клетках печени — в гепатоцитах, которые составляют около 70 % массы печени. Эти клетки экспрессируют самые высокие уровни основных ферментов, окисляющих этанол: алкогольдегидрогеназы, которая локализована в цитозоле, и цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), который локализован в гладком эндоплазматическом ретикулуме [3].

Результаты современных клинических исследований гепатопротекторных препаратов, отвечающих требованиям доказательной медицины, в настоящее время не позволяют сделать выводы об их эффективности, безопасности и показаниях к применению. Анализ химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, а также взаимосвязи структуры и свойств, опыта экспериментальных разработок и практического использования в клинике также не позволяет сформировать целостную картину фармакологии этой группы лекарственных препаратов.

Еще более сложным вопросом является определение показаний к применению гепатопротекторов, выбор конкретного препарата, схемы и продолжительности лечения [4, 5]. На фармацевтическом рынке представлено большое количество гепатопротекторов с разным составом, тропностью к печени и механизмами действия. Широко в практической медицине используются лекарственные препараты, представляющие собой: источник активной формы метионина, участвующего в обезвреживании ксенобиотиков в печени; эссенциальные жирные кислоты; инфузионные метаболические препараты, содержащие

янтарную кислоту и витамины; желчные кислоты; антиоксиданты и другие соединения растительного происхождения [6–8]. Разрабатываются новые подходы к комбинированному использованию нескольких гепатопротекторов с разными механизмами действия [9, 10]. Часто эффекты лекарственных препаратов группы гепатопротекторных средств связывают с их антиоксидантным действием, хотя немногие из вышеперечисленных средств способны непосредственно связывать и нейтрализовать активные формы кислорода, азота, хлора и другие сильные прооксиданты [11]. В связи с этим интерес представляет анализ возможной связи между антиоксидантной активностью, прямой или косвенной, и эффективностью снижения уровня цитолиза гепатоцитов при использовании разных гепатопротекторов.

Цель исследования — определение особенностей влияния гепатопротекторных средств с разным механизмом действия на показатели окислительного метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну рандомизированного экспериментального клинического исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения в исследование для группы контроля: возраст 18–45 лет; мужской пол, отсутствие соматических патологий, состояние психического здоровья на момент обследования, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии включения в исследование для основных групп: возраст 18–45 лет; мужской пол; верифицированный диагноз: «алкогольная болезнь печени», клиническая форма «алкогольный гепатит» средней степени тяжести, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения

Возраст старше 45 или моложе 18 лет; женский пол; наличие онкологических заболеваний; наличие острых или хронических болезней в фазе обострения, не относящихся к исследуемым нозологическим формам (например, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, ВИЧ-инфекция и прочее); неврологические и психические расстройства; неконтролируемый прием лекарственных препаратов, прием биологически активных добавок, лекарственных трав, от-

¹ WHO global information system on alcohol and health (GISAH) [online database]. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

ягощенный аллергологический анамнез, отказ от включения в исследование.

Условия проведения исследования

Больные находились на стационарном лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ НД). Относительно здоровые испытуемые лица контрольной группы наблюдались на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) в рамках ежегодных профилактических медосмотров. Лабораторные исследования проведены на базе клиническо-диагностической лаборатории ГБУЗ НД и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования: с января по август 2022 года.

Рандомизация

Для проведения исследования была сформирована контрольная группа ($n = 15$) и три опытные ($n = 30$), представленные больными алкогольным гепатитом. Распределение испытуемых лиц по группам было основано на методе простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел.

Медицинские вмешательства

Больные с диагнозом «алкогольный гепатит» были разделены на три группы в зависимости от типа гепатопротектора, используемого в составе комплексной терапии. Кроме используемых гепатопротекторных средств больные опытных групп получали всю необходимую помощь, предусмотренную стандартами оказания медицинской помощи больным с синдромом алкогольной зависимости, алкогольной болезнью печени в исследуемой клинической форме «алкогольный гепатит» средней степени тяжести. Больные 2-й группы ($n = 10$) получали ремаксол (400 мл в/в ежедневно, «Ремаксол», ООО «НТФФ Полисан», Россия), больные 3-й группы ($n = 10$) получали адеметионин (S-аденозилметионин, SAM, 400 мг в/в ежедневно в составе лекарственного препарата «Гепцифол», АО «Фармсинтез», Россия), больные 4-й группы ($n = 10$) получали урсодезоксихолевую кислоту (10 мг/кг/сутки внутрь в составе препарата «Протехолин», ЗАО «ОХФК», Россия). Больные находились на стационарном лечении в ГБУЗ НД в течение 15–18 суток. На момент поступления больных в стационар и перед выпиской осуществляли забор крови для лабораторных исследований прооксидантно-антиоксидантного статуса.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основным исходом сравнительного анализа влияния гепатопротекторных средств (ремаксол, SAM, УДХК) на течение хронического алкогольного гепатита считали

выявление статистически значимого снижения уровня маркеров цитолиза гепатоцитов, увеличения антиоксидантной активности или содержания метаболитов антиоксидантной системы, а также снижение концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул.

Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрено.

Методы регистрации исходов

Для оценки эффективности гепатопротекторного действия лекарственных препаратов определяли активность ферментов-маркеров цитолитического синдрома — аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Для определения данных показателей использовали наборы реагентов Randox (Великобритания) и биохимический автоматический многоканальный анализатор Super Z (Китай).

Для определения прооксидантно-антиоксидантного статуса определяли общую антиоксидантную активность (ОАОА) и способность радикальной сорбции плазмы крови, содержание восстановленной формы глутатиона в отмытой эритроцитарной массе, общее содержание сульфгидрильных (тиоловых, SH-) групп белков плазмы крови, содержание ТБК-реактивных продуктов (малонового диальдегида) в эритроцитарной взвеси. Определение ОАОА выполняли железовосстанавливающим способом, предполагающим преинкубацию биожидкости с раствором ионов трехвалентного железа с последующим внесением раствора 2,2'-дипиридила, образующего окрашенный комплекс с ионами восстановленного железа Fe^{+2} . Для определения способности радикальной сорбции использовали зеленый катионный радикал ABTS. Определение концентрации глутатиона или содержания тиоловых групп было основано на их способности реагировать с реактивом Элмана с высвобождением окрашенного тионитрофенильного аниона. Определение продуктов окислительных модификаций карбонильной химической природы было основано на способности их реагировать с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного кирпично-красного аддукта [12].

Для выполнения лабораторных исследований использовали реактивы: восстановленный глутатион, окисленный глутатион, сульфосалициловая кислота (Sigma, USA), трис(оксиметил)аминометан, раствор пероксида водорода 30%, раствор трет-бутилгидропероксида 70%, NaN_3 («Вектон», Россия), трихлоруксусная кислота, гидроортофосфат калия, соляная кислота, хлористый натрий, гидроксид натрия («Реактив», Россия), реактив Элмана, никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный (AppliChem, США).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc.). Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро — Уилка, описатель-

ная статистика была основана на представлении данных в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 и Q_3). Сравнение показателей групп выполняли с помощью непараметрических критериев Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни. Для сравнения показателей внутри группы до и после курса лечения использовали критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование групп исследования

Для проведения исследования была сформирована контрольная группа ($n = 15$) и 3 опытных ($n = 30$) (рис. 1). 1-ю группу составили относительно здоровые добровольцы мужского пола. Остальные группы были представлены больными с диагнозом «алкогольная болезнь печени», установленной в соответствии с диагностическими критериями Клинических рекомендаций (2019), клиническая форма «Алкогольный гепатит» средней степени тяжести [13, 14].

Характеристика групп исследования

Испытуемые лица, включенные в контрольную и опытные группы, были сопоставимы по полу (все мужчины) и возрасту. Возраст мужчин 1-й группы составлял 32

(28/35) года, 2-й группы — 35 (30/38) лет, 3-й группы — 35 (31/38) лет, 4-й группы — 34 (28/38) года. Исходные значения анализируемых лабораторных показателей больных опытных групп были сопоставимы, что наглядно представлено в таблицах 1–3 и подчеркивает однородность сформированных групп.

Основные результаты исследования

В результате проведенных исследований было установлено, что все 3 используемых гепатопротектора обладают сопоставимой эффективностью по данным изменений ферментов — маркеров цитолитического синдрома. Так, на этапе поступления больных в стационар активность АЛТ в плазме крови была увеличена в 7,8–9,0 раза относительно контрольных цифр, активность АСТ в тех же условиях превышала соответствующие значения показателя 1-й группы в 7,9–8,9 раза (табл. 1). При этом после лечения по любой из предложенных схем отмечалось статистически значимое снижение активности АЛТ или АСТ. Так, на фоне комплексной терапии с ремаксолом активность данных ферментов снижалась на 56 и 75 % соответственно. После лечения с использованием адеметионина активность изученных ферментов была на 60 и 81 % ниже

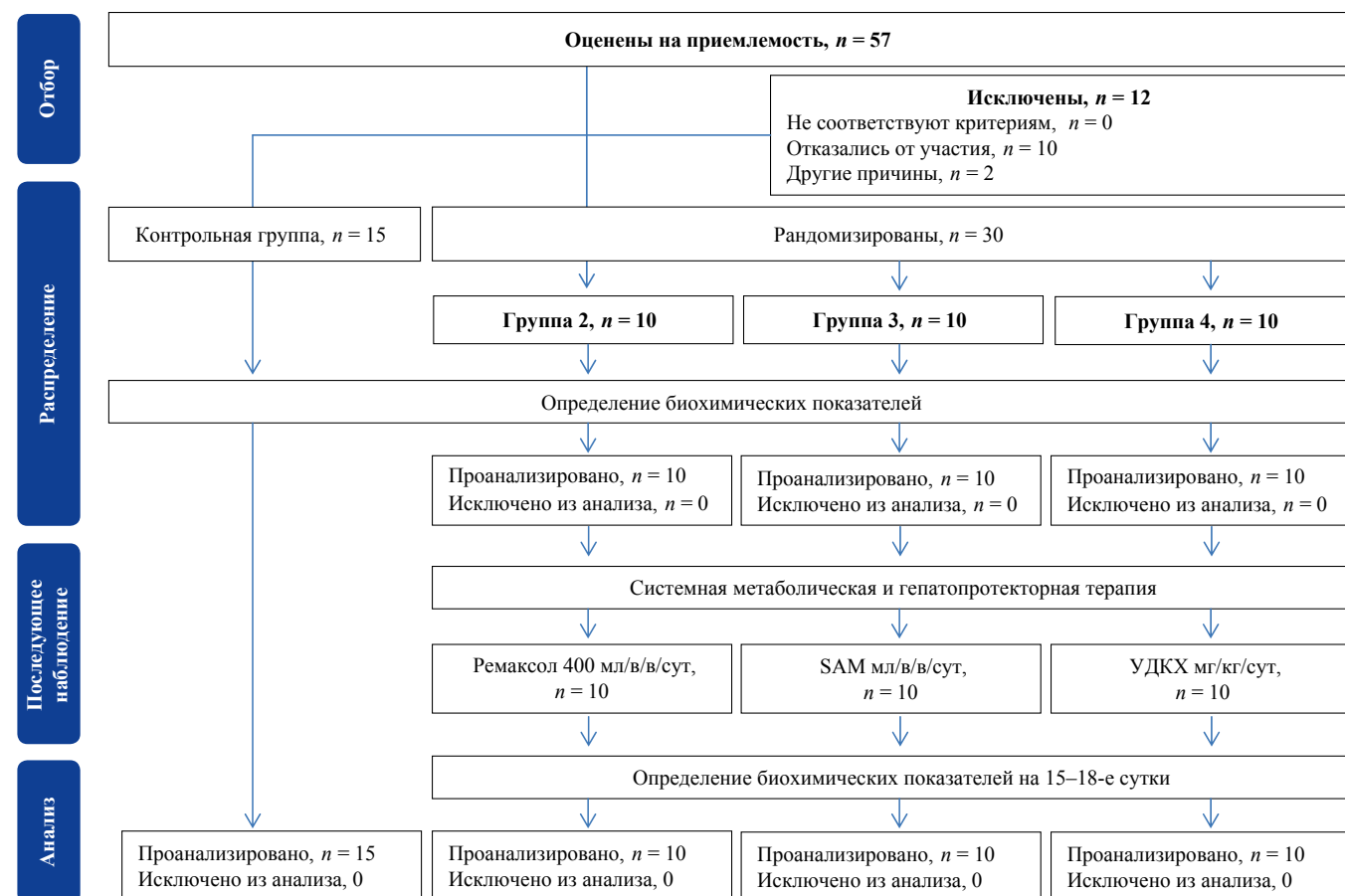


Рис. Блок-схема проведенного исследования.

Примечание: Блок-схема согласно рекомендациям CONSORT заполнена авторами; SAM — S-аденозилметионин; УДКХ — урсодезоксихолевая кислота; в/в — внутривенно; сут — сутки.

Fig. Block diagram of the conducted study.

Note: Block diagram according to CONSORT recommendations completed by the authors; SAM — S-adenosylmethionine; УДКХ — ursodeoxycholic acid; в/в — intravenous; сут — days.

исходных значений соответствующих показателей. Введение урсодезоксихолевой кислоты в качестве гепатопротектора способствовало снижению активности АЛТ на 68 % и АСТ — на 79 %.

Таким образом, все три используемых лекарственных препарата показали высокую эффективность, но тем не менее уровень выраженности цитолитического синдрома оставался существенно выше контроля. Так, после курса лечения активность АЛТ оставалась в 2,9–3,5 раза выше значения показателя испытуемых лиц 1-й группы, а активность АСТ — в 1,6–2,0 раза (табл. 1). Это может быть обусловлено как недостаточной длительностью терапии и наблюдения за больными, так и недостаточно высокой эффективностью препаратов. В настоящее время остается актуальным не только обоснование использования существующих, но и поиск новых гепатопротекторов, а также схем комбинированного их использования.

Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови показало отсутствие какого-то особенного действия одного из изученных гепатопротекторных средств. Каждый из используемых в исследовании лекарственных препаратов способствовал статистически значимому увеличению антиоксидантной активности и снижению содержания продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул в крови (табл. 2). На этапе поступления в стационар в крови больных были определены классические лабораторные признаки окислительного стресса. Железовосстанавливающая способность плазмы крови была снижена относительно контроля на 20–25 %, способность радикальной сорбции ABTS —

на 20–27 %. В то же время содержание ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси было увеличено на 61–87 %. На фоне терапии с использованием ремакса, адеметионина или урсодезоксихолевой кислоты отмечалось увеличение общей антиоксидантной активности, определенной путем оценки степени нейтрализации радикала ABTS, до уровня значения, характерного для испытуемых лиц 1-й группы. Однако рост другого показателя — железовосстанавливающей способности плазмы крови — был существенно ограничен в процессе терапии и в большей степени наблюдался у больных 4-й группы — на 11 % относительно исходного значения показателя. Также следует отметить, что данный параметр, как и уровень ТБК-реактивных продуктов, хоть и стремился к нормализации после лечения, но оставался выше уровня контрольных цифр.

Дополнительное исследование некоторых показателей состояния гомеостаза тиолсодержащих соединений подтвердило предположение об отсутствии специфического антиоксидантного действия одного из используемых препаратов. На фоне острой фазы алкогольного гепатита уровень концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси и содержания сульфгидрильных групп в плазме крови больных был снижен относительно контрольной группы на 16 и 26 % соответственно (табл. 3). После терапии оба изученных показателя стремились к увеличению, но не достигали контрольного уровня. Наиболее заметный рост концентрации глутатиона был определен в крови больных 3-й группы — на 12 %, а тиоловых групп — на 15 % в крови больных 4-й группы относительно исходного значения.

Таблица 1. Изменения показателей цитолиза гепатоцитов в крови больных алкогольным гепатитом на фоне терапии с использованием гепатопротекторов (Ме (Q1/Q3))

Table 1. Changes in the parameters of hepatocyte cytolysis in the blood of patients with alcoholic hepatitis during hepatoprotective therapy (Me (Q1/Q3))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	Этап наблюдения	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л
1 (контрольная группа, n = 15)		22,3 (17,3/25,2)	24,5 (18,0/28,7)
2 (ремаксол) n = 10	до лечения	172,4* (158,3/185,1)	193,3* (174,5/202,0)
	после лечения	76,0*^ (65,0/84,9)	48,8*^ (43,2/56,0)
3 (SAM) n = 10	до лечения	178,2* (160,8/188,2)	213,7* (182,1/228,5)
	после лечения	71,0*^ (61,3/77,4)	40,2*^ (35,7/45,1)
4 (УДХК) n = 10	до лечения	197,6* (176,8/208,5)	217,1* (187,4/228,5)
	после лечения	63,5*^ (58,6/72,5)	46,6*^ (38,7/50,2)

Примечание: таблица составлена авторами; * — статистически значимые отличия от показателя 1-й группы; ^ — статистически значимые отличия между показателями больных одной группы до и после лечения; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; SAM — S-аденозилметионин; УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Note: The table was compiled by the authors; * — statistically significant differences in comparison with the indicator of the 1st group; ^ — statistically significant differences between the parameters of patients of the same group before and after treatment; АСТ — aspartate aminotransferase; АЛТ — alanine aminotransferase; SAM — S-adenosylmethionine; УДХК — ursodeoxycholic acid.

Таблица 2. Изменения показателей окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом на фоне терапии с использованием гепатопротекторов (Ме (Q1/Q3))

Table 2. Changes in the parameters of oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis during hepatoprotective therapy (Ме (Q1;Q3))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы			
	Этап наблюдения	ОАОА (FRAP), мМ витамина С	ОАОА (ABTS), мМ витамина С	ТБК-реактивные продукты, усл. ед.
1 (контрольная группа, $n = 15$)		0,55 (0,52/0,60)	0,60 (0,55/0,64)	0,38 (0,33/0,42)
2 (ремаксол) $n = 10$	до лечения	0,41* (0,34/0,45)	0,46* (0,42/0,49)	0,61* (0,56/0,68)
	после лечения	0,43* (0,35/0,46)	0,61^ (0,55/0,64)	0,45*^ (0,42/0,53)
3 (SAM) $n = 10$	до лечения	0,41* (0,35/0,45)	0,48* (0,43/0,51)	0,71* (0,63/0,80)
	после лечения	0,46* (0,37/0,49)	0,58^ (0,54/0,63)	0,56*^ (0,50/0,64)
4 (УДХК) $n = 10$	до лечения	0,44* (0,38/0,47)	0,44* (0,40/0,48)	0,65* (0,58/0,74)
	после лечения	0,51* (0,40/0,53)	0,55^ (0,52/0,60)	0,48*^ (0,45/0,55)

Примечание: таблица составлена авторами; статистически значимые отличия от показателя 1-й группы; ^ — статистически значимые отличия между показателями больных одной группы до и после лечения; ОАОА — общая антиоксидантная активность; FRAP — железоредукционная способность; ABTS — способность радикальной сорбции; ТБК-реактивные продукты — малонового диальдегид; SAM — S-аденозилмететин; УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Note: The table was compiled by the authors; * — statistically significant differences in comparison with the indicator of the 1st group; ^ — statistically significant differences between the parameters of patients of the same group before and after treatment; ОАОА — total antioxidant activity; FRAP — iron reducing capacity; ABTS — radical sorption capacity; ТБК-reactive products — malondialdehyde; SAM — S-adenosylmethionine; УДХК — ursodeoxycholic acid.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Сравнительный анализ влияния лекарственных средств (ремаксол, SAM, УДХК) на показатели цитолиза гепатоцитов и маркеры окислительного стресса в крови больных алкогольным гепатитом показал отсутствие специфического антиоксидантного действия какого-либо из используемых средств. Терапия с использованием одного из гепатопротекторов характеризовалась сравнительно небольшим ростом антиоксидантной активности и снижением содержания ТБК-реактивных продуктов. После лечения сохранялся дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение более крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с большим объемом выборки, большей продолжительностью. Метаболическая коррекция хронических повреждений печени обычно требует более длитель-

ного времени, что подтверждается данными настоящего исследования о сохранении увеличенных значений активности аминотрансфераз в плазме крови после стандартного 15–18-дневного курса терапии. Другим направлением развития исследования может быть параллельное формирование дополнительной группы больных, которые будут получать гепатопротектор, обладающий прямой антиоксидантной активностью.

Обсуждение основного результата исследования

Исследуемые в работе гепатопротекторы имеют разные механизмы действия, тем не менее часто среди их эффектов выделяют антиоксидантное действие [15, 16]. Также изменения окислительного метаболизма могут служить показателем активности патологического процесса ввиду тесной связи воспаления и окислительного стресса и неспецифическим характером их развития, сопровождающего течение многих заболеваний [17, 18]. В частности, ремаксол относят к группе антиоксидантов и антигипоксантов, хотя такие эффекты реализуются косвенными механизмами, связанными с нормализацией энергетического обмена, особенно в условиях ишемии за счет янтарной кислоты, никотинамида и инозина [19–21]. Определение интегральной характеристики состояния окислительного гомеостаза — антиоксидантной активности плазмы крови показало отсутствие какого-то особенного действия одного из изученных гепатопротекторных средств. Каждый из используемых в исследовании лекарственных

Таблица 3. Изменения показателей тиолового метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом на фоне терапии с использованием гепатопротекторов (Me (Q1/Q3))

Table 3. Changes in the parameters of thiol metabolism in the blood of patients with alcoholic hepatitis during hepatoprotective therapy (Me (Q1/Q3))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	Этап наблюдения	Глутатион, мкмоль/л	SH-группы, 100*е.о.п./г белка
1 (контрольная группа, n = 15)		2,56 (2,43/2,70)	0,57 (0,54/0,61)
2 (ремаксол) n = 10	до лечения	2,16 (1,97/2,28)*	0,43 (0,41/0,45)*
	после лечения	2,27 (2,18/2,38)*^	0,48 (0,45/0,51)*^
3 (SAM) n = 10	до лечения	2,12 (1,95/2,20)*	0,44 (0,41/0,46)*
	после лечения	2,38 (2,21/2,47)*^	0,47 (0,44/0,50)*
4 (УДХК) n = 10	до лечения	2,14 (1,95/2,23)*	0,39 (0,37/0,43)*
	после лечения	2,33 (2,24/2,48)*^	0,45 (0,42/0,47)*^

Примечание: статистически значимые отличия от показателя 1-й группы; ^ — статистически значимые отличия между показателями больных одной группы до и после лечения; SAM — S-аденозилметионин; УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Note: * — statistically significant differences in comparison with the indicator of the 1st group; ^ — statistically significant differences between the parameters of patients of the same group before and after treatment; SAM — S-adenosylmethionine; УДХК — ursodeoxycholic acid.

препаратов способствовал статистически значимому увеличению антиоксидантной активности и снижению содержания продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул в крови.

С учетом очевидно разного механизма гепатопротективного действия изученных средств [22–24], но отсутствия существенных различий в изменениях маркеров окислительного стресса можно предположить отсутствие также какого-то явного антиоксидантного действия одного из лекарственных препаратов, в том числе ремаксол. Таким образом, особый интерес представляет сравнительное исследование влияния на метаболические показатели нескольких лекарственных препаратов с разными механизмами действия. Если в отдельной работе, посвященной анализу влияния одного из препаратов, можно было бы сделать вывод о нормализации окислительного метаболизма на фоне терапии, а цитопротективное действие связать в том числе с антиоксидантными эффектами, то сравнительный анализ показал, что такой эффект скорее сопутствующий и связан с разрешением патологического процесса в целом.

При этом однозначно отрицать какое-то небольшое косвенное антиоксидантное действие всех трех изученных гепатопротективных средств также нельзя. Так, в работе [25] обсуждаются возможные механизмы, с помощью которых S-аденозил-L-метионин снижает экспрессию вируса гепатита С. В экспериментальных условиях исследовательским коллективом получены данные, свидетельствующие о наличии аддитивного эффекта между модуляцией систем антиоксидантных ферментов, соотношением восстановленной и окисленной формы глутатиона и переключением изоформ фермента метионин-аденозилтрансферазы (MAT2A и MAT1A). S-аденозил-L-метионин является основным предшественником эндогенного синтеза глутатиона, поставляя для него цистеин. Глутатион, в свою очередь, является ключевым регулятором клеточного редокс-гомеостаза. Поэтому многие исследователи

среди возможных механизмов гепатопротекторного действия адеметионина называют косвенные антиоксидантные эффекты.

Широко обсуждаются антиоксидантные эффекты метаболического препарата «ремаксол», представляющего собой многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, обладающий также антигипоксантами и мембраностабилизирующими свойствами. Данный препарат можно также отнести к митохондриальным цитопротекторам, эффект которых обеспечивается янтарной кислотой, поддерживающей высокий уровень активности сукцинатакислого звена окисления, ключевого в гипоксических условиях, а также оказывающей не прямое антиоксидантное действие, проявляющееся, в частности, сохранением пула восстановленного глутатиона [26]. Косвенное антиоксидантное действие можно описать и для урсодезоксихолевой кислоты, однако у ремаксол это один из основных эффектов. Тем не менее результаты нашей работы свидетельствуют больше в пользу того, что нормализация окислительного гомеостаза может быть не причиной гепатопротекторного эффекта, а его следствием.

Таким образом, видимые эффекты увеличения общей антиоксидантной активности плазмы крови, концентрации глутатиона и тиоловых групп, снижения уровня продуктов окислительных модификаций биомолекул могут оказаться результатом восстановления метаболической активности гепатоцитов, дезинтоксикации, стихания патологического процесса. Тем не менее общий вопрос о связи гепатопротекторного действия и антиоксидантной активности остается неразрешенным. Имеются экспериментальные данные, показывающие возможность снижения выраженности повреждения печеночной паренхимы при использовании таких антиоксидантов, как кверцетин, липоевая кислота, куркумин и другие [15, 17]. Интерес также представляет возможность усиления эффективности гепатопротекторов за счет комбинаций, в том числе с вышеперечисленными и другими перспективными антиоксидантами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате сравнительного исследования были получены данные, указывающие на сопоставимую эффективность трех гепатопротекторов — ремаксол, адеметионин и урсодезоксихолевая кислота — в условиях обострения алкогольного гепатита средней тяжести. При этом терапия с использованием любого из вышеперечисленных средств сопровождалась частичной нормализацией показателей окислительного гомеостаза. Это можно

рассматривать как доказательство отсутствия какого-то специфического антиоксидантного действия среди фармакологических механизмов действия одного из используемых лекарственных препаратов. В этой связи интерес представляет дальнейшая оценка влияния гепатопротекторных препаратов на патофизиохимические изменения и анализ возможной связи между антиоксидантным действием и эффективностью снижения уровня цитолиза гепатоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ilhan M.N., Yapar D. Alcohol consumption and alcohol policy. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50(5): 1197–1202. DOI: 10.3906/sag-2002-237
2. Kourkoumpetis T., Sood G. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clin. Liver. Dis.* 2019; 23(1): 71–80. DOI: 10.1016/j.cld.2018.09.006
3. Kong L.Z., Chandimali N., Han Y.H., Lee D.H., Kim J.S., Kim S.U., Kim T.D., Jeong D.K., Sun H.N., Lee D.S., Kwon T. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11): 2712. DOI: 10.3390/ijms20112712
4. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113(2): 175–194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
5. Thakral N., Deutsch-Link S., Singal A.K. Therapeutic Pipeline in Alcohol-Associated Liver Disease. *Semin. Liver. Dis.* 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1759614
6. Долгарева С.А., Сорокин А.В., Конопля Н.А., Бушмина О.Н., Быстрова Н.А., Овод А.И. Использование иммуномодуляторов, антиоксидантов и гепатопротекторов для коррекции нарушений в печени, эритроцитах и иммунной системе при хронической интоксикации этанолом. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(4): 360–367. [Dolgareva S.A., Sorokin A.V., Konoplya N.A., Bushmina O.N., Bystrova N.A., Ovod A.I. The use of immunomodulators, antioxidants and hepatoprotectors for the correction of the liver, erythrocytes and the immune system disorders in chronic ethanol intoxication. *Biomed. Khim.* 2018; 64(4): 360–367 (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20186404360
7. Daoudi N.E., Bnouham M. Hepatoprotective Essential Oils: A Review. *J. Pharmacopuncture.* 2020; 23(3): 124–141. DOI: 10.3831/KPI.2020.23.3.124
8. Babinets L.S., Halabitska I.M., Borovyk I.O., Redkva O.V. Effectiveness of hepatoprotector in the complex correction of clinical manifestations of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus comorbidity. *Wiad. Lek.* 2022; 75(4 pt 2): 970–973. DOI: 10.36740/WLek202204209
9. Оковитый С.В. Комбинированное применение гепатопротекторов. *Лечащий Врач.* 2020; 8: 38–43. [Okovity S.V. Combined use of hepatoprotective agents. *Lechaschi Vrach.* 2020; 8: 38–43 (In Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2020.65.19.005
10. Shasthry S.M., Sarin S.K. New treatment options for alcoholic hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(15): 3892–3906. DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3892
11. de la Riva G.A., López Mendoza F.J., Agüero-Chapin G. Known Hepatoprotectors Act as Antioxidants and Immune Stimulators in Stressed Mice: Perspectives in Animal Health Care. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24(40): 4825–4837. DOI: 10.2174/1381612825666190116151628
12. Moreira P.I., Sayre L.M., Zhu X., Nunomura A., Smith M.A., Perry G. Detection and localization of markers of oxidative stress by in situ methods: application in the study of Alzheimer disease. *Methods. Mol. Biol.* 2010; 610: 419–434. DOI: 10.1007/978-1-60327-029-8_25
13. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Еремина Е.Ю., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 4–28. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu., Trukhan D.I., Hlynova O.V., Tsyganova Yu.V. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 174(2): 4–28 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
14. Bataller R., Arab J.P., Shah V.H. Alcohol-Associated Hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387(26): 2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMra2207599
15. Быков И.М., Бербериди Х.П., Попов К.А., Ермакова Г.А., Цымбалюк И.Ю., Есауленко Е.Е., Денисова Я.Е., Азимов Э.А. Сравнение эффективности различных серосодержащих гепатопротекторов в коррекции хронической алкогольной интоксикации в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14(3): 523–527. [Bykov I.M., Berberidi H.P., Popov K.A., Ermakova G.A., Tsybalyuk I.Yu., Esaulenko E.E., Denisova Ya.E., Azimov E.A. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization. *Medical News of North Caucasus.* 2019; 14(3): 523–527]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14129
16. Kapelle I.B.D., Manalu W., Souhoka F.A. Effect of curcumin analogue synthetic product from cullilawan oil for the liver damage treatment in male mice (*Mus musculus* L.). *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 2020; 30(6): 1/jbcpp.2019.30.issue-6/jbcpp-2019-0241/jbcpp-2019-0241.xml. DOI: 10.1515/jbcpp-2019-0241
17. Miltonprabu S., Tomczyk M., Skalicka-Woźniak K., Rastrelli L., Daglia M., Nabavi S.F., Alavian S.M., Nabavi S.M. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine. *Food. Chem. Toxicol.* 2017; 108(Pt B): 365–374. DOI: 10.1016/j.fct.2016.08.034
18. Попов К.А., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Быков М.И., Сидоренко А.Н., Сторожук П.Г., Овсянников В.Г., Павлюченко И.И. Изменение состояния тиолового звена антиоксидантной системы в ишемический и ранний реперфузионный периоды при васкулярной эксклюзии печени крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018; 13(3): 525–529. [Popov K.A., Bykov I.M., Tsybalyuk I.Yu., Bykov M.I., Sidorenko A.N., Storozhuk P.G., Ovsyannikov V.G., Pavlyuchenko I.I. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver. *Medical News of North Caucasus.* 2018; 13(3): 525–529 (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13096
19. Гофман А.Г., Понизовский П.А. Применение метаболического гепатотропного инфузионного препарата ремаксол при лечении больных алкогольной зависимостью. *Психиатрия.* 2018; 3(79): 95–99. [Gofman A.G., Ponizovskiy P.A. The use of metabolic hepatoprotective infusion drug remaxol in the treatment of patients with alcohol dependence (literature review). *Psikhiatriya.* 2018; 3(79): 95–99 (In Russ.)]. DOI: 10.30629/2613-6667-2013-79-95-99
20. Куркина И.А., Маевская М.В., Тихонов И.Н., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(3): 81–87. [Kurkina I.A., Mayevskaya M.V., Tikhonov I.N., Zozulya V.N., Leschenko V.I. Infusion therapy for chronic liver diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(3): 81–87 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-81-87
21. Попова Т.С., Тропская Н.С., Шестопалов А.Е., Кислякова Е.А., Кислицына О.С., Ботин А.С., Петрова М.В., Гурман Ю.В. Сукцинатсодержащие гепатопротекторы в эффективном метаболическом лечении заболеваний и поражений печени различного генеза. *Вопросы диетологии.* 2020; 10(4): 58–65. [Popova T.S., Tropetskaya N.S., Shestopalov A.E., Kislyakova E.A., Kislytsyna O.S., Botin A.S., Petrova M.V., Gurman Yu.V. Succinatecontaining hepatoprotective drugs in the effective metabolic treatment of liver diseases of various origin. *Vopr. Dietol. (Nutrition).* 2020; 10(4): 58–65 (In Russ.)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-4-58-65
22. Загоскин, П.П., Ерлыкина Е.И. Желчные кислоты — новый тип стероидных гормонов, регулирующих неспецифические энергозатраты организма (обзор). *Современные технологии в медицине.*

- 2020; 12(5): 114–128. [Zagoskin P.P., Erlykina E.I. Bile acids as a new type of steroid hormones regulating nonspecific energy expenditure of the body (review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2020; 12(5): 114–128 (In Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2020.12.5.13
23. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Буланова М.И., Шапошникова О.Ф. Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени. *Медицинский Совет*. 2019; (14): 52–57. [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Bulanova M.I., Shaposhnikova O.F. Evaluation of the effectiveness of the drug Samelix in patients with cholestasis in chronic alcoholic liver disease. *Medical Council*. 2019; (14): 52–57 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-14-52-57
24. Mora S.I., García-Román J., Gómez-Nañez I., García-Román R. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 30(8): 893–900. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001141
25. Lozano-Sepulveda S.A., Bautista-Osorio E., Merino-Mascorro J.A., Varela-Rey M., Muñoz-Espinosa L.E., Cordero-Perez P., Martinez-Chantar M.L., Rivas-Estilla AM. S-adenosyl-L-methionine modifies antioxidant-enzymes, glutathione-biosynthesis and methionine adenosyltransferases-1/2 in hepatitis C virus-expressing cells. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22(14): 3746–3757. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3746
26. Джимак С.С., Басов А.А., Волченко Н.Н., Самков А.А., Федулова Л.В., Барышев М.Г. Изменение функциональной активности митохондрий, выделенных из клеток печени крыс, прошедших адаптацию к сверхнизким концентрациям дейтерия. *Доклады Академии наук*. 2017; 476(5): 584–587. DOI: 10.7868/S0869565217290230 [Dzhimak S.S., Basov A.A., Volchenko N.N., Samkov A.A., Fedulova L.V., Baryshev M.G. Changes in the functional activity of mitochondria isolated from the liver of rat that passed the preadaptation to ultra-low deuterium concentration. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2017 Sep; 476(1): 323–325 (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1607672917050088

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Илья М. Быков — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University;

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

e-mail: ilya.bh@mail.ru

Ермакова Галина Алексеевна — кандидат медицинских наук, соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Galina A. Ermakova — Cand. Sci. (Med.), PhD candidate, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

e-mail: narko12@mail.ru

Попов Константин Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Konstantin A. Popov — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

e-mail: naftalin444@mail.ru

Цымбалюк Игорь Юрьевич — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Igor Yu. Tsymbalyuk — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

e-mail: igor_ts@inbox.ru

Быков Михаил Ильич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Michail I. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2000-3407>

e-mail: bikov_mi@mail.ru

Денисова Яна Евгеньевна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yana E. Denisova — Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

e-mail: iana.denisova.1994@mail.ru

Тутаришева Саида Муратовна — аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Saida M. Tutarisheva — PhD researcher, Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0366-2301>

e-mail: saya-saya-1993@mail.ru

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-98-108>



© М.В. Осиков, Н.В. Кайгородцева, М.С. Бойко, Л.В. Астахова, 2023

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИБРЮШИННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.В. Осиков^{1,2}, Н.В. Кайгородцева^{1,2}, М.С. Бойко¹, Л.В. Астахова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454048, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», ул. Воровского, д. 70, г. Челябинск, 454048, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Многопрофильный центр лазерной медицины», пр-кт Победы, д. 287, г. Челябинск, 454136, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона и язвенный колит — хронические заболевания пищеварительного тракта, поражающие молодое трудоспособное население. Альтернативой применения базисной терапии (5-аминосалициловая кислота) при воспалительных заболеваниях кишечника является применение озона, который обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими, антибактериальными свойствами, в терапевтических концентрациях он лишен побочных эффектов. **Цель исследования:** провести клиничко-морфологический анализ эффективности применения озона при экспериментальном колите. **Методы.** Исследование выполнено на 73 самцах крыс массой 200–250 г линии Wistar. Методом простой рандомизации животных делили на четыре группы. Исследования проводили на вторые, четвертые и шестые сутки. Оксазолон-индуцированный колит моделировали в два этапа с помощью 3% спиртового раствора оксазолон. Озонокислородную смесь получали на установке «YOTA-60–01» («Медозон», Россия). Ректальные суппозитории с 5-аминосалициловой кислотой готовили на основе ректальных суппозиториях «Салофальк». Клинический статус оценивали ежедневно в соответствии со шкалой индекса активности болезни (disease activity index, DAI). Морфологическую оценку фрагментов тканей очага повреждения толстой кишки проводили на микроскопе PrimoStar (CarlZeiss, Германия). Повреждение тканей толстой кишки оценивали с помощью индекса повреждения тканей (tissue damage index, TDI). Статистическую обработку результатов проводили с использованием SPSS Statistics 19 (IBM, США). **Результаты.** Клиничко-морфологическая картина поражения толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите на вторые, четвертые и шестые сутки соответствует изменениям при воспалительных заболеваниях кишечника у человека. Ежедневные внутрибрюшинные инсуффляции озона в дозе 0,05 мг/кг при оксазолон-индуцированном колите приводят к частичному восстановлению индекса DAI, снижению в очаге повреждения количества нейтрофилов, эозинофилов, гистиоцитов, фибробластов, уменьшению диаметра язвенного дефекта и индекса TDI. Эффекты при оксазолон-индуцированном колите внутрибрюшинных инсуффляций озона по сравнению с эффектами применения каждые 12 ч ректальных суппозиториях с 50 мг 5-аминосалициловой кислоты менее выражены в отношении индекса DAI на четвертые сутки; в отношении количества эозинофилов, плазматических, гистиоцитов — на вторые, четвертые и шестые; в отношении лимфоцитов — на шестые сутки. **Заключение.** Клиничко-морфологическая картина поражения толстой кишки при озон-индуцированном колите соответствует изменениям при воспалительных заболеваниях кишечника у человека. Положительный эффект озона при озон-индуцированном колите обусловлен его противовоспалительными свойствами за счет активации Nrf2, антиоксидантными свойствами за счет ингибирования Keap1.

Ключевые слова: экспериментальный колит, озон, индекс активности болезни, морфология, 5-аминосалициловая кислота

Для цитирования: Осиков М. В., Кайгородцева Н. В., Бойко М. С., Астахова Л. В. Клиничко-морфологический анализ эффективности внутрибрюшинного применения озона при экспериментальном колите: доклиничко-рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (1): 98–108. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-98-108>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, Россия), протокол № 3 от 22.05.2020 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Вклад авторов: Осиков М. В., Кайгородцева Н. В., Бойко М. С., Астахова Л. В. — разработка концепции и дизайна исследования; Осиков М. В. — ресурсное обеспечение исследования; Осиков М. В., Кайгородцева Н. В., Бойко М. С. — сбор данных; Осиков М. В., Кайгородцева Н. В., Бойко М. С., Астахова Л. В. — анализ и интерпретация результатов; Осиков М. В., Бойко М. С. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Осиков М. В., Кайгородцева Н. В., Бойко М. С. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Астахова Л. В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Осиков Михаил Владимирович, e-mail: prof.osikov@yandex.ru; тел.: +7 (919) 122-37-99; ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454045, Россия

Получена: 10.06.2022 / **Получена после доработки:** 31.10.2022/ **Принята к публикации:** 16.12.2022

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF EFFICACY OF INTRAPERITONEAL OZONE APPLICATION IN EXPERIMENTAL COLITIS: PRECLINICAL RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

Michail V. Osikov^{1,2}, Natal'ya V. Kaygorodtceva^{1,2}, Margarita S. Boyko¹, Lyudmila V. Astachova³

¹ South Ural State Medical University, Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454048, Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Vorovskogo str., 70, Chelyabinsk, 454048, Russia

³ Multidisciplinary Center for Laser Medicine, Prospekt Pobedy, 287, Chelyabinsk, 454136, Russia

ABSTRACT

Background. Inflammatory bowel diseases — Crohn's disease and ulcerative colitis — are chronic gastrointestinal diseases affecting young people of working age. An alternative to basic therapy (5-aminosalicylic acid) for inflammatory bowel disease is the use of ozone, which has anti-inflammatory, immunomodulatory, antibacterial properties and no side effects in therapeutic concentrations. **Objective.** To perform clinical and morphological analysis of efficacy of intraperitoneal ozone application in experimental colitis. **Methods.** The study was conducted on 73 male Wistar rats weighing 200-250 g. The animals were divided into four groups by simple randomization. Check studies were performed on the second, fourth and sixth days. Oxazolone-induced colitis was simulated in two stages using a 3%-alcohol oxazolone solution. Ozone-acid mixture was obtained on "UOTA-60-01" unit ("Medozone", Russia). Rectal suppositories with 5-aminosalicylic acid were prepared on the basis of rectal suppositories "Salofalk". Clinical status was assessed daily according to the disease activity index (DAI) scale. Morphological evaluation of colon lesion tissue fragments was carried out using a PrimoStar microscope (CarlZeiss, Germany). Colon tissue damage was assessed using tissue damage index (TDI). Statistical analysis was conducted with SPSS Statistics 19 (IBM, USA). **Results.** Clinical and morphological picture of the large intestine lesion in oxazolone-induced colitis on days 2, 4 and 6 is consistent with the changes typical of inflammatory bowel disease in humans. Daily intraperitoneal insufflation of ozone at a dose of 0.05 mg/kg in oxazolone-induced colitis leads to partial restoration of DAI, reduction in neutrophils, eosinophils, histiocytes, and fibroblasts in the lesion, as well as to a decrease in ulcerous defect diameter and TDI. The effects of intraperitoneal insufflations of ozone in oxazolone-induced colitis as compared to rectal suppositories with 50 mg of 5-aminosalicylic acid every 12 hours were less marked for the DAI index on day 4; for the number of eosinophils, plasma cells, histiocytes — on day 2, 4 and 6; for lymphocytes — on day 6. **Conclusion.** Clinical and morphological picture of the large intestine lesion in ozone-induced colitis correlates with the changes typical of inflammatory bowel disease in humans. The positive effect of ozone in ozone-induced colitis was driven by its anti-inflammatory properties through the activation of Nrf2 and by its antioxidant properties through the inhibition of Keap1.

Keywords: experimental colitis, ozone, disease activity index, morphology, 5-aminosalicylic acid

For citation: Osikov M.V., Kaygorodtceva N.V., Boyko M.S., Astachova L.V. Clinical and Morphological Analysis of Efficacy of Intraperitoneal Ozone Application in Experimental Colitis: Preclinical Randomized Experimental Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 98–108. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-98-108>

Funding: The authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Committee for Ethics of South Ural State Medical University (Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, Russia), Minutes No. 3 of May 22, 2020. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU "on the protection of animals used for scientific purposes" of 22 September 2010, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

Author contributions: Osikov M.V., Kaygorodtceva N.V., Boyko M.S., Astachova L.V. — concept statement, contribution to the scientific layout; Osikov M.V. — research resourcing; Osikov M.V., Kaygorodtceva N.V., Boyko M.S. — data collection; Osikov M.V., Kaygorodtceva N.V., Boyko M.S., Astachova L.V. — data analysis and interpretation; Osikov M.V., Boyko M.S. — literature review, statistical analysis; Osikov M.V., Kaygorodtceva N.V., Boyko M.S. — drafting of the manuscript and its final version; Astachova L.V. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Michail V. Osikov, e-mail: prof.osikov@yandex.ru; tel.: +7 (919) 122-37-99; Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454045, Russia

Received: 10.06.2022/ **Received after revision:** 31.10.2022/ **Accepted:** 16.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — хронические заболевания пищеварительного тракта, поражающие молодое трудоспособное население [1]. За последние 40 лет произошло увеличение заболеваемости ВЗК в 6 раз [2]. ВЗК возникает при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды (антибактериальная терапия, нерациональное питание, курение и др.) на генетически предрасположенный организм [3–5]. В результате сложного взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов возникает дисрегуляция иммунного ответа в мукозассоциированной лимфоидной ткани слизистой оболочки на измененную микробиоту кишечника и ауто-антигены кишечной стенки при нарушении защитных механизмов интестинального барьера [6, 7]. ЯК и БК характеризуются воспалением в стенке кишечника различной глубины: трансмуральным при БК и на уровне слизистой оболочки при ЯК [8]. В настоящее время терапия базисными препаратами (5-аминосалициловая кислота, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры) примерно в 30% случаев сопровождается непереносимостью, что является предпосылкой для поиска новых подходов в терапии ВЗК [9, 10]. Альтернативой является применение озона, который обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими, антибактериальными свойствами, в терапевтических концентрациях он лишен побочных эффектов [11].

Цель исследования — провести клинко-морфологический анализ эффективности применения озона при экспериментальном колите.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс массой 240–250 г линии Wistar, полученных из федерального государственного бюджетного учреждения «Питомник лабораторных животных “Рапполово”» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово»).

Размещение и содержание

Животные находились под наблюдением в экспериментально-биологической клинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России) при соблюдении правил надлежащей лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 199 н от 01.04.2016 г.), Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, со свободным доступом к пище и воде, на стандартном пищевом рационе.

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное исследование. Моделью исследования послужили животные с оксазолон-индуцированным колитом (ОИК). Исследование длилось 14 дней, на 7-е сутки проводилось лечение озоном и 5-АСК в соответствующих группах, клинические и морфологические исследования проводились на 2-е, 4-е и 6-е сутки от развития ОИК. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Методом простой рандомизации 73 животных делили на группы: I-я ($n = 10$) — интактный контроль, II-я ($n = 21$) — животные с оксазолон-индуцированным колитом (ОИК), III-я ($n = 21$) — животные с ОИК на фоне внутрибрюшинной инфузии O_3 , IV-я ($n = 21$) — животные с ОИК, получающие ректальные суппозитории с 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК).

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены самцы крыс без видимых признаков заболеваний массой 240–250 г.

Критерии исключения

В эксперимент не включались особи, вес которых отличался более чем на 10 г, и особи женского пола.

Рандомизация

В рамках эксперимента крысам присваивался уникальный номер и с помощью генератора случайных чисел «Рандомайзер», расположенного по ссылке <https://randomus.ru>, их разделили на 4 группы.

Обеспечение анонимности данных

Данными во время распределения животных на группы, проведения эксперимента, оценки результатов и анализа данных владели ассистенты кафедры Кайгородцева Н. В., Бойко М. С.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговые показатели позволили выявить эффективность ректального применения озона в отличие от стандартной терапии в отношении клинко-морфологической картины.

Экспериментальные процедуры

ОИК моделировали в два этапа с помощью 3%-го спиртового раствора оксазолон (4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолин-5-он). Первый этап заключался в кожной сенсibilизации нанесением 675 мкл/кг на межлопаточную область, второй — в ректальном введении 675 мкл/кг в толстую кишку на глубину 7 см [12, 13].

Клинический статус оценивали ежедневно в соответствии со шкалой индекса активности болезни (disease activity index, DAI), адаптированной для оценки исследу-

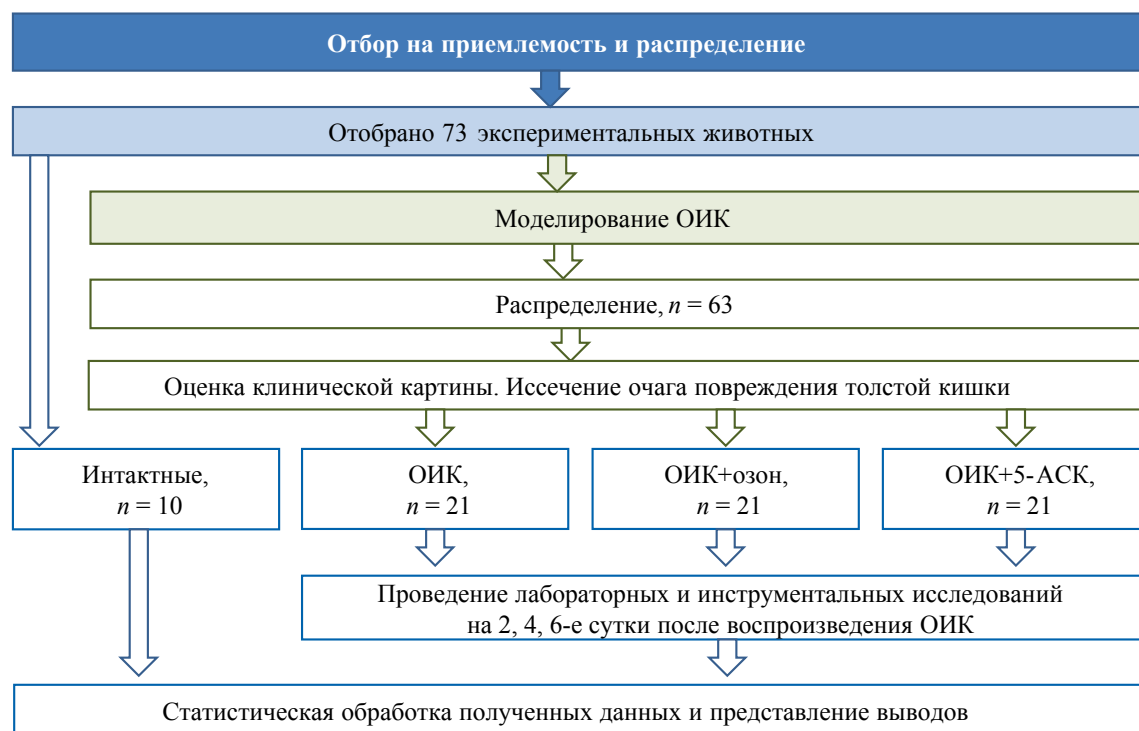


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема согласно рекомендациям ARRIVE заполнена авторами; ОИК — оксазолон-индуцированный колит; 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: the flow-chart according to the recommendations of ARRIVE; ОИК — oxazolone-induced colitis; 5-АСК — 5-aminosalicylic acid.

емой патологии у крыс¹ [14]. Каждый параметр (потеря веса, консистенция стула и ректальное кровотечение) оценивали для каждой крысы по 5-балльной шкале от 0 до 4, баллы для каждого показателя суммировали, минимальное значение индекса равно 0, максимальное значение индекса равно 12. Наличие скрытой крови в каловых массах определяли с помощью бензидиновой реакции² [15].

ОКС вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 6 суток в дозе 0,05 мг/кг. Ректальные суппозитории массой 0,3 г, содержащие 50 мг 5-АСК, готовили на основе ректальных суппозиториев «Салофальк» (МНН: Месалазин, Doctor Falk Pharma GmbH, Германия) и применяли каждые 12 ч в течение 6 суток в соответствии с данными о периоде полувыведения 5-АСК из тканей кишки. Исследования проводили на 2-е, 4-е и 6-е сутки.

Для морфометрических исследований материал забирали в соответствующие сроки исследования, маркировали и фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, обезжировали, обезжиривали и заливали в парафин. С парафиновых блоков готовились гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопические исследования проводили на микроскопе DMRXA фирмы Leica (Германия) с помощью компьютерной программы анализа изображений «ДиаМорф Cito-W» (Москва, Россия),

совмещенной с микроскопом, при увеличении микроскопа $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ в 10 случайно отобранных полях зрения в пересчете на 1 мм². Оценивали глубину повреждения кишечника, реакцию сосудистого русла, наличие и состав клеточного инфильтрата, сроки появления в ране грануляционной ткани. Кроме описательных использовали следующие морфометрические признаки: количество эозинофилов на мм²; количество нейтрофилов на мм²; количество гистиоцитов на мм²; количество лимфоцитов на мм²; количество плазматических клеток на мм²; количество фибробластов на мм²; диаметр язвенного дефекта, мкм, площадь распределения сосудов, мкм². Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерной программы анализа изображений ImageScope M (Россия). Повреждение тканей толстой кишки оценивали с помощью индекса повреждения тканей (tissue damage index, TDI) по шкале от 0 до 6, включая площадь повреждения, утолщение стенки кишки, сосудистый компонент, потерю клеточной специфичности (потерю бокаловидных клеток, интенсивность лейкоцитарной инфильтрации).

Уход за животными и мониторинг

Ежедневная смена подстилки (березовые опилки), кормление комбикормом, смена питьевой воды. Вывод животных из эксперимента производился согласно рекомен-

¹ Best W.R., Bechtel J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology*. 1976; 70 (3): 439–444

² Hughes A. A simplified benzidine test with an evaluation of some faecal occult blood tests. *Br. Med. J.* 1952; 2 (4791): 970–975. DOI: 10.1136/bmj.2.4791.970

Таблица 1. Клиническая картина при ОИК, Ме (Q₁; Q₃)
Table 1. Clinical picture in oxazolone-induced colitis, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Группа 1 Интакт- ные (n = 10)	Группа 2 ОИК			Группа 3 ОИК + озон			Группа 4 ОИК + 5-АСК		
		2 сутки (n = 7)	4 сутки (n = 7)	6 сутки (n = 7)	2 сутки (n = 7)	4 сутки (n = 7)	6 сутки (n = 7)	2 сутки (n = 7)	4 сутки (n = 7)	6 сутки (n = 7)
Индекс DAI, баллы	0	7,00 (5,00; 7,00) *	8,00 (6,00; 10,00) *	11,00 (11,00; 11,00) *	5,00 (4,00; 5,00) *	5,00 (4,00; 5,00) * #	4,00 (2,00; 4,00) * #	5,00 (4,00; 5,00) *	4,00 (3,00; 5,00) * # \$	3,00 (3,00; 4,00) * #

Примечание: таблица составлена авторами; * — статистически значимые ($p < 0,01$) различия с группой интактных животных; # — с группой 2; \$ — с группой 3. ОИК — оксазолон-индуцированный колит. 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота; DAI — disease activity index.

Note: compiled by the authors; * — statistically significant ($p < 0.01$) differences with the group of intact animals; # — with group 2; \$ — with group 3. OIK — oxazolone-induced colitis. 5-ACK — 5-aminosalicylic acid; DAI — disease activity index.

дациям под действием анестезии «Золетил 100» (МНН: тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозе 20 мг/кг.

Статистические методы

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборок представлена в формате «Ме (Q₁; Q₃)», где Ме — медиана, Q₁ и Q₃ — значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Значимость различий между группами оценивали при помощи критериев Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При ОИК у животных со 2-х по 6-е сутки наблюдения отмечались увеличение частоты дефекаций, жидкая консистенция кала с примесью крови (табл. 1).

На 4-е и 6-е сутки наблюдения снижалась масса тела (7–10% от начального веса), обусловленная преимущественно диареей, у крыс снизилась двигательная активность. Клиническая картина нашла отражение в значимом увеличении индекса DAI на 2-е, 4-е и 6-е сутки наблюдения. В динамике ОИК значение DAI на 6-е сутки выше ($p < 0,01$) значений на 2-е и 4-е сутки, что отражает максимальное разветвление воспалительных изменений в толстой кишке.

Клиническая картина при ОИК является отражением морфологических изменений в толстой кишке: на 2-е сутки в очаге повреждения зафиксированы язвенные дефекты, дно которых располагается в слизистой оболочке, собственная пластинка слизистой оболочки разрыхлена, ее непрерывность в проекции язвенных дефектов нарушена, утолщена за счет клеточной инфильтрации, которая состояла преимущественно из лимфоцитов и нейтрофилов с примесью эозинофилов, подслизистый слой разрыхлен, резко утолщен за счет выраженного отека, увеличена плотность сосудистой сети (рис 1 А). Эпителий желез с лимфогранулоцитарной инфильтрацией, лейкодиapedезом и формированием крипт-абсцессов (рис. 1 А). На 4-е сутки в толстой кишке в подслизи-

стом слое зафиксированы очаги некроза с выраженными кровоизлияниями, наложениями фибрина, паретично расширенными сосудами с утолщенной стенкой. Отмечалась тотальная полиморфноклеточная инфильтрация тканей с большим количеством эозинофилов и нейтрофилов, белковая дистрофия крипт (рис. 1 Б). На 6-е сутки в толстой кишке ниша язвенных дефектов покрыта бесструктурным некротизированным детритом, ткани отечны, полнокровны, отмечаются единичные участки фибробластогенеза (рис. 1 В).

Оценка морфометрических показателей в очаге повреждения толстой кишки при ОИК на 2-е сутки выявила увеличение количества нейтрофилов, эозинофилов, плазмочитов и фибробластов, на 4-е сутки — количества лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, гистиоцитов, плазмочитов и фибробластов, на 6-е сутки — количества нейтрофилов, эозинофилов, гистиоцитов, плазмочитов (табл. 2).

Площадь распределения сосудов и диаметр язвенного дефекта увеличиваются на 2-е, 4-е и 6-е сутки. Морфометрические показатели отразились в увеличении индекса TDI на 2-е, 4-е и 6-е сутки.

В динамике ОИК в очаге повреждения толстой кишки количество лимфоцитов на 6-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 4-е сутки; количество нейтрофилов и эозинофилов на 6-е и 4-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки; количество гистиоцитов, плазмочитов и фибробластов на 4-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, на 6-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 4-е и 2-е сутки; площадь распределения сосудов на 4-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 2-е и 6-е сутки, на 6-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки; диаметр язвенного дефекта без динамических изменений на 2-е, 4-е и 6-е сутки; индекс TDI на 4-е и 6-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки наблюдения (табл. 2).

Таким образом, при ОИК на 2-е, 4-е и 6-е сутки увеличивается индекс активности болезни DAI, в очаге повреждения толстой кишки фиксируются морфологические признаки поражения толстой кишки по показателю TDI с максимальными проявлениями на 6-е сутки эксперимента.

В условиях внутрибрюшинного применения ОКС при ОИК на 4-е и 6-е сутки зафиксировано снижение индекса DAI: консистенция стула становилась более оформ-

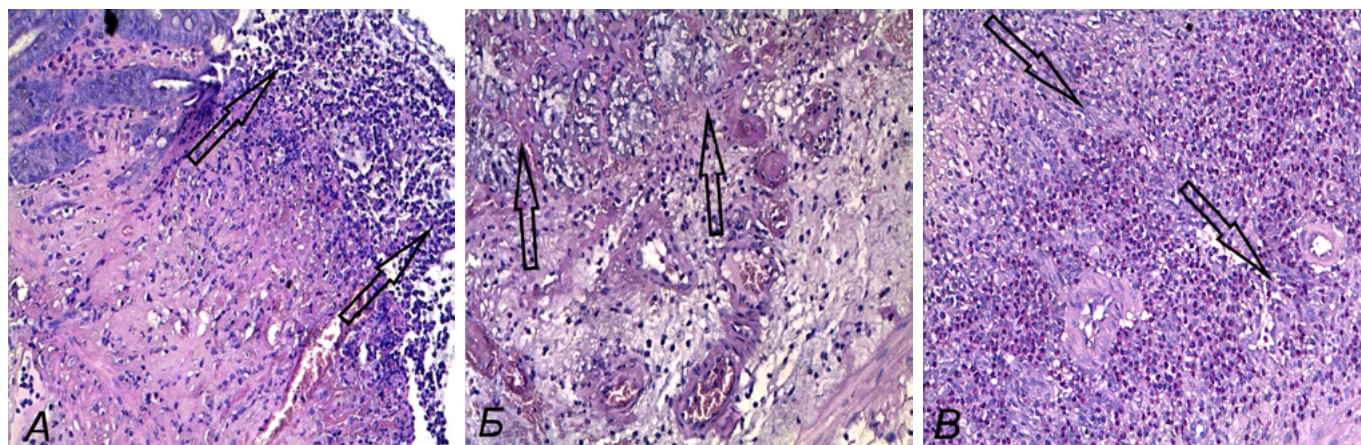


Рис. 1. Морфологические изменения в стенке толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите, окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$: А) Вторые сутки — поверхностный эпителий разрушен, поверхность покрыта фибрином с выраженной гранулоцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией (обозначены стрелками). Б) Четвертые сутки — очаг некроза слизистой оболочки (обозначены стрелками), поверхностный эпителий разрушен, желез мало, бокаловидные клетки отсутствуют. В) Шестые сутки — венозное и капиллярное полнокровие подслизистого слоя, плотная диффузная воспалительная клеточная инфильтрация, на фоне которой видны небольшие тяжи пролиферирующих фибробластов (обозначены стрелками).

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 1. Morphological changes in colon wall in oxazolone-induced colitis, stained with hematoxylin-eosin, $\times 200$: А) Day 2 — superficial epithelium destroyed, surface covered with fibrin with pronounced granulocytic-lymphocytic infiltration (arrows). Б) Day 4 — focus of mucosal necrosis (arrows), superficial epithelium destroyed, few glands, goblet cells absent. В) Day 6 — venous and capillary congestion of submucosa, dense diffuse inflammatory cellular infiltration, against which small cords of proliferating fibroblasts are visible (arrows).

Note: photos taken by the authors.

мленной, масса тела не снижалась, кровь в кале определялась только с помощью бензидиновой пробы. В динамике ОИК индекс DAI на 6-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 4-е и 2-е сутки.

При оценке морфологической картины ОИК при внутрибрюшинной инфузии ОКС на 2-е сутки наблюдалось изменение микроархитектоники поврежденных тканей: разрыхление стромы, частичное разрушение желез, полнокровие сосудов с утолщением стенки, диффузная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 2 А). 4-е сутки характеризовались диффузной гранулоцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией стромы, тесным расположением железистых крипт, снижением количества бокаловидных клеток, на дне язвенного дефекта отмечалось разрастание грануляционной ткани с фибрином на вершине дефекта (рис. 2 Б). На 6-е сутки определялись признаки эпителизации язвенного дефекта с наличием полей фибриллогенеза, пролиферации фибробластов в грануляционной ткани подслизистого слоя (рис. 2 В).

Оценка морфометрических показателей очага повреждения толстой кишки при ОИК в условиях внутрибрюшинного применения ОКС на 2-е сутки выявила увеличение количества нейтрофилов, гистиоцитов и уменьшение диаметра язвенного дефекта; на 4-е сутки снижение количества нейтрофилов, увеличение количества гистиоцитов, плазмочитов и фибробластов, увеличение площади распределения сосудов, уменьшение диаметра язвенного дефекта; на 6-е сутки снижение

количества нейтрофилов, эозинофилов, увеличение количества гистиоцитов и фибробластов, уменьшение диаметра язвенного дефекта (табл. 2). Морфометрические показатели отражаются в индексе TDI, который уменьшается на 4-е и 6-е сутки.

В динамике ОИК в условиях внутрибрюшинного применения ОКС количество лимфоцитов на 4-е и 6-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки; количество нейтрофилов на 4-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, на 6-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 4-е и 2-е сутки; количество эозинофилов на 4-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, на 6-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, но ниже ($p < 0,01$), чем на 4-е сутки; количество гистиоцитов и фибробластов на 4-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, на 6-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е и 4-е сутки; количество плазмочитов на 4-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, на 6-е сутки выше ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки, но ниже ($p < 0,01$), чем на 4-е сутки; площадь распределения сосудов на 6-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 4-е и 2-е сутки; диаметр язвенного дефекта и индекс TDI на 4-е и 6-е сутки ниже ($p < 0,01$), чем на 2-е сутки наблюдения (табл. 2).

Итак, при экспериментальном ОИК в условиях внутрибрюшинного применения озона уменьшаются клинические признаки по показателю DAI с максимальной выраженностью на 4-е и 6-е сутки; снижаются морфологические признаки повреждения толстой кишки по показателю TDI с максимальной выраженностью на 2-е и 6-е сутки наблюдения.

Таблица 2. Морфометрические показатели в очаге повреждения толстого кишечника при ОИК, Ме (Q1; Q3)
Table 2. Morphometric indicators in large intestine lesion in oxazolone-induced colitis, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Группа 1 Интактные (n = 10)	Группа 2 ОИК			Группа 3 ОИК + озон			Группа 4 ОИК + 5-АСК		
		2 сутки (n = 7)	4 сутки (n = 7)	6 сутки (n = 7)	2 сутки (n = 7)	4 сутки (n = 7)	6 сутки (n = 7)	2 сутки (n = 7)	4 сутки (n = 7)	6 сутки (n = 7)
Лимфоциты, ед./мм ²	563,07 (480,35; 663,72)	400,00 (288,46; 545,45)	366,97 (270,27; 495,86) *	535,46 (427,35; 661,15)	344,82 (258,62; 476,19)*	359,46 (256,41; 434,78)*	1226,41 (423,72; 1442,31)	287,76 (195,31; 398,01)*	295,56 (215,05; 304,56)*	253,31 (202,02; 346,32)* # \$
Нейтрофилы, ед./мм ²	94,37 (56,18; 131,00)	1315,78 (1025,64; 1759,25)*	2960,56 (1284,41; 4793,38)*	3363,64 (2258,06; 4326,92)*	2105,64 (1711,71; 2268,91)* #	1043,47 (727,27; 1452,99)* #	564,55 (769,23; 940,17)* #	1727,14 (1015,22; 2413,79)*	1038,96 (757,57; 1188,81)* #	761,42 (408,16; 1060,61)* #
Эозинофилы, ед./мм ²	56,18 (51,02; 87,34)	466,60 (272,73; 516,13)*	1241,64 (1442,47; 2051,28)*	1977,28 (1648,14; 2767,85)*	673,88 (360,36; 952,38)*	1545,45 (1196,58; 2000,00)*	1100,14 (1088,67; 1279,66)* #	177,55 (180,78; 291,78)* # \$	151,37 (110,11; 169,59)* # \$	213,52 (156,25; 244,75)* # \$
Гистиоциты, ед./мм ²	88,50 (51,02; 181,00)	181,82 (96,15; 322,58)	378,78 (330,57; 512,82)*	803,57 (740,74; 854,71)*	450,45 (263,15; 517,24)* #	1176,47 (1081,08; 1272,72)* #	1558,92 (1415,09; 1769,91)* #	159,22 (139,86; 173,16)\$	503,37 (406,09; 591,13)* \$	1069,51 (957,85; 1212,12)* # \$
Плазмоциты, ед./мм ²	51,02 (43,67; 54,41)	186,92 (80,00; 272,73)*	292,45 (176,99; 366,97)*	550,51 (370,37; 701,75)*	285,71 (175,43; 344,82)*	477,31 (434,78; 545,45)* #	423,72 (353,98; 471,69)*	404,04 (355,33; 476,19)* # \$	270,23 (252,52; 285,71)* \$	113,63 (99,51; 117,18)* # \$
Фибробласты, ед./мм ²	1123,72 (960,70; 1236,56)	489,50 (288,46; 654,21)*	744,11 (521,73; 1025,64)*	1388,88 (991,73; 1491,22)	517,24 (350,87; 588,23)*	1304,34 (1217,39; 1367,52)* #	1743,11 (1538,46; 1886,79)* #	1156,25 (1129,87; 1248,75)* # \$	1857,14 (1645,16; 1936,96)* # \$	2218,27 (2176,47; 2471,86)* # \$
Площадь рас- пределения сосудов, мкм ²	12250,00 (10300,00; 14400,00)	29700,00 (24800,00; 32300,00)*	15650,00 (14500,00; 17800,00)*	17600,00 (17400,00; 19500,00)*	25450,00 (19600,00; 26700,00)*	24450,00 (22200,00; 28800,00)* #	18450,00 (15500,00; 23400,00)*	28950,00 (28500,00; 30100,00)*	26200,00 (23700,00; 28300,00)* #	28800,00 (19200,00; 30800,00)* #
Диаметр язвенного дефекта, мкм	0	629,97 (397,97; 726,95)*	795,98 (691,97; 864,89)*	792,97 (439,97; 876,78)*	323,32 (274,97; 349,97)* #	200,97 (187,97; 207,97)* #	197,79 (190,97; 243,97)* #	338,89 (184,33; 463,61)* #	439,97 (381,25; 495,95)* # \$	184,21 (149,35; 194,97)* #
TDI, у.е.	0	3,00 (2,00; 3,00)*	4,00 (3,00; 4,00)*	4,00 (4,00; 5,00)*	3,00 (3,00; 4,00)*	2,00 (2,00; 3,00)* #	2,00 (2,00; 3,00)* #	2,00 (2,00; 3,00)*	3,00 (2,00; 3,00)* #	1,00 (1,00; 2,00)* #

Примечание: таблица составлена авторами; * — статистически значимые ($p < 0,01$) различия с группой интактных животных; # — с группой 2; \$ — с группой 3. ОИК — оксазолон-индуцированный колит. 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота, TDI — индекс повреждения ткани (tissue damage index).

Note: compiled by the authors; * — statistically significant ($p < 0.01$) differences with the group of intact animals; # — with group 2; \$ — with group 3. ОИК — oxazolone-induced colitis. 5-АСК — 5-aminosalicylic acid, TDI — tissue damage index.

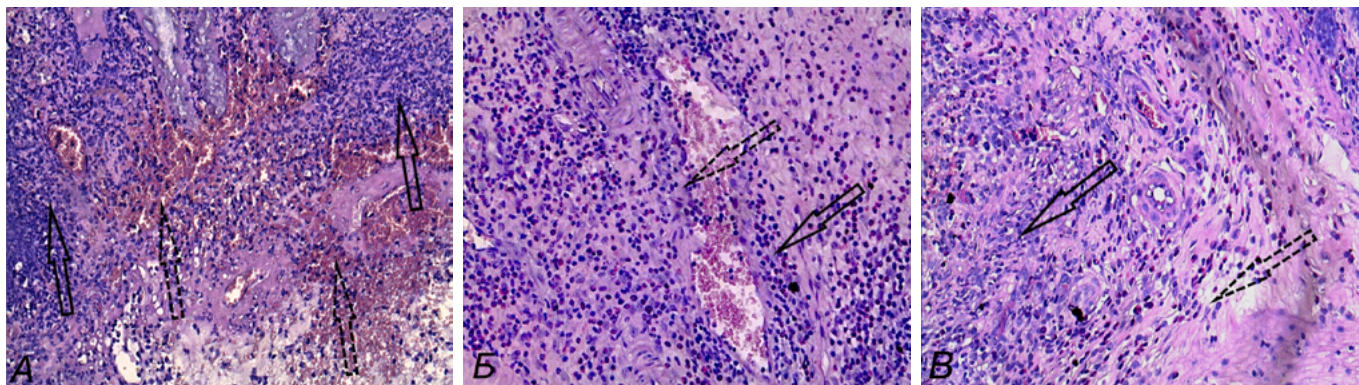


Рис. 2. Морфологические изменения в стенке толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите в условиях внутрибрюшинного введения озонкислородной смеси, окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$: А) 2-е сутки — густая нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация (обозначено стрелками) и очаговые диапедезные кровоизлияния (обозначено пунктирными стрелками) в подслизистом слое на границе с некротизированной слизистой оболочкой. Б) 4-е сутки — в подслизистом слое на фоне венозного полнокровия (обозначено стрелкой) видна плотная нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация (обозначено пунктирной стрелкой). В) 6-е сутки — нейтрофильно-лимфоцитарный инфильтрат (обозначено стрелкой) в подслизистом слое и небольшие тяжи пролиферирующих фибробластов (обозначено пунктирной стрелкой).

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 2. Morphological changes in colon wall in oxazolone-induced colitis under conditions of intraperitoneal injection of ozone-oxygen mixture, stained with hematoxylin-eosin, $\times 200$: A) Day 2 — dense neutrophilic-lymphocytic infiltration (arrows) and focal diapedetic hemorrhages (dotted arrows) in submucosa at the border of necrotized mucosa. Б) Day 4 — dense neutrophilic-lymphocytic infiltration (dotted arrow) in submucosa on the background of venous congestion (arrow). В) Day 6 — neutrophilic-lymphocytic infiltrate (arrow) in submucosa and small cords of proliferating fibroblasts (dotted arrow)

Note: photos taken by the authors.

На фоне применения 5-АСК при ОИК зафиксированы его известные свойства. На 4-е и 6-е сутки снижается показатель DAI: масса тела не снижается, животные становятся более активными, диарея сменяется оформленным калом, а кровь в кале определяется только в бензидиновой пробе. Морфометрическая оценка очага повреждения толстой кишки при ОИК в условиях применения 5-АСК выявила на 2-е сутки снижение количества эозинофилов, увеличение количества плазмочитов и фибробластов, уменьшение диаметра язвенного дефекта; на 4-е сутки уменьшение количества нейтрофилов, эозинофилов, увеличение количества фибробластов, площади распределения сосудов, уменьшение диаметра язвенного дефекта и индекса TDI; на 6-е сутки снижение содержания лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, плазмочитов, диаметра язвенного дефекта и индекса TDI, увеличение содержания гистиоцитов и фибробластов (табл. 2). Максимальная выраженность эффектов 5-АСК достигнута к 6-м суткам эксперимента (рис. 3 А–В).

Представляет интерес сравнительный анализ эффектов внутрибрюшинного применения озона и 5-АСК при ОИК. При ОИК в условиях внутрибрюшинного применения озона в отличие от ректального применения 5-АСК зафиксирован более высокий индекс активности болезни DAI на 4-е сутки наблюдения; на 2-е сутки в очаге повреждения толстой кишки зафиксировано больше эозинофилов и гистиоцитов, меньше плазмочитов и фибробластов; на 4-е сутки — больше эозинофилов, гистиоцитов и плазмочитов, меньше фибробластов и диаметр язвенного дефекта; на 6-е сутки — больше лимфоцитов,

эозинофилов, гистиоцитов, и плазмочитов, меньше фибробластов. Площадь распределения сосудов и индекс TDI не имели значимых различий.

Таким образом, при ОИК внутрибрюшинная инсuffляция озона по сравнению с применением ректальных суппозиториев с 5-АСК оказывает менее выраженный эффект на снижение клинических проявлений и морфологических признаков повреждения толстой кишки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Клинико-морфологическая картина поражения толстой кишки при ОИК соответствует изменениям при ВЗК у человека и позволяет применять оксазолоновую модель колита для изучения патогенеза и апробации эффективности применения новых терапевтических подходов при ВЗК [16, 17].

Положительный эффект озона при ОИК может быть обусловлен мультимодальными свойствами его молекулы. Озон обладает противовоспалительным эффектом, который достигается путем активации транскрипционного фактора Nrf2, что приводит к ингибированию экспрессии NF-kB и уменьшению экспрессии воспалительных цитокинов, связанных с активностью NF-kB [18], вследствие чего снижается экспрессия GPC6 и сигнального пути WNT5A, а также синтез провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ , что приводит к развитию обширной воспалительной реакции с последующим вовлечением нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов [19]. Антиоксидантные свойства озона

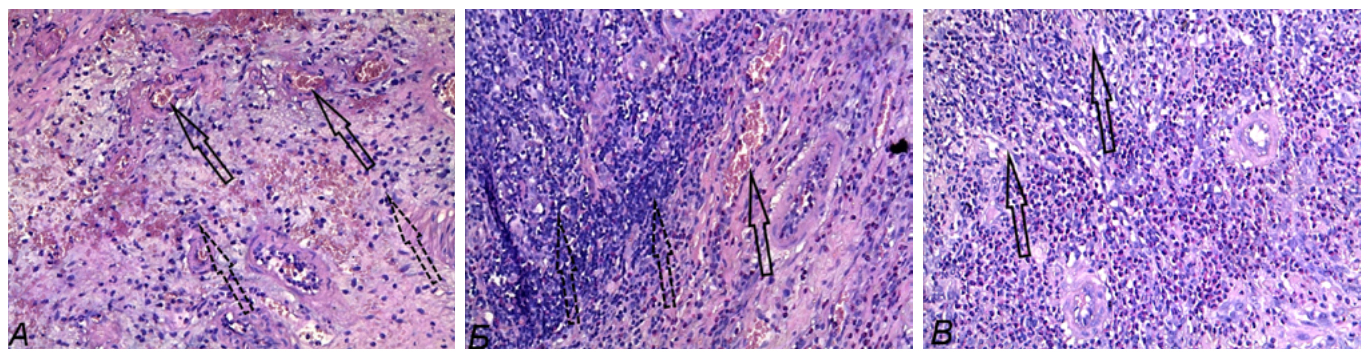


Рис. 3. Морфологические изменения в стенке толстой кишки при ОИК в условиях применения 5-АСК, окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$: А) 2-е сутки — рыхлое диапедезное кровоизлияние (обозначено стрелками), резкий отек и разволокнение межклеточной ткани с нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией (обозначено пунктирными стрелками). Б) 4-е сутки — в подслизистом слое на фоне венозного полнокровия и диапедезных кровоизлияний (обозначено стрелкой) — выраженный отек межклеточной ткани и плотная воспалительная инфильтрация (обозначено пунктирными стрелками). В) 6-е сутки — венозное и капиллярное полнокровие подслизистого слоя, плотная диффузная воспалительная клеточная инфильтрация, на фоне которой видны небольшие тяжи пролиферирующих фибробластов (обозначено стрелками).

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 3. Morphological changes in colon wall in oxazolone-induced colitis under conditions of injection of 5-aminosalicylic acid, stained with hematoxylin-eosin, $\times 200$: A) Day 2 — 'loose' diapedetic hemorrhage (arrows), acute edema and dissociation of interstitial tissue with neutrophilic-lymphocytic infiltration (dotted arrows). Б) Day 4 — pronounced edema of interstitial tissue and dense inflammatory infiltration (dotted arrows) in submucosa on the background of venous plethora and diapedetic hemorrhages (arrow). В) Day 6 — venous and capillary congestion of submucosa, dense diffuse inflammatory cellular infiltration, against which small cords of proliferating fibroblasts are visible (arrows).

Note: photos taken by the authors.

связаны с его способностью активировать транскрипционный ядерный фактор Nrf2, в норме связанный с его специфическим ингибитором Keap1. Несмотря на то что рассматриваемый механизм нуждается в пояснении, известно, что производные озона диссоциируют комплекс Nrf2-Keap1 за счет окисления двух групп -SH, входящих в состав Keap1, с последующим высвобождением Nrf2, который накапливается в ядре и вступает в реакцию с фактором транскрипции MAF, образуя гетеродимер, который связывается с областями ДНК, содержащими элементы антиоксидантного ответа (ARE). Это связывание вызывает активацию транскрипции более чем 200 генов антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, НАДФН-хинооксидоредуктаза 1, гемеоксигеназа и система тиоредоксин (Trx)/тиоредоксинредуктаза (TrxR), действие которых препятствует образованию прооксидантных ферментов, таких как НАДФН-оксидаза, NOS, ксантиноксидаза, липоксигеназа, ЦОГ и миелопероксидаза (МПО) [20, 21].

Ограничения исследования

Ограничений не было.

Обобщаемость/экстраполяция

В этом отношении интересно использование озонотерапии, эффективность применения которой подтверждена в ряде клинических исследований при различных воспалительных заболеваниях [22–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оксазолон-индуцированном колите на 2-е, 4-е и 6-е сутки эксперимента у животных наблюдаются клинические и морфологические признаки, прогрессирующие от 2-х к 6-м суткам наблюдения: увеличение DAI, повышение количества нейтрофилов, лимфоцитов, гистиоцитов, плазмочитов и фибробластов, индекса повреждения тканей TDI, что позволяет использовать данную модель для изучения ВЗК. Внутривентрикулярные инсуффляции озона в дозе 0,05 мг/кг ежедневно при оксазолон-индуцированном колите приводят к снижению и частичному восстановлению индекса DAI, в очаге повреждения толстой кишки к снижению количества нейтрофилов, эозинофилов, гистиоцитов, фибробластов, уменьшению диаметра язвенного дефекта и индекса TDI с максимальной выраженностью эффекта на 4-е и 6-е сутки наблюдения. Эффекты при оксазолон-индуцированном колите внутривентрикулярных инсуффляций озона по сравнению с эффектами применения каждые 12 ч ректальных суппозитория с 50 мг 5-АСК менее выражены в отношении индекса DAI на 4-е сутки; в отношении количества эозинофилов, плазмочитов, гистиоцитов — на 2-е, 4-е и 6-е сутки; в отношении лимфоцитов — на 6-е сутки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Регистрация протокола

Выписка из протокола от 20.03.2020 № 14 заседания кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

г. Челябинска о рассмотрении и утверждении индивидуального плана подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Кайгородцевой Н.В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Игнатиева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(2): 19–25. [Ignatieva V.I., Avxentyeva M.V., Omel'ianovskii V.V., Derkach E.V. Socioeconomic burden of inflammatory bowel disease in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020; 23(2): 19–25 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20202302119
- Биннатли Ш.А., Алешин Д.В., Куликов А.Э., Романов Р.И. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы). *Колoproктология*. 2019; 18(1(67)): 89–100. [Bin-natli S.A., Aleshin D.V., Kulikov A.E., Romanov R.I. Quality life of patients operated for ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019; 18(1(67)): 89–100 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-89-100
- Omenetti S., Pizarro T.T. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front. Immunol.* 2015; 6: 639. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00639
- Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(5): 396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46(5): 396–425 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(1): 17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
- Ryan F.J., Ahern A.M., Fitzgerald R.S., Laserna-Mendieta E.J., Power E.M., Clooney A.G., O'Donoghue K.W., McMurdie P.J., Iwai S., Crits-Christoph A., Sheehan D., Moran C., Flemer B., Zomer A.L., Fanning A., O'Callaghan J., Walton J., Temko A., Stack W., Jackson L., Joyce S.A., Melgar S., DeSantis T.Z., Bell J.T., Shanahan F., Claesson M.J. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1512. DOI: 10.1038/s41467-020-15342-5
- Schirmer M., Garner A., Vlamakis H., Xavier R.J. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17(8): 497–511. DOI: 10.1038/s41579-019-0213-6
- He C., Wang H., Liao W.D., Peng C., Shu X., Zhu X., Zhu Z.H. Characteristics of mucosa-associated gut microbiota during treatment in Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(18): 2204–2216. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2204
- Weissshof R., El Jurdi K., Zmether N., Rubin D.T. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv. Ther.* 2018; 35(11): 1746–1762. DOI: 10.1007/s12325-018-0795-9
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский Совет*. 2018; 6: 114–118. [Maev I.V., Andreev D.N. Targeted therapy of inflammatory bowel diseases: realities and prospects. *Medical Council*. 2018; 6: 114–118 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-114-118
- Ner J., Lomba E., Karam A.M., De Almeda Reis S.R., Teixeira Marchionni A., Pexoto Meidrado A. Ozone therapy influence in the tissue repair process: a literature review. *JORDI — Journal of Oral Diagnosis*. 2017; 2: 1–6. DOI: 10.5935/2525-5711.20170032
- Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 1(2): 154–170. DOI: 10.1016/j.cjcmgh.2015.01.006
- Hoving J.C., Keeton R., Höft M.A., Ozturk M., Otieno-Odhiambo P., Brombacher F. IL-4 Receptor-Alpha Signalling of Intestinal Epithelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages Plays a Redundant Role in Oxazolone Colitis. *Mediators. Inflamm.* 2020; 2020: 4361043. DOI: 10.1155/2020/4361043
- Varma A., Weinstein J., Seabury J., Rosero S., Wagner E., Zizzi C., Lubbe E., Dilek N., McDermott M., Heatwole J., Saubermann L., Temple L., Rogoff S., Heatwole C. Patient-Reported Impact of Symptoms in Crohn's Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022; 117(12): 2033–2045. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001954
- Vart G., Banzi R., Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev. Med.* 2012; 55(2): 87–92. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.05.006
- Osikov M., Boyko M., Fedosov A., Ilyinykh M. Effectiveness of Experimental Colitis Therapy with Original Vitamin D3 Rectal Suppositories. *International Journal of Biomedicine*. 2022; 12(1): 124–133. DOI: 10.21103/article12(1)_oa13
- Осиков М.В., Давыдова Е.В., Бойко М.С., Бакеева А.Е., Кайгородцева Н.В., Галеева И.Р., Федосов А.А., Ильиных М.А., Воргова Л.В. Особенности свободнорадикального окисления в толстом кишечнике при язвенном колите и болезни Крона. *Вестник РГМУ*. 2020; 3: 63–70. [Osikov M.V., Davydova E.V., Boyko M.S., Bakeeva A.E., Kaygorodtseva N.V., Galeeva I.R., Fedosov A.A., Ilyinyh M.A., Vorgova L.V. Aspects of free radical oxidation in the large bowel in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Vestnik RGMU*. 2020; 3: 63–70 (In Russ.)]. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.027
- Galiè M., Covi V., Tabaracci G., Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(16): 4009. DOI: 10.3390/ijms20164009
- Cenci A., Macchia I., La Sorsa V., Sbarigia C., Di Donna V., Pietraforte D. Mechanisms of Action of Ozone Therapy in Emerging Viral Diseases: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Advantages With Reference to SARS-CoV-2. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 871645. DOI: 10.3389/fmicb.2022.871645
- Burke R., Chu C., Zhou G.D., Putluri V., Putluri N., Stading R.E., Courroux X., Lingappan K., Moorthy B. Role of Human NADPH Quinone Oxidoreductase (NQO1) in Oxygen-Mediated Cellular Injury and Oxidative DNA Damage in Human Pulmonary Cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021: 5544600. DOI: 10.1155/2021/5544600
- Зинчук В.В., Билецкая Е.С. Кислородзависимые механизмы физиологического действия озона (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2019; 7(2): 216–227. [Zinchuk V.V., Biletskaya E.S. Oxygen-dependent mechanisms of the physiological action of ozone (review). *Zhurnal Mediko-Biologicheskikh Issledovaniy*. 2019; 7(2): 216–227 (In Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.216
- Clavo B., Santana-Rodríguez N., Llontop P., Gutiérrez D., Suárez G., López L., Rovira G., Martínez-Sánchez G., González E., Jorge I.J., Perera C., Blanco J., Rodríguez-Esparragón F. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2018; 2018: 7931849. DOI: 10.1155/2018/7931849
- Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Donna V.D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(5): 389. DOI: 10.3390/antiox9050389
- Manoto S.L., Maepa M.J., Motaung S.K. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi. J. Biol. Sci.* 2018; 25(4): 672–679. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.02.002
- Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit. Care. Clin.* 2017; 33(1): 167–191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006

Доступ к данным

Данные о проведенных исследованиях относятся к свободно доступным для машиночитаемого использования и дальнейшей републикации с учетом авторских прав.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Осиков Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель научного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Michail V. Osikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Morbid Physiology, South Ural State Medical University; Head of Research and Development Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Кайгородцева Наталья Васильевна — ассистент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач—анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Natal'ya V. Kaygorodtceva — Assistant, Department of Morbid Physiology, South Ural State Medical University; Intensivist, Intensive Care Unit No. 3, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>

e-mail: nkaigorodceva@yandex.ru

Бойко Маргарита Сергеевна — ассистент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Margarita S. Boyko — Assistant, Department of Morbid Physiology, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>

e-mail: ri-tochka9@list.ru

Астахова Людмила Витальевна — руководитель отдела поисковых исследований государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Многопрофильный центр лазерной медицины».

Lyudmila V. Astachova — Head of Exploratory Research Unit, Multidisciplinary Center for Laser Medicine.

<https://orcid.org/0000-0002-3155-6605>

e-mail: bonikva@mail.ru

