

ISSN 2687-0940 (online)



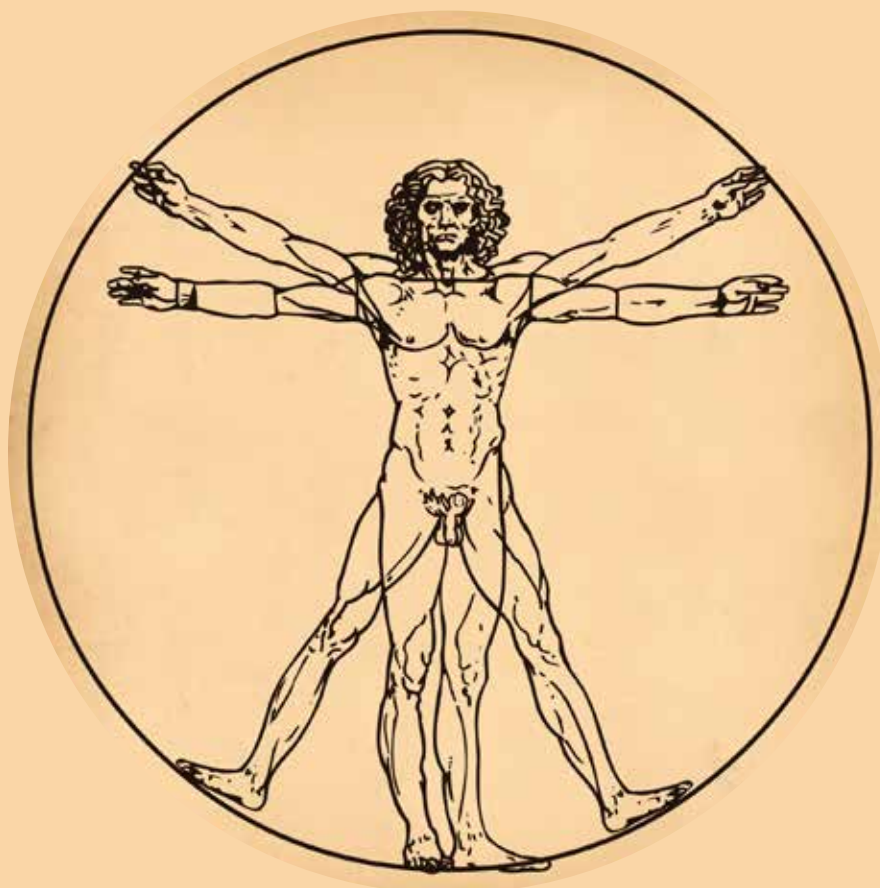
НИУ
БелГУ
BELGOROD STATE
UNIVERSITY (BSU)

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

SCIENTIFIC JOURNAL

CHALLENGES IN MODERN MEDICINE



2023. Т. 46, № 3

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ 2023. Том 46, № 3

До 2020 г. журнал издавался под названием «Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация»

Журнал основан и зарегистрирован в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) в 1995 г. Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Российской Федерации с 2010 года. С 2020 года издается как электронный журнал. Публикация статей бесплатная.

Разделы журнала: 3.1.18 – внутренние болезни, 3.1.20 – кардиология, 3.1.9 – хирургия, 3.1.7 – стоматология.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Издатель: НИУ «БелГУ» Издательский дом «БелГУ».

Адрес редакции, издателя: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.А. Ефремова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Заместитель главного редактора

А.Л. Ярош, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Ответственный секретарь

Л.А. Камышинова, кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Технический секретарь

И.И. Дмитриенко (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Члены редколлегии:

С.В. Виллевальде, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Ю.И. Бузишвили, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», академик РАН (Москва, Россия)

С.Н. Гонтарев, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Старого Оскола» (Старый Оскол, Россия)

В.К. Гостищев, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

Е.Г. Григорьев, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, научный руководитель Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, Россия)

ISSN 2687-0940 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77-77833 от 31 января 2020 г.

Выходит 4 раза в год.

Выпускающий редактор Ю.В. Ивахненко. Корректура, компьютерная верстка и оригинал-макет А.Н. Оберемок. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Гарнитура Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Уч.-изд. л. 10,7. Дата выхода 30.09.2023. Оригинал-макет подготовлен отделом объединенной редакции научных журналов НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

Р.С. Карпов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СибМУ Минздрава России, академик РАН (Томск, Россия)

В.К. Леонтьев, доктор медицинских наук, профессор Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАН (Москва, Россия)

В.П. Михин, доктор медицинских наук, профессор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)

А.Г. Мрочек, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)

Ю.П. Островский, доктор медицинских наук, профессор, академик Белорусской академии медицинских наук, лауреат Государственной премии Беларуси в области науки и техники, член-корреспондент НАН Беларуси (Минск, Республика Беларусь)

О.В. Хлынова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» (Пермь, Россия)

А.В. Цимбалистов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии медицинского института НИУ «БелГУ», (Белгород, Россия)

А.Ф. Черноусов, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

- 219 Колесникова Е.В., Мячина О.В., Пашков А.Н.
Анализ уровня свободно циркулирующей ДНК и переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
- 231 Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А., Комисов А.А., Демко В.В., Белоусова О.Н., Чупаха М.В.
Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19

СТОМАТОЛОГИЯ

- 245 Романова Р.О., Зюлькина Л.А., Иванов П.В., Ефремова А.В., Куряев И.И.
Оценка эффективности различных методов полирования поверхности корня зуба: исследование in vitro
- 253 Филиппова Т.С., Трунин Д.А., Разумный В.А., Захарова И.А.
Совершенствование изготовления полных съемных протезов
- 261 Ашурко И.П., Крылова Д.А., Шехтер А.Б., Давлетшин Д.Н., Тарасенко С.В.
Применение коллагенового матрикса для аугментации мягких тканей во фронтальном отделе верхней челюсти
- 274 Копытов А.А., Леонтьев В.К.
Гидромеханическая нагрузка и гидроудар как этиологические факторы пародонтита
- 286 Соломатина Н.Н., Постников М.А., Соломатина А.О., Костионова-Овод И.А.
Возможности применения анализа фаций слюны в диагностике заболеваний ротовой полости

ХИРУРГИЯ

- 295 Исабаева Ж.Н., Ярош А.Л., Солошенко А.В., Олейник Н.В., Аль-Канани Э.С., Ксенофонов А.О.
Хирургическая тактика при остром нарушении мезентериального кровообращения и его последствиях
- 307 Вайнер Ю.С., Атаманов К.В.
Клинический случай выполнения радикальной операции по поводу местнораспространенной опухоли толстой кишки в экстренном порядке

CHALLENGES IN MODERN MEDICINE

2023. Volume 46, No. 3

Until 2020, the journal was published with the name «Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy»

The journal was founded and registered in the Russian Science Citation Index (RSCI) in 1995. It has been included in the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation since 2010. Since 2020 it has been published as an electronic journal. Publication of articles is free.

Sections of the journal: 3.1.18 – internal diseases, 3.1.20 – cardiology, 3.1.9 – surgery, 3.1.7 – stomatology.

Founder: Federal state autonomous educational establishment of higher education «Belgorod National Research University».

Publisher: Belgorod National Research University «BelSU» Publishing House.

Address of editorial office, publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Chief editor

O.A. Efremova, doctor of medical sciences, head of the department of Faculty Therapy of the Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

Deputy of chief editor

A.L. Yarosh, doctor of medical sciences, head of the department of Hospital Surgery of the Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

Responsible secretary

L.A. Kamyshnikova, candidate of medicine sciences (BSU, Belgorod, Russia)

Technical Secretary

I.I. Dmitrienko
(BSU, Belgorod, Russia)

Members of editorial board:

S.V. Villevalde, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Training Highly Qualified Personnel, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Yu.I. Buziashvili, doctor of medical sciences, professor «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery», Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.N. Gontarev, doctor of medical sciences, professor, head physician of «Stomatologic polyclinic of Stary Oskol»

V.K. Gostishchev, doctor of medical sciences, professor, Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.G. Grigoriev, doctor of medical sciences, professor, head of the department of Hospital Surgery Irkutsk State Medical University, scientific director of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russia)

R.S. Karpov, doctor of medical sciences, professor, head of the research direction of Tomsk State Research Center, scientific director of the Institute of Cardiology of Tomsk State Research Center, head of the department of faculty therapy Siberian Medical University of the Ministry of Health of Russia, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

V.C. Leontev, doctor of medical sciences, professor of the Moscow State Medical-Stomatological University, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

V.P. Mihin, doctor of medical sciences, professor of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)

A.G. Mrochek, doctor of medical sciences, professor, director of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology» of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

Yu.P. Ostrovsky, doctor of medical sciences, professor, academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences, laureate of the State Prize of Belarus in the field of science and technology, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

O.V. Khlynova, doctor of medical sciences, professor, member of the Academician of the Russian Academy of Sciences, head of the department of Hospital Therapy of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm, Russia)

A.V. Tsimbalistov, doctor of medicine sciences, professor, head of the department of orthopedic dentistry, Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

A.F. Chernousov, doctor of medical sciences, professor Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

ISSN 2687-0940 (online)

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor). Mass media registration certificate ЭЛ № ФС 77-77833 from 31.01.2020.

Publication frequency: 4 year

Commissioning Editor Yu.V. Ivakhnenko. Pag Proofreading, computer imposition A.N. Oberemok. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Typeface Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Publisher's signature 10,7. Date of publishing: 30.09.2023. Dummy layout is replicated at Publishing House «BelSU» Belgorod National Research University. Address: 85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia

CONTENTS

CARDIOLOGY

- 219 **Kolesnikova E.V., Myachina O.V., Pashkov A.N.**
Analysis of the Level of Freely Circulating DNA and Exercise Tolerance in Patients with Chronic Heart Failure
- 231 **Osipova O.A., Shepel R.N., Karutskaya O.A., Komisov A.A., Demko V.V., Belousova O.N., Chupakha M.V.**
The Role of Circulating Biomarkers in Post-COVID-19 Patients

STOMATOLOGY

- 245 **Romanova R.O., Zyulkina L.A., Ivanov P.V., Efremova A.V., Kuryaev I.I.**
Evaluation of the Effectiveness of Various Methods of Polishing the Surface of the Tooth Root: an in vitro Study
- 253 **Filippova T.S., Trunin D.A., Razumny V.A., Zakharova I.A.**
Improving the Manufacture of Complete Removable Protheses
- 261 **Ashurko I.P., Krylova D.A., Shekhter A.B., Davletshin D.N., Tarasenko S.V.**
Using of a Collagen Matrix for Soft Tissue Augmentation in the Frontal Area of the Maxilla
- 274 **Kopytov A.A., Leontiev V.K.**
Hydromechanical Load and Water Hammer as Etiological Factors of Periodontitis
- 286 **Solomatina N.N., Postnikov M.A., Solomatina A.O., Kostionova-Ovod I.A.**
The Possibilities of Using Saliva Facies Analysis in the Diagnosis of Oral Diseases

SURGERY

- 295 **Isabaeva Zh.N., Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Oleinik N.V., Al-Kanani E.S., Ksenofontov A.O.**
Surgical Tactics in Acute Disorders of Mesenteric Circulation and its Consequences
- 307 **Vainer Yu.S., Atamanov K.V.**
A Clinical Case of Emergency Radical Surgery for a Locally Advanced Tumor of the Colon

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

УДК 616.12-008.46:796:575.191
DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-219-230
Обзорная статья

Анализ уровня свободно циркулирующей ДНК и переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Колесникова Е.В. , Мячина О.В. , Пашков А.Н. 

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10
E-mail: elenaolimp03@mail.ru

Аннотация. Целью данного исследования стало изучение уровня свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в крови у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от содержания мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), функционального класса (ФК) и оценки качества жизни согласно Миннесотскому опроснику (MHFLQ). Было обследовано 90 человек обоего пола, из которых 67 страдали ХСН и 23 являлись практически здоровыми, не предъявляющими каких-либо жалоб на момент исследования. У пациентов отслеживали показатели липидного профиля, глюкозы, креатинина, уровня NT-proBNP в крови, проводили ЭКГ и эхокардиографию (ЭХО-КГ). Для клинической оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных проводился тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ). Самостоятельная оценка пациентами своего клинико-функционального состояния проводилась путем заполнения Миннесотского опросника. Уровень сцДНК определяли по методу Лактионова П.П., Тамкович С.Н., Рыковой Е.Ю., 2005 г. Согласно полученным данным, анализ объективного (по результатам Т6МХ) и субъективного (балл MHFLQ) состояния пациентов с ХСН обнаруживает прямую зависимость между данными показателями, а именно снижение переносимости физической нагрузки сопровождается ухудшением качества жизни. Установлена обратная зависимость уровней сцДНК и NT-proBNP в крови с переносимостью физической нагрузки. Выявлено характерное ухудшение лабораторных показателей у больных ХСН на фоне снижения функциональных возможностей ССС. Исходя из этого, представляется возможным определение уровня сцДНК в крови пациента с ХСН в качестве одного из маркеров степени тяжести состояния. Учитывая высокую актуальность проблемы сердечной недостаточности, поиск новых биомаркеров для оценки прогноза этого заболевания остается важным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: свободно циркулирующая ДНК, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс, мозговой натрийуретический пропептид, физическая нагрузка, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Колесникова Е.В., Мячина О.В., Пашков А.Н. 2023. Анализ уровня свободно циркулирующей ДНК и переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Актуальные проблемы медицины. 46 (3): 219–230. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-219-230



Analysis of the Level of Free-Circulating DNA and Exercise Tolerance in Patients with Chronic Heart Failure

Elena V. Kolesnikova , Olga V. Myachina , Alexander N. Pashkov 

Burdenko Voronezh State Medical University,
10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia
E-mail: elenaolimp03@mail.ru

Abstract. In the course of this work, the level of fcDNA in the blood of patients with chronic heart failure (CHF) was analyzed with the main clinical and laboratory parameters: the level of natriuretic brain propeptide (NT-proBNP), as well as with the functional class (FC) and assessment of life quality according to the Minnesota questionnaire (MHFLQ). The study group included 90 people, of which 67 people had a diagnosis of CHF, and 23 people were healthy volunteers. All patients underwent the necessary examination, including a biochemical blood test with the determination of lipid spectrum, glucose, creatinine and NT-proBNP, as well as ECG registration and echocardiography. The next diagnostic step was a 6-minute walk test with calculation of the distance and determination of the functional class, as well as self-completion of the Minnesota questionnaire by patients in order to study the quality of life. The level of fcDNA was determined by the method of Laktionov P.P., Tamkovich S.N., Rykova E.Yu., 2005. The data obtained indicate a direct relationship between the subjective and objective state of the patient, while the decrease in the functional capabilities is accompanied by a progressive increase in laboratory markers. The problem of CHF remains actual medical and social problem, which requires further study. The search for new diagnostic methods that make it possible to characterize in more detail the condition of a patient suffering from this disease undoubtedly remains one of the highest priority tasks. Further study of the issue is necessary not only to expand diagnostic capabilities, but also for prognostic assessment of the clinical situation, taking into account the individual characteristics of the patient.

Keywords: free circulating DNA, chronic heart failure, functional class, brain natriuretic propeptide, physical activity, cardiovascular diseases

For citation: Kolesnikova E.V., Myachina O.V., Pashkov A.N. 2023. Analysis of the Level of Free-Circulating DNA and Exercise Tolerance in Patients with Chronic Heart Failure. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 219–230 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-219-230

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено ее тяжелым течением, частыми госпитализациями, высоким уровнем инвалидизации и смертности [Агеев, 2006; Мареев, 2018]. Распространенность ХСН продолжает увеличиваться с каждым годом, что во многом связано с неадекватной терапией заболеваний, являющихся причинами развития ХСН: артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [De Boer et al., 2018; Tsao et al., 2018].

В настоящее время основной стратегический подход эффективного лечения пациентов с ХСН и соответственно улучшения качества их жизни заключается в выявлении заболевания на ранних стадиях. Для этого проводится поиск новых биомаркеров ХСН [Кожевникова, Беленков, 2021]. Так, в ряде исследований показана значимая роль экспрессии свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) при патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) [Алиева и др., 2022; Трофимова и др., 2022]. Однако основным лабораторным маркером ХСН остается уровень мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) [Агеев и др., 2020; Mueller et al., 2019].

Важным моментом в определении тактики лечения и прогноза заболевания является клиничко-функциональное состояние пациента. Существуют методы самоконтроля состояния, предполагающие заполнение пациентом различных опросников и дающие врачу

своевременную информацию о субъективном статусе больного [Бондарчук и др., 2020], а также формы объективного контроля, выполняемые под наблюдением медицинского персонала с целью определения степени функционального нарушения ССС.

Основным методом, используемым в практике для определения переносимости физической нагрузки пациентом с ХСН, является тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) [Toukhsati et al., 2019; Dasari et al., 2020]. Методика проведения данного исследования проста и не требует специальной подготовки и оборудования, что позволяет выполнять его в амбулаторных условиях.

Для самостоятельной оценки качества жизни больных с сердечной недостаточностью наибольшее распространение получил Миннесотский опросник (MHFLQ) [Rector et al., 1987]. Он включает в себя 21 вопрос, наиболее полно охватывающий физическое и эмоциональное состояние пациента, и в настоящее время является условным «золотым стандартом» с доказанной высокой валидностью, чувствительностью и воспроизводимостью в многочисленных исследованиях [Mannheimer et al., 2007].

Таким образом, **целью данного исследования** стало изучение уровня сцДНК в крови у больных ХСН в зависимости от содержания NT-proBNP, ФК и оценки качества жизни согласно MHFLQ.

Материалы и методы

Было обследовано 90 человек обоего пола. Из них 67 лиц в возрасте от 54 до 80 лет страдали ХСН и 23 практически здоровых, не предъявляющих каких-либо жалоб на момент исследования, в возрасте от 18 до 45 лет (Контроль).

Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 50 до 80 лет, пациенты с установленным диагнозом ХСН.

Критериями исключения были: злокачественное новообразование вне зависимости от стадии и локализации, включая наличие в анамнезе, ХСН IV ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA), ХСН III стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, ожирение 2 и более степени (ИМТ более 35 кг/м²), дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²), наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе давностью менее 6 месяцев, хроническая болезнь почек (ХБП) СЗБ стадии и более, заболевания иммунной системы, любое хроническое заболевание в стадии обострения.

Для клинической оценки функционального состояния ССС у больных проводился тест 6-минутной ходьбы [Toukhsati et al., 2019]. Результатом теста являлось определение функционального класса ХСН в зависимости от пройденной пациентом дистанции (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Интерпретация результатов теста 6-минутной ходьбы
Interpreting 6-Minute Walk Test Results

Функциональный класс ХСН	Дистанция (метры)
Нет ХСН	>551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

Самостоятельная оценка пациентами своего клиничко-функционального состояния проводилась путем заполнения Миннесотского опросника [Rector et al., 1987]. Для ответа



на каждый вопрос предусмотрены баллы от 0 до 5, соответствующие выраженности нарушений. Максимальный балл – 105 отражает худшее качество жизни (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLHFO)
Minnesota Quality of Life Questionnaire in Patients with CHF (MLHFO)

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

Вопрос	Балл
отеков голеней, стоп?	0, 1, 2, 3, 4, 5
необходимости отдыхать днем?	0, 1, 2, 3, 4, 5
трудности подъема по лестнице?	0, 1, 2, 3, 4, 5
трудности работать по дому?	0, 1, 2, 3, 4, 5
трудности с поездками вне дома?	0, 1, 2, 3, 4, 5
нарушение ночного сна?	0, 1, 2, 3, 4, 5
трудности общения с друзьями?	0, 1, 2, 3, 4, 5
снижения заработка?	0, 1, 2, 3, 4, 5
невозможности заниматься спортом, хобби?	0, 1, 2, 3, 4, 5
снижения сексуальной активности?	0, 1, 2, 3, 4, 5
ограничений в диете?	0, 1, 2, 3, 4, 5
чувства нехватки воздуха?	0, 1, 2, 3, 4, 5
необходимости лежать в больнице?	0, 1, 2, 3, 4, 5
чувства слабости, вялости?	0, 1, 2, 3, 4, 5
необходимости платить?	0, 1, 2, 3, 4, 5
побочного действия лекарств?	0, 1, 2, 3, 4, 5
ощущения себя обузой для родных?	0, 1, 2, 3, 4, 5
чувства потери контроля?	0, 1, 2, 3, 4, 5
чувства беспокойства?	0, 1, 2, 3, 4, 5
чувства депрессии?	0, 1, 2, 3, 4, 5
потери способности концентрировать внимание и проблем памяти?	0, 1, 2, 3, 4, 5

Варианты ответов: 0 - нет; 1 - очень мало; ...5 - очень много

Всем пациентам определялся уровень NT-проBNP в крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов NT-проBNP-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия).

Определение концентрации ДНК в сыворотке крови проводили по методу П.П. Лактионова, С.Н. Тамкович, Е.Ю. Рыковой:

1) к 500 мкл исследуемой сыворотки добавляли 500 мкл раствора, содержащего 3 мг микшированного мелкодисперсного стекла (ММС) с 40 мМ этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в 10 мМ буфере трис HCL, pH = 6,4;

2) смесь инкубировали на качалке 5 минут, затем центрифугировали 10 сек при 1000 об/мин. Надосадок удаляли. Осадок стекла дважды промывали буферным раствором, содержащим 4,5 мМ гуанидина тиоцианат (AppliChem) с 20 мМ ЭДТА в 10 мМ трис HCL буфере, pH = 6,4. Стекло отделяли центрифугированием при 1000 об/мин 10 секунд. Надосадок удаляли;

3) осадок стекла дважды промывали 25 % изопропанолом с 100 мМ NaCl в 10 мМ HCL, pH = 8. Стекло отделяли центрифугированием при 1000 об/мин 10 секунд. Надосадок удаляли декантацией;

4) ДНК с ММС выделяли элюированием 1 мл 5мМ NaHCO₃, pH = 8 в течение 2 минут, затем центрифугированием при 10 000 об/мин. Надосадок нейтрализовали 0,5 мл 40 мМ буфером трис HCL, pH = 7,1;

5) далее добавляли 75 мкл DAPI (1 мкг в 1 мл в буфере Маклавейна, pH = 6,8), измеряли флуоресценцию на спектрофлуориметре Spekol (длина волны возбуждения 360 нм, волны испускания – 480 нм). Измеряли процент возбуждения. Калибровочная кривая строилась с использованием стандартного раствора фрагментированной ДНК тимуса теленка (Sigma-Albrich) от 20 до 500 мг.

Полученные данные анализировали с помощью программ Microsoft Office Excel (2007) и Statistica SPSS 17. Данные представлены как среднеарифметическое значение и ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты по итогам теста 6-минутной ходьбы были распределены на три функциональных класса (рис. 1).

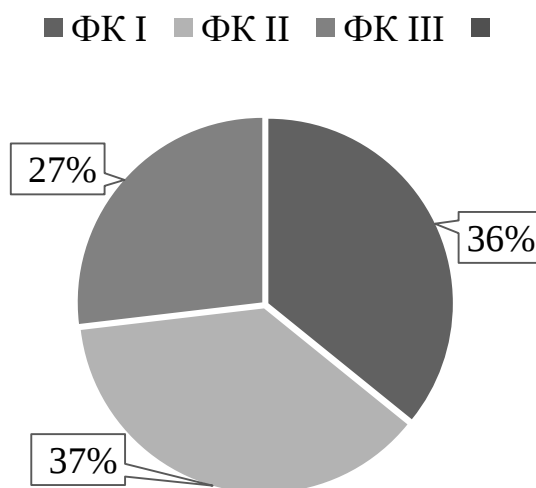


Рис. 1. Распределение больных ХСН по ФК
Fig. 1. Distribution of patients with CHF by FC

Полученные данные свидетельствуют о преобладании пациентов с ФК I и ФК II. ФК III представлен наименьшим числом больных.

По результатам MNFLQ рассчитана оценка качества жизни у больных ХСН в зависимости от функционального класса (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Оценка качества жизни у больных ХСН согласно Миннесотского опросника
Assessment of the quality of life in patients with CHF according to the Minnesota Questionnaire

Функциональный класс	Балл MNFLQ
I	22,3 ± 0,3
II	51,5 ± 0,34*
III	75,4 ± 0,41*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I при $p < 0,05$.

Согласно полученным данным, анализ объективного (по результатам Т6МХ) и субъективного (балл MHFLQ) состояния пациентов с ХСН обнаруживает прямую зависимость между данными показателями, а именно снижение переносимости физической нагрузки сопровождается ухудшением качества жизни.

Уровни сцДНК и NT-proBNP у больных ХСН в зависимости от ФК представлены на рис. 2 и 3.

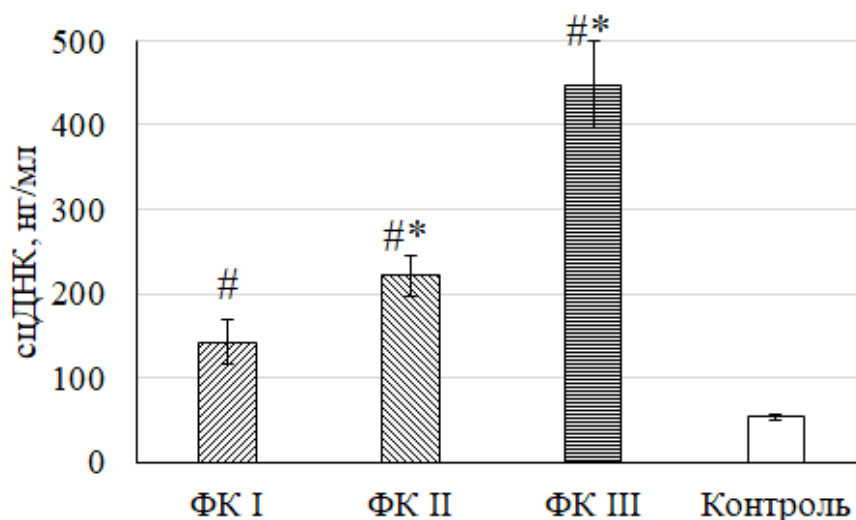


Рис. 2. Уровень сцДНК у больных ХСН в зависимости от ФК
Fig. 2. The level of fcDNA in patients with CHF depending on FC

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I при $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

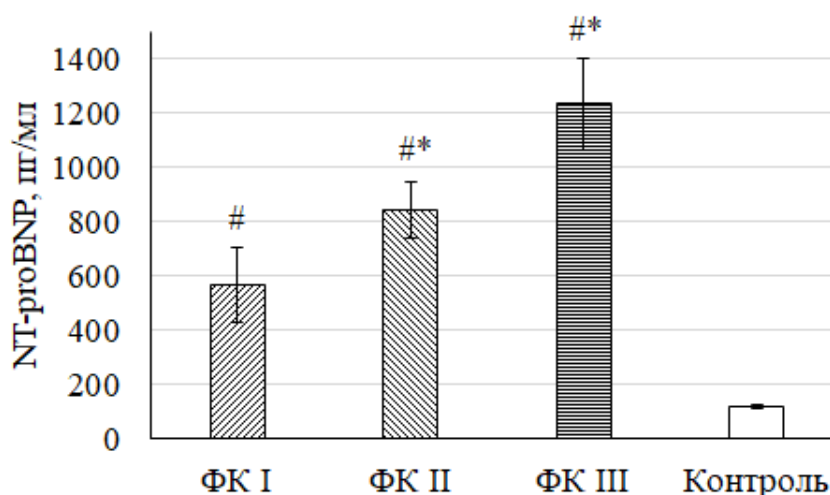


Рис. 3. Уровень NT-proBNP у больных ХСН в зависимости от ФК
Fig. 3. Level of NT-proBNP in patients with CHF depending on FC

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I при $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

При оценке уровня сцДНК в крови у больных ХСН выявлено, что исследуемый показатель в группе ФК III в 2 раза выше значения в группе ФК II, в 3,2 раза выше значения в группе ФК I и в 8,3 раза выше аналогичного показателя в группе контроля. Это свидетельствует о достоверном повышении уровня сцДНК относительно контрольной группы

($p < 0,05$). Изменения уровня сцДНК также достоверно значимы во всех группах ФК относительно друг друга ($p < 0,05$).

Аналогичная оценка проведена для уровня NT-proBNP во всех исследуемых группах. Уровень NT-proBNP в группе ФК III максимальный и превышает уровень в группе ФК II в 1,5 раза, в группе ФК I – в 2 раза.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии обратной зависимости между показателем уровня сцДНК и ФК, а именно прогрессирующее снижение функциональных возможностей ССС, выявленное при проведении теста 6-минутной ходьбы, сопровождается увеличением количества сцДНК в крови пациента. Кроме того, аналогичная закономерность присутствует и в случае с уровнем NT-proBNP в крови, то есть наличие более высокого ФК сопровождается одновременным увеличением обоих лабораторных показателей.

Обсуждение

Как упоминалось ранее, тест 6-минутной ходьбы – это простой и доступный метод оценки тяжести состояния пациента с ХСН. Пройденная пациентом дистанция – необходимый показатель для динамического наблюдения за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы. В представленной группе пациентов максимальное число больных относится к ФК II. Это согласуется с данными одного из наиболее масштабных исследований по изучению проблемы ХСН в Российской Федерации – ЭПОХА-Госпиталь-ХСН, 2003–2005. При распределении всех госпитализированных пациентов с ХСН по результатам теста 6-минутной ходьбы наибольшее количество составил ФК II (47,4 %).

Основным источником секреции NT-proBNP являются кардиомиоциты преимущественно левого желудочка. Его патофизиологические эффекты направлены на ослабление системной и почечной вазоконстрикции, уменьшение объема внеклеточной жидкости, снижение пред- и постнагрузки на сердце, уменьшение склеротических процессов в ССС и почках [Алиева и др., 2018; Califf, 2018].

Как правило, физическое состояние пациента коррелирует с лабораторными показателями, в частности повышение основного маркера ХСН NT-proBNP сопровождается снижением толерантности к нагрузкам [Михеева и др., 2018]. Причем увеличение уровня NT-proBNP в крови отмечается не только у пациентов с ФК III–IV, но и с ФК I [Karabulut et al., 2005].

В то же время существует отдельная категория пациентов, у которых данная закономерность отсутствует. При наличии высокого уровня лабораторных маркеров ХСН функциональное состояние ССС не страдает в силу приема оптимальной медикаментозной терапии или хороших компенсаторных возможностей организма. В такой ситуации множество исследований показывают необходимость «лабораторно-ориентированного подхода», то есть максимальное снижение значений биомаркеров с целью предотвращения декомпенсаций ХСН и госпитализаций, а не только достижение клинического благополучия [Troughton et al., 2000; Cunningham et al., 2020].

Все больше внимания в настоящее время уделяется поиску новых лабораторных маркеров для диагностики ХСН [Bayés-Genis et al., 2018; Chen et al., 2019]. Ряд работ посвящен изучению уровня сцДНК в крови пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [Алиева и др., 2022; Трофимова и др., 2022; Devaux, 2020; Polina et al., 2020]. СцДНК представляет собой фрагментированную нуклеиновую кислоту, которая свободно циркулирует в биологических жидкостях: крови, моче, слюне, спинномозговой жидкости [Devaux, 2020]. Известно, что в физиологических условиях ее уровень может увеличиваться при физических нагрузках и у пожилых лиц [Haller et al., 2018; Polina et al., 2020]. Однако большой интерес представляет изучение концентрации сцДНК в крови пациентов с кардиоваскулярной патологией. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы основной механизм повышения уровня сцДНК в крови – гибель кардиомиоцитов



(апоптоз или некроз) с последующим выходом сцДНК в кровоток, причем возможно дифференцировать тот или иной вид гибели клеток, в зависимости от размера сцДНК [Zemmour et al., 2018]. Так, ДНК, высвобождаемая при запрограммированной гибели клеток, состоит из мелких фрагментов и включает 180–200 пар нуклеотидов (п. н.) [Devaux, 2020; Polina et al., 2020]. В случае некроза обнаруживается высокомолекулярная ДНК, состоящая примерно из 10 000 п. н. [Sherwood, Weimer, 2018]. Имеющиеся на сегодняшний день данные по уровню сцДНК при сердечно-сосудистой патологии немногочисленны и преимущественно отражают ее концентрацию при АГ и ИБС [Трофимова и др., 2022; Xie et al., 2018]. Кроме того, также ограничено число исследований на предмет взаимосвязи уровня сцДНК и других доказанных маркеров сердечно-сосудистой патологии (тропонины, NT-proBNP, креатинфосфокиназа-MB) [Xie et al., 2018]. Таким образом, изучение концентрации сцДНК у пациентов с ХСН, а также выявление закономерностей изменения ее уровня и других показателей, в частности, NT-proBNP, является перспективным направлением, основная цель которого – повышение диагностической точности лабораторных методов исследования.

Заключение

В проведенном исследовании выявлено характерное увеличение исследованных лабораторных показателей у больных ХСН на фоне снижения функциональных возможностей ССС. Было определено среднее значение сцДНК для каждого функционального класса: в ФК I оно составило $141,9 \pm 26,3$ нг/мл, во ФК II – $221,1 \pm 24,8$ нг/мл, в ФК III – $447,7 \pm 51,7$ нг/мл. Кроме того, аналогичный анализ был проведен с уровнем NT-proBNP в каждом ФК. Так, среднее значение в ФК I составило $565,5 \pm 138,02$ пг/мл, в ФК II – $841,24 \pm 103,3$ пг/мл, в ФК III – $1233,3 \pm 168,9$ пг/мл. Полученные данные свидетельствуют об обратной зависимости между клиническими и лабораторными показателями пациента: снижение толерантности к физической нагрузке сопровождается ростом уровня исследуемых биомаркеров. При этом диагностическая и прогностическая роль NT-proBNP у пациентов с ХСН определена давно. Однако в силу отсутствия у данного показателя абсолютной специфичности продолжается поиск новых биомаркеров. Исходя из полученных результатов, представляется возможным определение уровня сцДНК в крови пациента с ХСН в качестве одного из маркеров степени тяжести состояния. Учитывая высокую актуальность проблемы сердечной недостаточности, поиск новых биомаркеров для оценки прогноза этого заболевания остается важным и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

- Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Бадин Ю.М., Галявич А.С. и др. 2006. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная Недостаточность, 7 (1): 4–7.
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А. и др. 2022. Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания. Российский медицинский журнал, 5: 26–29.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. 2018. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины, 8 (5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Бондарчук С.В., Ионова Т.И., Один В.И., Поляков А.С., Ковалев А.В. 2020. Принципы и методы исследования качества жизни в медицине: учебное пособие для врачей-специалистов военно-медицинских организаций. СПб, ВМедА, 102.
- Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. 2021. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология, 61 (5): 4–16.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И.,

- Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. 2018. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология, 58 (6S): 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475
- Михеева О.О., Домогатский С.П., Ефремов Е.Е., Есипов Р.С. 2018. Молекулярные маркеры диагностики сердечной недостаточности. Кардиологический вестник, 13 (4): 62–67.
- Трофимова Е.А., Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Кирильчик С.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А. 2022. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. Российский кардиологический журнал, 27 (4): 4709.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020, 25 (11): 4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Bayés-Genis A., Lanfear David E., de Ronde Maurice W.J., Lupón J., Leenders J.J., Liu Zhen, Zuithoff Nicolaas P.A., Eijkemans Marinus J.C., Zamora E., De Antonio Marta, Zwinderman A.H., Pinto-Sietsma Sara-Joan, Pinto Yigal M. 2018. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. European Journal of Heart Failure, 20 (1): 67–75. doi: 10.1002/ehf.984
- Califf R.M. 2018. Biomarker definitions and their applications. Experimental Biology and Medicine, 243 (3): 213–221. doi:10.1177/1535370217750088
- Chen Y.-T., Wong L.L., Liew O.W., Richards M.A. 2019. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. Cells, 8 (12): 1651. doi: 10.3390/cells8121651
- Cunningham J.W., Claggett B., O'Meara E., Prescott M., Pfeffer M. et al. 2020. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. Journal of the American College of Cardiology, 76 (5): 503–514. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.072
- De Boer R.A., Naylor M., Christopher R. et al. 2018. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. JAMA Cardiol, 3 (3): 215–224. doi:10.1001/jamacardio.2017.4987
- Dasari T.W., Patel B., Wayangankar S.A. et al. 2020. Prognostic Value of 6-Minute Walk Distance in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Veterans Affairs Prospective Study. Tex Heart Inst. J., 47 (1): 10–14. doi: 10.14503/THIJ-17-6471.
- Devaux Y. 2020. Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA as a Heart Failure Biomarker? Can. J. Cardiol., 36 (6): 807–808.
- Haller N., Helmig S., Taenny P., Petry J., Schmidt S., Simon P. 2018. Circulating, cell-free DNA as a marker for exercise load in intermittent sports. PLoS ONE, 13 (1).
- Karabulut A., Kaplan A., Aslan C., Iltumur K., Toprak G., Toprak N. 2005. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. Acta Cardiol., 60 (6): 631–638. doi: 10.2143/ac.60.6.2004936
- Mannheimer B., Andersson B., Carlsson L., Währborg P. 2007. The validation of a new quality of life questionnaire for patients with congestive heart failure – an extension of the Cardiac Health Profile. Scand. Cardiovasc. J., 41: 235–241. doi: 10.1080/14017430701422454
- Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J., Kozhuharov N., Coatset A. et al. 2019. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. European Journal of Heart Failure, 21 (6): 715–731. doi: 10.1002/ehf.1494
- Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. 2020. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. Clin. Chim. Acta., 503: 145–150. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.013
- Rector T.S., Kubo, Cohn J.N. 1987. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart failure, 10: 198–209.
- Sherwood K., Weimer E.T. 2018. Characteristics, properties, and potential applications of circulating cell-free DNA in clinical diagnostics: a focus on transplantation. J. Immunol. Methods, 463: 27–38. doi: 10.1016/j.jim.2018.09.011



- Toukhsati S.R., Mathews S., Sheed A., Freijah I., Moncur L., Cropper P., Ha F.J., Hare D.L. 2019. Confirming a beneficial effect of the six-minute walk test on exercise confidence in patients with heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 1 (7): 165–71. doi: 10.1177/1474515119876784.
- Troughton R., Frampton C.M., Yandle T.G., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M. 2000. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 355: 1126–1130. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02060-2
- Tsao C.W., Lyass A., Enserro D., Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. 2018. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart. Fail.*, 6: 678–685. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Xie J., Yang J., Hu P. 2018. Correlations of Circulating Cell-Free DNA with Clinical Manifestations in Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Med. Sci.*, 356 (2): 121–129. doi: 10.1016/j.amjms.2018.04.007
- Zemmour H., Planer D., Magenheimer J., Moss J., Neiman D., Gilon D. et al. 2018. Non-invasive detection of human cardiomyocyte death using methylation patterns of circulating DNA. *Nat Commun.*, 9 (1): 1443. doi: 10.1038/s41467-018-03961-y

References

- Ageev F.T., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Badin Yu.M., Galyavich A.S. et al., 2006. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation – EPOCHA-CHF data. *Journal of Heart Failure*, 7 (1): 4–7 (in Russian).
- Alieva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A. 2022. Extracellular DNA and cardiovascular diseases. *Russian medical journal*, 5: 26–29 (in Russian).
- Alieva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T., Zhbanov I.V., Nikitin I.G. 2018. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archives of Internal Medicine*, 8 (5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345 (in Russian).
- Bondarchuk S.V., Ionova T.I., Odin V.I., Polyakov A.S., Kovalev A.V. 2020. *Principy i metody issledovaniya kachestva zhizni v medicine: uchebnoe posobie dlya vrachej-specialistov voenno-meditsinskix organizacij* [Principles and methods for studying the quality of life in medicine: a textbook for medical specialists of military medical organizations]. SPb, VMedA, 102.
- Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. 2021. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*, 61 (5): 4–16 (in Russian).
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gotye S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. 2018. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*, 58 (6S): 8–158 (in Russian).
- Mikheeva O.O., Domogatsky S.P., Efremov E.E., Esipov R.S. 2018. Molecular markers for diagnostics of cardiac failure. *Russian Cardiology Bulletin*, 13 (4): 62–67 (in Russian).
- Trofimova E.A., Kireeva V.V., Usoltsev Yu.K., Kirilchik S.V., Lepekhova S.A., Apartsin K.A. 2022. Circulating free DNA in hypertensive patients with high cardiovascular risk. *Russian journal of cardiology*, 27 (4): 4709 (in Russian).
- Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020, 25 (11): 4083 (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Bayés-Genis A., Lanfear David E., de Ronde Maurice W.J., Lupón J., Leenders J.J., Liu Zhen, Zuithoff Nicolaas P.A., Eijkemans Marinus J.C., Zamora E., De Antonio Marta, Zwinderman A.H., Pinto-Sietsma Sara-Joan, Pinto Yigal M. 2018. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*, 20 (1): 67–75. doi: 10.1002/ehf.984
- Califf R.M. 2018. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243 (3): 213–221. doi:10.1177/1535370217750088

- Chen Y.-T., Wong L.L., Liew O.W., Richards M.A. 2019. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. *Cells*, 8 (12): 1651. doi: 10.3390/cells8121651
- Cunningham J.W., Claggett B., O'Meara E., Prescott M., Pfeffer M. et al. 2020. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*, 76 (5): 503–514. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.072
- De Boer R.A., Naylor M., Christopher R. et al. 2018. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*, 3 (3): 215–224. doi:10.1001/jamacardio.2017.4987
- Dasari T.W., Patel B., Wayangankar S.A. et al. 2020. Prognostic Value of 6-Minute Walk Distance in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Veterans Affairs Prospective Study. *Tex Heart Inst. J.*, 47 (1): 10–14. doi: 10.14503/THIJ-17-6471.
- Devaux Y. 2020. Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA as a Heart Failure Biomarker? *Can. J. Cardiol.*, 36 (6): 807–808.
- Haller N., Helmig S., Taenny P., Petry J., Schmidt S., Simon P. 2018. Circulating, cell-free DNA as a marker for exercise load in intermittent sports. *PLoS ONE*, 13 (1).
- Karabulut A., Kaplan A., Aslan C., Iltumur K., Toprak G., Toprak N. 2005. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol.*, 60 (6): 631–638. doi: 10.2143/ac.60.6.2004936
- Mannheimer B., Andersson B., Carlsson L., Währborg P. 2007. The validation of a new quality of life questionnaire for patients with congestive heart failure – an extension of the Cardiac Health Profile. *Scand. Cardiovasc. J.*, 41: 235–241. doi: 10.1080/14017430701422454
- Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J., Kozhuharov N., Coatset A. et al. 2019. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21 (6): 715–731. doi: 10.1002/ehf.1494
- Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. 2020. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin. Chim. Acta.*, 503: 145–150. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.013
- Rector T.S., Kubo, Cohn J.N. 1987. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart failure*, 10: 198–209.
- Sherwood K., Weimer E.T. 2018. Characteristics, properties, and potential applications of circulating cell-free DNA in clinical diagnostics: a focus on transplantation. *J. Immunol. Methods*, 463: 27–38. doi: 10.1016/j.jim.2018.09.011
- Toukhsati S.R., Mathews S., Sheed A., Freijah I., Moncur L., Cropper P., Ha F.J., Hare D.L. 2019. Confirming a beneficial effect of the six-minute walk test on exercise confidence in patients with heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 1 (7): 165–71. doi: 10.1177/1474515119876784.
- Troughton R., Frampton C.M., Yandle T.G., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M. 2000. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 355: 1126–1130. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02060-2
- Tsao C.W., Lyass A., Enserro D., Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. 2018. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart. Fail.*, 6: 678–685. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Xie J., Yang J., Hu P. 2018. Correlations of Circulating Cell-Free DNA with Clinical Manifestations in Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Med. Sci.*, 356 (2): 121–129. doi: 10.1016/j.amjms.2018.04.007
- Zemmour H., Planer D., Magenheimer J., Moss J., Neiman D., Gilon D. et al. 2018. Non-invasive detection of human cardiomyocyte death using methylation patterns of circulating DNA. *Nat Commun.*, 9 (1): 1443. doi: 10.1038/s41467-018-03961-y

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.



Поступила в редакцию 27.06.2023
Поступила после рецензирования 28.07.2023
Принята к публикации 11.08.2023

Received 27.06.2023
Revised 28.07.2023
Accepted 11.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Колесникова Елена Викторовна, соискатель кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0009-0001-7622-1438](https://orcid.org/0009-0001-7622-1438)

Elena V. Kolesnikova, Applicant of the Department of Polyclinic Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Мячина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0002-6124-4469](https://orcid.org/0000-0002-6124-4469)

Olga V. Myachina, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Пашков Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0003-2454-0397](https://orcid.org/0000-0003-2454-0397)

Alexander N. Pashkov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

УДК 616-022.6:616-06:616.12-008.1

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244

Обзорная статья

Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19

Осипова О.А.¹ , Шепель Р.Н.¹ , Каруцкая О.А.² , Комисов А.А.² ,
Демко В.В.¹ , Белоусова О.Н.² , Чупаха М.В.²

¹⁾ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины Минздрава России,

Россия, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3;

²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция внесла весомые коррективы в состояние пациентов, уже страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Похожие механизмы развития фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и сердечной недостаточностью заставили обратить внимания на биомаркеры воспаления. Тяжелый цитокиновый шторм, характерный для COVID-19, имеет решающее значение для понимания исхода заболевания. При тяжелом течении COVID-19 отмечены высокие уровни интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-10, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), в отличие от пациентов с легкой и умеренной формой заболевания. Повышение уровня MCP-1 при тяжелом течении COVID-19 позволяет предположить, что его секреция может играть одну из ключевых ролей в реактивном воспалительном процессе, связанном с COVID-19. Установлено, что ИЛ-10 и MCP-1 являются предикторами тяжести заболевания COVID-19 и риска смерти таких пациентов. Матриксные металлопротеиназы (ММП) также оказываются вовлечены в развитие патологии легких и могут выступать в качестве раннего индикатора дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. В данном обзоре рассмотрены биомаркеры воспаления, такие как ММП, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, интерлейкины, MCP-1, на предмет их возможности служить объективными маркерами ранней диагностики и прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарный хемотаксический белок-1, COVID-19, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А., Комисов А.А., Демко В.В., Белоусова О.Н., Чупаха М.В. 2023. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19. Актуальные проблемы медицины. 46 (3): 231–244. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244

Финансирование: Работа выполнена без внешних источников финансирования.



The Role of Circulating Biomarkers in Post-COVID-19 Patients

Olga A. Osipova¹ , Ruslan N. Shepel¹ , Olga A. Karutskaya² ,
Aleksandr A. Komisov² , Vladislav V. Demko¹ , Oksana N. Belousova² ,
Marina V. Chupakha²

¹) National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health
of Russia,

10-3 Petroveryegsky Lane, Moscow 101990, Russia;

²) Belgorod National Research University,

85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru

Abstract. The new coronavirus infection has made significant adjustments to the condition of patients already suffering from cardiovascular diseases. Similar mechanisms of fibrosis in patients with severe COVID-19 and heart failure have drawn attention to inflammatory biomarkers. The severe cytokine storm that is characteristic of COVID-19 is critical to understanding the outcome of the disease. In severe COVID-19, higher levels of interleukin-2, interleukin-6, interleukin-10, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were noted than in patients with mild to moderate form of the disease. Elevated levels of MCP-1 in severe COVID-19 suggest that its secretion may play a key role in the reactive inflammatory process associated with COVID-19. It has been established that IL-10 and MCP-1 are predictors of the severity of COVID-19 disease and the risk of death in such patients. Matrix metalloproteinases (MMPs) are also involved in the development of lung pathology and may act as an early indicator of respiratory failure in patients with COVID-19. In this review, biomarkers of inflammation, such as MMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, interleukins, MCP-1, are considered for their ability to serve as objective markers for early diagnosis and prognosis of the development of cardiovascular complications in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, monocytic chemotactic protein-1, COVID-19, chronic heart failure, cardiovascular disease

For citation: Osipova O.A., Shepel R.N., Karutskaya O.A., Komisov A.A., Demko V.V., Belousova O.N., Chupakha M.V. 2023. The Role of Circulating Biomarkers in Post-COVID-19 Patients. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 231–244 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244

Funding: The work was carried out without external sources of funding.

Введение

В 2019 году с момента появления новой коронавирусной инфекции на систему здравоохранения выпала беспрецедентная нагрузка. COVID-19 является заболеванием, поражающим, помимо легких, другие органы и системы. Среди больных, перенёсших COVID-19, были выделены группы лиц, имеющие выраженные факторы риска тяжелого течения COVID-19 и последствия в виде осложнений. К группе высокого риска были отнесены пациенты пожилого возраста, больные с ведущими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или с высоким сердечно-сосудистым риском из-за одного или нескольких факторов риска, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия и/или ожирение, а также онкологические заболевания [Баздырев и др., 2020]. В структуре смертности от COVID-19 среди различных коморбидных состояний лидирующее место занимает ГБ, СД и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Рассохин и др., 2020]. При этом установлено, что диагноз хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов с COVID-19 повышает риски смерти по сравнению с больными без ХСН более чем в 1,8 раз [Goyal et al., 2021]. Более того, недавние исследования показали, что некоторые биологи-

ческие изменения, вызванные COVID-19 во всех органах, сохраняются долгое время после перенесенного заболевания [Nalbandian et al., 2021].

Новая инфекция COVID-19 внесла дополнительные коррективы в состояние пациентов, уже страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 было связано с высокой смертностью. Кроме того, COVID-19 сам по себе может вызывать сердечно-сосудистые заболевания, включая повреждение миокарда, аритмии, острый коронарный синдром (ОКС) и венозную тромбоэмболию (ВТЭ). Недавние данные британского популяционного исследования OpenSAFELY с участием более 17 миллионов пациентов были основаны на этом подходе [Williamson et al., 2020]. OpenSAFELY количественно оценил широкий спектр клинических факторов риска смерти от COVID-19, некоторые из которых ранее не были хорошо охарактеризованы. Не было никакой связи между артериальной гипертензией (определяемой как зарегистрированный диагноз или артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. при последнем измерении) и смертностью от COVID-19 (отношение рисков: 0,95, 95 % доверительный интервал: 0,89–1,01). Напротив, возраст, сердечно-сосудистые заболевания, СД, ожирение, респираторные заболевания, злокачественные новообразования почек, печени, неврологические и аутоиммунные заболевания в анамнезе были связаны с повышенным риском смерти. Самым сильным предиктором смертности был возраст [Суджаева и др., 2022].

В связи с чем особый интерес представляет изучение данных характеристик биологических маркеров, которые участвуют в механизмах прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязь с COVID-19. Биомаркеры могут выступать в качестве «предшествующих биомаркеров» (прогнозирование будущего развития заболевания), «биомаркеров скрининга» (выявление субклинического заболевания), «диагностических биомаркеров» (распознавание клинически выраженного заболевания), «биомаркеров стадии» (определение тяжести заболевания), «прогностических и терапевтических биомаркеров» (прогнозирование развития заболевания и ответа на терапию соответственно), а также являться критериями включения/исключения и исхода клинических исследований.

Цель обзора: провести анализ современных данных о роли циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19.

Методы и источники исследования

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), eLibrary с использованием ключевых слов: матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases), моноцитарный хемотаксический белок-1 (monocytic chemotactic protein-1), коронавирусная инфекция (coronavirus infection), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализировано 264 источника. Глубина поиска составила 5 лет. Годы поиска 2018–2023. В обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2018 г., если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы. Данный обзор носит описательный характер.

Взаимосвязь биомаркеров воспаления с течением COVID-19

COVID-19 имеет несколько стадий тяжести, начиная от малосимптомного заболевания и заканчивая полиорганной недостаточностью и летальным исходом. Механизмы, по которым COVID-19 протекает в легкой форме или у некоторых пациентов прогрессирует в тяжелое полиорганное, а иногда и фатальное заболевание с дыхательной недостаточностью, неизвестны. В продолжение всех исследований особый интерес в последние годы представляет длительный COVID-19 и постковидный синдром как осложнение длительного воздействия COVID-19 [Бунова и др., 2021]. Определено, что почти у трети (30,2 %)



выздоровевших пациентов, перенесших госпитализацию, был хронический COVID-19, при этом у 23,8 % наблюдался как минимум один клинический симптом, а у 6,4 % – более одного симптома [Trihandini et al., 2023]. В нескольких исследованиях оценивалось, могут ли стандартные клинические биомаркеры предсказать тяжесть и продолжительность длительного COVID-19. Лишь немногие из этих исследований рассматривали новые биомаркеры с использованием объективных подходов к прогнозированию сердечно-сосудистых проявлений, связанных с длительным COVID-19. В целом эти исследования показывают, что циркулирующие биомаркеры воспаления и коагуляции могут сохраняться во время длительного COVID-19 и, следовательно, потенциально указывать на измененный сердечный метаболизм и повышенные тромбоэмболические и сердечно-сосудистые риски.

При этом такие биомаркеры, как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-10 (ИЛ-10), значимо коррелировали с тяжестью заболевания и летальным исходом [Потапнев и др., 2021]. Разработанные различные модели для прогнозирования смертности на основе базовых измерений нескольких белковых маркеров [Hu et al., 2021] показали, что экспрессия интерлейкина-6 (ИЛ-6) служит синергистом для индуцирования различных провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MCP-1 и интерлейкин-8 (ИЛ-8). При этом пациенты с тяжелой формой COVID-19 показали более высокие уровни интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, интерлейкина-7 (ИЛ-7), ИЛ-10, MCP-1, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), макрофагального воспалительного белка-1 α и гранулоцитов-CSF, чем пациенты с легкой и умеренной формой инфекции [Liu et al., 2020]. Данные об уровнях MCP-1 при тяжелом течении COVID-19 позволяют предположить, что секреция MCP-1 связана с наличием повреждения легких [Wynn et al., 2016; Бородулина и др., 2021], а также указывает на то, что этот хемокин может играть патогенетическую роль в реактивном воспалительном процессе, связанном с новой коронавирусной инфекцией. Определено, что ИЛ-10 и MCP-1 являются биомаркерами, ассоциированными с тяжестью заболевания COVID-19, и могут быть предикторами риска смерти у пациентов с COVID-19 [Sindelar et al., 2021].

Установлено, что патогенетические механизмы развития фиброза у пациентов тяжелой формы COVID-19 и развития кардиального фиброза при прогрессировании сердечной недостаточности схожи [Wang et al., 2020]. Это обусловило инициацию новых исследований, направленных на изучение роли биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 с сердечно-сосудистыми осложнениями, в плане их клинической значимости и участия в предсказывании прогноза.

Уровни биомаркеров у пациентов с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной системы на фоне COVID-19

Многие научные исследования демонстрируют нам, что матриксные металлопротеиназы (ММП) оказываются вовлечены в развитие патологии легких. Например, ММП-9 способствует поражению легких, связанному с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), тогда как матриксная металлопротеиназа-7 (ММП-7) и ММП-9 связаны с астмой, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и идиопатическим легочным фиброзом [Willeford et al., 2018]. В одном из исследований уровни MMP-7 и MMP-9 были значительно выше в сыворотке пациентов с ожирением и СД при болезни COVID-19, чем в группе без ожирения и без СД при COVID-19. Оба маркера также были значительно повышены у пациентов с ожирением и СД, у которых развился ОРДС, по сравнению с теми, у кого ОРДС не развился в течение всего периода наблюдения [Nasr El-Din et al., 2021]. Механизмы фиброза представляют хроническое нарушение баланса между депонированием и деградацией экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), реализуемого в основном с уча-

ствием ММП, которые в значительной степени контролируются тканевыми ингибиторами ММП (ТИМП) [Печерина и др. 2020].

У больных после перенесенного острого коронарного синдрома, несмотря на выполненную реперфузию миокарда, отмечалось значительное увеличение концентрации ММП-1 к 5 суткам, нарастающее максимально к 14 суткам и с последующим снижением к 28 суткам. Также у таких больных секретируются ММП-2, ММП-3, ММП-9 участвующие патогенетически в расщеплении коллагеновых волокон [Алексеева и др., 2021; Bajpai et al., 2019]. Дополнительно ММП-3 расщепляет множество компонентов ЭЦМ, а также ММП-3 опосредованно активирует ММП-1, ММП-7 и ММП-9 [Heidt et al., 2014]. Увеличенное содержание ММП-9 связано с прогностическим снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также неблагоприятным отдаленным прогнозом больных с ХСН [Печерина и др., 2020]. ММП-9, которая секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, тесно коррелирует с концентрацией ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена. Недавно было показано, что экспрессия гена ММП-9 повышается у пациентов с COVID-19 [Hazra et al., 2020], и уровни ММП-9, измеренные с помощью иммуноанализа, прямо пропорциональны риску дыхательной недостаточности [Ueland et al., 2020]. При этом показано, что уровни ММП-9 значительно повышаются у больных с тяжелым течением COVID-19 и связаны с высокой смертностью у этих пациентов [Abers et al., 2020].

Регуляция активности ММП в основном находится в равновесии с несколькими ТИМП. Эти протеазы чрезмерно экспрессируются и вызывают повреждение легочной ткани при некоторых респираторных заболеваниях. В частности, велика роль ММП-2, ММП-9 и ТИМП в течении ХОБЛ [Singh et al., 2019]. До сих пор сообщалось только об одном исследовании, в котором ММП-9 упоминается в качестве раннего индикатора дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [Ueland et al., 2020]. Моделирование дыхательных путей обычно включает повышенное действие ММП, индуцированное провоспалительными цитокинами. Показано, что активные формы кислорода (АФК) активируют ММП и инактивируют ТИМП [Singh et al., 2019]. ТИМП-1 является ингибитором, специфичным для ферментов деградации внеклеточного матрикса (ВМ). Определено, что выявляются более высокие уровни ТИМП-1 и комплексов ТИМП-1/ММП-9 и значительно более низкая активность циркулирующей общей ММП у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [Metzemaekers et al., 2021]. Так, в последующем установлена значительная положительная корреляция между изменениями ТИМП-1 и тяжестью заболевания, поэтому предполагают, что ТИМП-1 может служить неинвазивным биомаркером для прогноза при COVID-19. Эти результаты могут отражать специфический аспект участия ТИМП-1 в фиброзном процессе: ТИМП-1 представляет собой снижение деградации коллагена и является сильным предиктором раннего фиброза [Brusa et al., 2022].

Также широко обсуждается в последние годы роль цитокинов и хемокинов в развитии как сердечно-сосудистой патологии, заболеваний легких, так и прямого участия в цитокиновом шторме при COVID-19. Определено, что основные причины воспалительных и иммунологических нарушений у пациентов с критическим COVID-19 связаны с гиперактивацией Т-клеток и макрофагов после высвобождения массивных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины и хемокины. Процент пациентов с длительным COVID-19 с повышенными маркерами воспаления, о которых сообщалось в различных исследованиях, варьируется в широких пределах, от 10 до 73 %. Исследования показали, что COVID-19 обладает способностью активировать и созреть ИЛ-1 β , что, в свою очередь, может вызвать активацию других провоспалительных цитокинов в организме [Siu et al., 2019].

Было показано, что COVID-19 связан с активацией врожденного иммунитета, и наблюдалось увеличение нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов и естественных клеток-киллеров, а также снижение Т-клеток, включая CD4⁺ и CD8 во время всего периода заболевания. Примечательно, что во время инфекции у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение секреции или продукции ИЛ-8 и ИЛ-19 наряду со снижением CD4⁺ и CD8⁺



и Т-клеток в целом [Zhang et al., 2020]. Показано, что уровни ИЛ-6 и ферритина были выше у пациентов, умерших из-за COVID-19, чем у выздоровевших пациентов [Ruan et al., 2020]. Исследования показали, что увеличение секреции и активности ИЛ-6 в кровотоке может повысить артериальное давление и привести к последующим осложнениям [Furuu et al., 2010]. Также известно, что люди с высоким кровяным давлением, а также высоким уровнем ИЛ-6 и COVID-19 имеют очень высокий риск развития тяжелой дыхательной недостаточности [Сушенцева и др., 2020; Zhang et al., 2020]. В дополнение к предыдущему исследованию было обнаружено, что тяжелое повреждение легких может быть вызвано перепроизводством продукции ИЛ-6.

Кроме того, сывороточные уровни ИЛ-10 при цитокиновом шторме у пациентов с инфекцией COVID-19 значительно увеличиваются [Huang et al., 2020, Frisoni et al., 2021]. А у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОИТ, уровень ИЛ-10 в сыворотке крови значительно выше, чем у других пациентов, не находящихся в ОИТ [Diao et al., 2020]. Определено, что ИЛ-10 является одним из важнейших критериев выявления тяжести заболевания и прогнозирования течения заболевания у людей с COVID-19 [Dhar et al., 2020]. Важно отметить, что повышенный уровень ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть как противовоспалительным механизмом, так и иммуносупрессивным биомаркером [Diao et al. 2020].

На сегодня роль MCP-1 установлена рядом автором. MCP-1 является наиболее изученным представителем семейства CC-хемокинов при заболеваниях миокарда. MCP-1 заметно повышен в экспериментальных моделях ишемического и неишемического фиброза сердца и сверхэкспрессируется в образцах миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью [Chen et al., 2019; Frangogiannis et al., 2019]. Исследования с использованием подходов к генетической потере функции или фармакологического ингибирования на мышинных моделях подтверждают идею о том, что MCP-1 и его основной рецептор CC-хемокинов 2 типа (CCR2) играют критическую роль в фиброзе миокарда. На мышинной модели реперфузионного инфаркта миокарда разрушение MCP-1 ослабляло инфильтрацию миофибробластов. В модели гипертензивного фиброза введение антитела против MCP-1 уменьшало фиброзное ремоделирование [Костюк и др., 2021]. В модели ишемической неинфарктной кардиомиопатии, вызванной кратковременной повторяющейся ишемией и реперфузией, потеря MCP-1 ослабляла интерстициальный фиброз и улучшала дисфункцию левого желудочка сердца [Frangogiannis et al., 2019]. Более того, в моделях диабетической кардиомиопатии генетическое и фармакологическое ингибирование основного рецептора CCR2 MCP-1 усиливало фиброз [Tan et al., 2019].

На сегодняшний момент важным является возможность количественной оценки вклада различных биологических маркеров в развитие фиброза миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому целью многих научных исследований является в первую очередь поиск молекулярных биомаркеров, участвующих в разных звеньях фиброгенеза, которые могут в дальнейшем быть использованы в диагностике прогрессирования заболевания и могут являться возможными ориентирами для фармакотерапевтической тактики ведения пациентов.

Связь маркеров воспаления с эндотелиальной дисфункцией на фоне COVID-19

Вирусная инфекция COVID-19 повреждает эндотелиальные клетки, которые реагируют на повреждение, активируя при этом свертывающую систему. Протромботическое и прокоагулянтное состояние COVID-19 влечет за собой решающую роль в клинических проявлениях этого заболевания. Дисфункция эндотелиальных клеток индуцирует экспрессию биологических маркеров, тканевого фактора (ТФ) (с помощью механизмов, опосредованных ИЛ-1, TNF- α и ИЛ-6), выделяет фактор Виллебранда из телец Вейбеля – Паладе и активирует поверхностную экспрессию класса селектина молекул адгезии лейкоцитов,

таких как Р-селектин и Е-селектин, в целом способствуя образованию тромбов и рекрутированию лейкоцитов (т. е. тромбовоспалению) [Subramaniam et al., 2018, Giannis et al., 2020]. Взаимодействие вируса с эндотелиальным рецептором ангиотензинпревращающего фермента также может снижать превращение ангиотензина II (АТ II). АТ II не только способствует образованию тромба, но и индуцирует выработку ингибитора активатора плазминогена типа 1, препятствуя фибринолизу и растворению тромба [De Vita et al., 2023].

С другой стороны, тромбоциты способны воспринимать вирусную инфекцию и активироваться через распознавание образов (t-подобные рецепторы (tPR)), Fc-фрагмент иммуноглобулина и рецепторы комплемента. Активированные тромбоциты способствуют клиренсу патогенов, образуя агрегаты тромбоцитов и микротромбы, и содействуют образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВКЛ), паутинные структуры деконденсированного хроматина, содержащие ДНК, гистоны и гранулярные компоненты [Pertwi et al., 2019, Castaño et al., 2023].

НВКЛ обеспечивают каркас и стимул для образования тромбов с помощью различных механизмов, включая доставку активного ТФ, активацию внутреннего пути коагуляции посредством электростатических взаимодействий между гистонами и фосфолипидами тромбоцитов, возбуждение активации тромбоцитов посредством взаимодействия гистонов с t-ПР тромбоцитов и блокаду эндогенного антикоагулянтного антитромбина III и ингибитора ТФ (ИТФ) через активированные сериновые протеазы [Nappi et al., 2023]. Тяжелое воспаление также связано с дерегуляцией коагуляционной и фибринолитической систем путем воздействия на ключевые компоненты, участвующие в атеротромботическом процессе, такие как ТФ, антитромбин-III и белок С.

Заключение

Уровни биомаркеров, таких как матриксные металлопротеиназы, цитокинов и хемокинов могут значительно варьировать в течение COVID-19 в разные сроки течения заболевания, приема иммуномодулирующих препаратов или наличия коморбидной патологии пациента. Было обнаружено, что во время госпитализации некоторые биомаркеры были прогностическими для последующего клинического прогрессирования и, следовательно, могли идентифицировать пациентов с риском смерти. Несколько биомаркеров, включая МСР-1, TNF α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др., были связаны с летальными исходами при COVID-19. Однако многомерный анализ показал, МСР-1 и ИЛ-8 являются независимыми биомаркерами, ассоциированными со смертельным исходом, а уровни ИЛ-10 и МСР-1 в значительной степени связаны с тяжестью заболевания и предсказывают его прогрессирование [Зольникова и др., 2021]. ММП-9 являются маркерами ухудшения систолической функции ЛЖ и неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода по течению ХСН. Повышенные концентрации МСР-1 индуцируют ИЛ-6 и эндотелиальную дисфункцию, которая являлась основной причиной тяжести заболевания при COVID-19.

Список литературы

- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021. 76 (1). С. 51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
- Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция-актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 6–16. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16
- Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. Acta Biomedica Scientifica. 2021. 6 (1): 40–47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6



- Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Осипова О.А., Жернакова Н.И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (4): 2953. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2953
- Григорьева Н.Ю., Синичкина А.А., Самолук М.О. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 67–73. – doi 10.15829/1560-4071-2022-4846
- Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS-COV-2: Иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии. Экология человека 2021. № 1. С. 4–10. doi: 10.33396/1728-0869-2021-1-4-10
- Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. Цитокиновый шторм при COVID-19. Журнал. Международные обзоры: Клиническая практика и здоровье. № 1, 2021 г. С. 41–52.
- Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (10): 3933. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933>
- Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. Иммунология. 2021; 42 (2): 175–188. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188.
- Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Гаврилов П.В., Гриненко О.А. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020;12 (2): 7–30. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30>
- Суджаева О.А. Значение кардиометаболических факторов риска в период пандемии COVID-19: обзор консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / О. А. Суджаева // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 418–431. doi: 10.34883/PI.2022.25.4.006
- Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В. и др. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 191–195. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2729
- Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. JCI Insight. 2020. doi: 10.1172/jci.insight.144455
- Bajpai G., Bredemeyer A., Li W., Zaitsev K., Koenig A.L., Lokshina I., Mohan J., Ivey B., Hsiao H.M., Weinheimer C., Kovacs A., Epelman S., Artyomov M., Kreisel D., Lavine K.J. Tissue Resident CCR2- and CCR2+ Cardiac Macrophages Differentially Orchestrate Monocyte Recruitment and Fate Specification Following Myocardial Injury. Circ. Res. 2019 Jan 18; 124 (2): 263–278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314028
- Brusa S., Terracciano D., Bruzzese D., Fiorenza M., Stanziola L., Pinchera B., Valente V., Gentile I., Cittadini A., Mormile I., Mormile M., Portella G. Circulating tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) at COVID-19 onset predicts severity status. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 29; 9: 1034288. doi: 10.3389/fmed.2022.1034288
- Castaño M., Tomás-Pérez S., González-Cantó E., Aghababayan C., Mascarós-Martínez A., Santonja N., Herreros-Pomares A., Oto J., Medina P., Götte M., Mc Cormack B.A., Marí-Alexandre J., Gilabert-Estellés J. Neutrophil Extracellular Traps and Cancer: Trapping Our Attention with Their Involvement in Ovarian Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2023 Mar 22; 24 (6): 5995. doi: 10.3390/ijms24065995
- Chen B., Frangogiannis N.G. Chemokines in Myocardial Infarction. J. Cardiovasc. Transl. Res. 2021 Feb; 14 (1): 35–52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7
- Chen B., Huang S., Su Y., Wu Y.J., Hanna A., Brickshawana A., Graff J., Frangogiannis N.G. Macrophage Smad3 Protects the Infarcted Heart, Stimulating Phagocytosis and Regulating Inflammation. Circ. Res. 2019, 125: 55–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315069
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020 March-April; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193
- De Vita A., Franceschi F., Covino M. Increased Thrombotic Risk in COVID-19: Evidence and Controversy. J. Clin. Med. 2023 Jul 1; 12 (13): 4441. doi: 10.3390/jcm12134441

- Dhar S.K., Vishnupriyan K., Damodar S., Gujar S., Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. medRxiv. 2020; 1843: 2563.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Front Immunol. 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
- Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. Mol. Aspects. Med. 2019 Feb; 65: 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001
- Frisoni P., Neri M., Alfieri L. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α // Forensic Science, Medicine, and Pathology. – 2022 Mar; 18 (1): 4–19. doi: 10.1007/s12024-021-00414-9
- Furuya Y., Satoh T., Kuwana M. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. Int. J. Rheumatol. 2010; 2010: 720305. doi: 10.1155/2010/720305
- Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J. Clin. Virol. 2020; 127: 104362.
- Goyal P., Reshetnyak E., Khan S., Musse M., Navi B.B., Kim J., Allen L.A., Banerjee S., Elkind M.S.V., Shah S.J., Yancy C., Michos E.D., Devereux R.B., Okin P.M., Weinsaft J.W., Safford M.M. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. Circ Heart Fail. 2021 Sep; 14 (9): e008354. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008354
- Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis. Life Sci. 2020; 257 doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096
- Heidt T., Courties G., Dutta P., Sager H.B., Sebas M., Iwamoto Y., Sun Y., Da Silva N., Panizzi P., van der Laan A.M., Swirski F.K., Weissleder R., Nahrendorf M. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. Circ. Res. 2014 Jul 7; 115 (2): 284–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567
- Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. J. Med. Virol. 2021 Jan; 93 (1): 250–256. doi: 10.1002/jmv.26232
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. 2020 May; 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Metzemaekers M., Cambier S., Blanter M., Vandooren J., de Carvalho A.C., Malengier-Devlies B. et al. Kinetics of peripheral blood neutrophils in severe coronavirus disease 2019. Clin. Transl. Immunol. (2021) 10: e1271. 10.1002/cti2.1271.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Post-acute COVID-19 syndrome. Nat. Med. 2021 Apr; 27 (4): 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Nappi F., Bellomo F., Avtaar Singh S.S. Worsening Thrombotic Complication of Atherosclerotic Plaques Due to Neutrophils Extracellular Traps: A Systematic Review. Biomedicines. 2023 Jan 2; 11 (1): 113. doi: 10.3390/biomedicines11010113
- Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. Infect Drug Resist. 2021 Sep 28; 14: 4015–4025. doi: 10.2147/IDR.S329004
- Pertiwi K.R., de Boer O.J., Mackaaij C., Pabittei D.R., de Winter R.J., Li X., van der Wal A.C. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. J. Pathol. 2019 Apr; 247 (4): 505–512. doi: 10.1002/path.5212



- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Sindelar M., Stancliff E., Schweiger-Haber M. et al. Longitudinal metabolomics of human blood plasma reveals prognostic markers of the severity of COVID-19 disease. *Representative of Cell Med.* 2021; 2 (8): 100369. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100369
- Singh B., Ghosh N., Saha D., Sarkar S., Bhattacharyya P., Chaudhury K. Effect of doxycycline in chronic obstructive pulmonary disease – An exploratory study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 58: 101831. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101831
- Siu K.L., Yuen K.S., Castano-Rodriguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.* 2019; 33 (8): 8865–8877. doi: 10.1096/fj.201802418R
- Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front. Biosci.* 2018; 23: 1060–1081.
- Tan X., Hu L., Shu Z., Chen L., Li X., Du M., Sun D., Mao X., Deng S., Huang K. et al. Role of CCR2 in the Development of Streptozotocin-Treated Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes* 2019, 68: 2063–2073. doi: 10.2337/db18-1231
- Trihandini I., Muhtar M., Karunia Sakti D.A., Erlianti C.P. The effect of long-haul COVID-19 toward domains of the health-related quality of life among recovered hospitalized patients. *Front. Public Health.* 2023 Aug 3; 11: 1068127. doi: 10.3389/fpubh.2023.1068127
- Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *The Journal of Infection.* 2020; 81: e41–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320854/>.
- Ueland T., Holter J., Holten A., Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J. Infect.* 2020; 81: e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
- Wang J., Jiang M., Chen H., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild and severe SARS-Cov-2 infection: overview of 3939 COVID-19 patients in China and new concepts of pathogenesis and therapy. *J. Leukocyte biology.* 2020; 108 (1): 17–41. doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R
- Willeford A., Suetomi T., Nickle A., Hoffman H.M., Miyamoto S., Heller Brown J. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *J.C.I. Insight.* 2018. 3. doi: 10.1172/jci.insight.97054
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15; 44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015
- Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): eabd4570. doi: 10.1126/science. abd4570.

References

- Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Yu., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Criulin I.A.. COVID-19-induced "cytokine storm" is a special form of macrophage activation syndrome. *Bulletin of RAMN.* 2021. 76 (1). S. 51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410> (in Russian).
- Bazdyrev E.D. Coronavirus infection is an urgent problem of the XXI century. Complex problems of cardiovascular diseases. 2020; 9 (2): 6–16. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16 (in Russian).
- Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Features of hematological and hemostasiological parameters in patients with COVID-19 coronavirus infection and community-acquired pneumonia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021. 6 (1): 40–47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6 (in Russian).
- Bunova S.S., Okhotnikova P.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Osipova O.A., Zhernakova N.I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: the search for new approaches to reduce mortality. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2021; 20 (4): 2953. doi:10.15829/1728-8800-2021-2953 (in Russian).

- Grigorieva N.Yu., Sinichkina A.A., Samolyuk M.O. et al. // Russian Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 27, No. 3. – pp. 67–73. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4846 (in Russian).
- Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Ivashkin V.T. SARS-COV-2: Immune response, structural changes, main therapeutic strategies. Human ecology 2021. No. 1. P. 4–10. doi: 10.33396/1728-0869-2021-1-4-10 (in Russian).
- Kostyuk S.A., Simirsky V.V., Gorbich Yu.L., Anisko L.A., Poluyan O.S. Cytokine storm in COVID-19. Magazine. International reviews: Clinical practice and health. No. 1. 2021. P. 41–52 (in Russian).
- Pecherina T.B., Kutikhin A.G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. Russian journal of cardiology. 2020; 25 (10): 3933. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933> (in Russian).
- Potapnev M.P. Cytokine storm: causes and consequences. Immunology. 2021; 42 (2): 175–188. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188 (in Russian).
- Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N., Lukina O.V., Gavrillov P.V., Grinenko O.A. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of the severity of COVID-19 disease, taking into account comorbidity. HIV infection and immunosuppression. 2020; 12 (2): 7–30. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30> (in Russian).
- Sudzhaeva O.A. The significance of cardiometabolic risk factors during the COVID-19 pandemic: a review of the consensus of experts of the European Society of Cardiology / O.A. Sudzhaeva // Recipe. – 2022. – Vol. 25, No. 4. – pp. 418–431. doi: 10.34883/PI.2022.25.4.006 (in Russian).
- Sushentseva N.N., Popov O.S., Apalko S.V., etc. COVID-19 biobank: features of the cytokine profile. Cardiovascular therapy and prevention. – 2020. – Vol. 19, No. 6. – pp. 191–195. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2729 (in Russian).
- Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. JCI Insight. 2020. doi: 10.1172/jci.insight.144455
- Bajpai G., Bredemeyer A., Li W., Zaitsev K., Koenig A.L., Lokshina I., Mohan J., Ivey B., Hsiao H.M., Weinheimer C., Kovacs A., Epelman S., Artyomov M., Kreisel D., Lavine K.J. Tissue Resident CCR2- and CCR2+ Cardiac Macrophages Differentially Orchestrate Monocyte Recruitment and Fate Specification Following Myocardial Injury. Circ. Res. 2019 Jan 18; 124 (2): 263–278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314028
- Brusa S., Terracciano D., Bruzzese D., Fiorenza M., Stanziola L., Pinchera B., Valente V., Gentile I., Cittadini A., Mormile I., Mormile M., Portella G. Circulating tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) at COVID-19 onset predicts severity status. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 29; 9: 1034288. doi: 10.3389/fmed.2022.1034288
- Castaño M., Tomás-Pérez S., González-Cantó E., Aghababian C., Mascarós-Martínez A., Santonja N., Herreros-Pomares A., Oto J., Medina P., Götte M., Mc Cormack B.A., Marí-Alexandre J., Gilabert-Estellés J. Neutrophil Extracellular Traps and Cancer: Trapping Our Attention with Their Involvement in Ovarian Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2023 Mar 22; 24 (6): 5995. doi: 10.3390/ijms24065995
- Chen B., Frangogiannis N.G. Chemokines in Myocardial Infarction. J. Cardiovasc. Transl. Res. 2021 Feb; 14 (1): 35–52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7
- Chen B., Huang S., Su Y., Wu Y.J., Hanna A., Brickshawana A., Graff J., Frangogiannis N.G. Macrophage Smad3 Protects the Infarcted Heart, Stimulating Phagocytosis and Regulating Inflammation. Circ. Res. 2019, 125: 55–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315069
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020 March-April; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193
- De Vita A., Franceschi F., Covino M. Increased Thrombotic Risk in COVID-19: Evidence and Controversy. J. Clin. Med. 2023 Jul 1; 12 (13): 4441. doi: 10.3390/jcm12134441
- Dhar S.K., Vishnupriyan K., Damodar S., Gujar S., Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. medRxiv. 2020; 1843: 2563.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Front Immunol. 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827



- Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects. Med.* 2019 Feb; 65: 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001
- Frisoni P., Neri M., Alfieri L. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α // *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. – 2022 Mar; 18 (1): 4–19. doi: 10.1007/s12024-021-00414-9
- Furuya Y., Satoh T., Kuwana M. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Rheumatol.* 2010; 2010: 720305. doi: 10.1155/2010/720305
- Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362.
- Goyal P., Reshetnyak E., Khan S., Musse M., Navi B.B., Kim J., Allen L.A., Banerjee S., Elkind M.S.V., Shah S.J., Yancy C., Michos E.D., Devereux R.B., Okin P.M., Weinsaft J.W., Safford M.M. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2021 Sep; 14 (9): e008354. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008354
- Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis. *Life Sci.* 2020; 257 doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096
- Heidt T., Courties G., Dutta P., Sager H.B., Sebas M., Iwamoto Y., Sun Y., Da Silva N., Panizzi P., van der Laan A.M., Swirski F.K., Weissleder R., Nahrendorf M. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2014 Jul 7; 115 (2): 284–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567
- Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Jan; 93 (1): 250–256. doi: 10.1002/jmv.26232
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May; 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Metzemaekers M., Cambier S., Blanter M., Vandooren J., de Carvalho A.C., Malengier-Devlies B. et al. Kinetics of peripheral blood neutrophils in severe coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunol.* (2021) 10: e1271. doi: 10.1002/cti2.1271.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021 Apr; 27 (4): 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Nappi F., Bellomo F., Avtaar Singh S.S. Worsening Thrombotic Complication of Atherosclerotic Plaques Due to Neutrophils Extracellular Traps: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Jan 2; 11 (1): 113. doi: 10.3390/biomedicines11010113
- Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist.* 2021 Sep 28; 14: 4015–4025. doi: 10.2147/IDR.S329004
- Pertiwi K.R., de Boer O.J., Mackaaij C., Pabittei D.R., de Winter R.J., Li X., van der Wal A.C. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J. Pathol.* 2019 Apr; 247 (4): 505–512. doi: 10.1002/path.5212
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Sindelar M., Stancliff E., Schweiger-Haber M. et al. Longitudinal metabolomics of human blood plasma reveals prognostic markers of the severity of COVID-19 disease. *Representative of Cell Med.* 2021; 2 (8): 100369. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100369

- Singh B., Ghosh N., Saha D., Sarkar S., Bhattacharyya P., Chaudhury K. Effect of doxycycline in chronic obstructive pulmonary disease – An exploratory study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 58: 101831. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101831
- Siu K.L., Yuen K.S., Castano-Rodriguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.* 2019; 33 (8): 8865–8877. doi: 10.1096/fj.201802418R
- Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front. Biosci.* 2018; 23: 1060–1081.
- Tan X., Hu L., Shu Z., Chen L., Li X., Du M., Sun D., Mao X., Deng S., Huang K. et al.: Role of CCR2 in the Development of Streptozotocin-Treated Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes* 2019, 68: 2063–2073. doi: 10.2337/db18-1231
- Trihandini I., Muhtar M., Karunia Sakti D.A., Erlianti C.P. The effect of long-haul COVID-19 toward domains of the health-related quality of life among recovered hospitalized patients. *Front. Public Health.* 2023 Aug 3; 11: 1068127. doi: 10.3389/fpubh.2023.1068127
- Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *The Journal of Infection.* 2020; 81: e41–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320854/>.
- Ueland T., Holter J., Holten A., Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J. Infect.* 2020; 81: e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
- Wang J., Jiang M., Chen H., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild and severe SARS-Cov-2 infection: overview of 3939 COVID-19 patients in China and new concepts of pathogenesis and therapy. *J. Leukocyte biology.* 2020; 108 (1): 17–41. doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R
- Willeford A., Suetomi T., Nickle A., Hoffman H.M., Miyamoto S., Heller Brown J. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *J.C.I. Insight.* 2018. 3. doi: 10.1172/jci.insight.97054
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15; 44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015
- Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): eabd4570. doi: 10.1126/science. abd4570.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 23.06.2023

Received 23.06.2023

Поступила после рецензирования 22.07.2023

Revised 22.07.2023

Принята к публикации 05.09.2023

Accepted 05.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Осипова Ольга Александровна доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, г. Москва, Россия

Olga A. Osipova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Strategic Development of Primary Health Care, Professor of the Department of Preventive Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

[ORCID: 0000-0002-7321-6529](https://orcid.org/0000-0002-7321-6529)



Шепель Руслан Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, г. Москва, Россия

 [ORCID: 0000-0002-8984-9056](https://orcid.org/0000-0002-8984-9056)

Каруцкая Ольга Анатольевна, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0009-0001-8113-8364](https://orcid.org/0009-0001-8113-8364)

Комисов Александр Александрович, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3856-2477](https://orcid.org/0000-0002-3856-2477)

Демко Владислав Валерьевич, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, г. Москва, Россия

 [ORCID: 0000-0002-0282-1983](https://orcid.org/0000-0002-0282-1983)

Белоусова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, главный врач поликлиники НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0001-6862-0829](https://orcid.org/0000-0001-6862-0829)

Чупаха Марина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, врач общей практики поликлиники НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-1577-9259](https://orcid.org/0000-0003-1577-9259)

Ruslan N. Shepel, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for the Prospective Development of Medical Activities, Leading Researcher, Head of the Department for Scientific and Strategic Development of Primary Health Care of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Olga A. Karutskaya, postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Aleksandr A. Komisov, postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Vladislav V. Demko, Senior Researcher, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Oksana N. Belousova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Chief Physician of the Polyclinic of NRU "BelSU", Belgorod, Russia

Marina V. Chupakha, postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, general practitioner of the Polyclinic of the NRU "BelSU", Belgorod, Russia

СТОМАТОЛОГИЯ STOMATOLOGY

УДК 616.31-085

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-245-252

Оригинальная статья

Оценка эффективности различных методов полирования поверхности корня зуба: исследование in vitro

Романова Р.О.^{1,2} , Зюлькина Л.А.¹ , Иванов П.В.² ,

Ефремова А.В.¹ , Куряев И.И.¹ 

¹ Пензенский государственный университет,
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40;

² Стоматологическая клиника Центр эстетической стоматологии,
Россия, 440052, г. Пенза, ул. Куйбышева, 18а

E-mail: rinatka.96@mail.ru

Аннотация. Пародонтит – сложное мультифакторное заболевание, которое возникает в результате воздействия продуктов жизнедеятельности пародонтопатогенных бактерий, которые колонизируются глубоко в десневой борозде и образуют пародонтальный карман. Целью пародонтальной санации является уменьшение зубного налета и зубного камня и создание относительно гладкой поверхности корня для достижения нового прикрепления. Снятие зубных отложений и полирование корней имеют основополагающее значение в лечении пародонтита. Для этих целей применяются различные кюреты, периоборы, ультразвуковые аппараты. Тем не менее остаются разногласия между исследователями касательно качества обработки корней с помощью различных методов поддесневой деконтаминации. В данной статье приведены результаты профилометрического исследования качества шероховатости поверхности корня in vitro при различных методах инструментальной обработки. Общие результаты показали, что полировка уменьшила шероховатость поверхности, вызванную скейлингом корня, а также уменьшила количество инфицированного цемента. Полирование при помощи запатентованной сменной насадки на кюрету Грейси показала наименьшую шероховатость поверхности по сравнению с ультразвуковой обработкой и пародонтологическими борами.

Ключевые слова: скейлинг, инструментальная обработка поверхности корня, зубной камень, пародонтит, профилометр

Для цитирования: Романова Р.О., Зюлькина Л.А., Иванов П.В., Ефремова А.В., Куряев И.И. 2023. Оценка эффективности различных методов полирования поверхности корня зуба: исследование in vitro. Актуальные проблемы медицины. 2023. 46 (3): 245–252. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-245-252



Evaluation of the Effectiveness of Various Methods of Polishing the Surface of the Tooth Root: an in vitro Study

Rinata O. Romanova^{1,2} , Larisa A. Zyulkina¹ , Petr V. Ivanov² ,
Anastasia V. Efremova¹ , Islam I. Kuryaev¹ 

¹⁾ Penza State University,
40 Krasnaya St., Penza 440026, Russia;
²⁾ Dental Clinic Center for Aesthetic Dentistry,
18a Kuibyshev St., Penza 440052, Russia
E-mail: rinatka.96@mail.ru

Abstract. Periodontitis is a complex multifactorial disease that occurs as a result of exposure to the waste products of parodontopathogenic bacteria that colonize deep in the gingival furrow and form a periodontal pocket. The purpose of periodontal sanitation is to reduce plaque and tartar and create a relatively smooth root surface to achieve a new attachment. Removal of dental deposits and polishing of roots are of fundamental importance in the treatment of periodontitis. For these purposes, various curettes, periobors, ultrasound devices are used. Nevertheless, there remain disagreements between researchers regarding the quality of root treatment using various methods of subgingival decontamination. This article presents the results of a profilometric study of the quality of the roughness of the root surface in vitro with various methods of instrumental processing. The overall results showed that polishing reduced the surface roughness caused by root scaling and also reduced the amount of infected cement. Polishing with a patented replaceable nozzle on the Gracey curette showed the least surface roughness, compared with ultrasonic treatment and periodontal bores.

Keywords: scaling, instrumental treatment of the root surface, tartar, periodontitis, profilometer

For citation: Romanova R.O., Zyulkina L.A., Ivanov P.V., Efremova A.V., Kuryaev I.I. 2023. Evaluation of the Effectiveness of Various Methods of Polishing the Surface of the Tooth Root: an in vitro Study. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 245–252 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-245-252

Введение

Актуальность. Пародонтит – сложное иммуновоспалительное заболевание, возникающее в результате воздействия продуктов жизнедеятельности пародонтопатогенных бактерий, которые колонизируются глубоко в десневой борозде и образуют пародонтальный карман. В ходе инфекционно-воспалительного процесса в тканях пародонта происходит частичная гибель эпителия и разрушение коллагеновых волокон связочного аппарата зубов, затем происходит деструкция костной ткани, что приводит к обнажению поверхности корня [Dommish et al., 2018; Sanz et al., 2020]. Поверхность корня представлена цементом, который представляет собой обызвествленную ткань, сходную с костной. Микрощероховатость цемента (1,59 мкм) значительно отличается от шероховатости эмали зуба (0,15 мкм), что способствует высокой микромеханической адгезии микроорганизмов полости рта. Основными очагами ретенции патогенной микрофлоры являются зубные отложения и участки некротизированного цемента корней зубов.

Удаление наддесневой биопленки и кальцифицированных отложений считается важным компонентом первичной и вторичной профилактики пародонтита, а также базового лечения заболеваний пародонта, вызванных зубным налетом [Chapple et al., 2018; Know et al., 2021]. Помимо снятия зубных отложений важно обеспечить гладкую биосовместимую поверхность корня (scaling and root planning) [Yan et al., 2020].

С.М.Л. Bollen и соавторы (1997) определили «пороговое» значение параметра шероховатости поверхности (Ra) стоматологических конструкций, реставраций и над- и под-

десневой части твердых тканей зуба, равное 0,2 мкм (200 нм) [Bollen et al., 1997]. Показатели шероховатости более 0,2 мкм создают благоприятные условия для первичной адгезии микроорганизмов, что в конечном итоге приводит к резкому росту бактериальной колонизации поверхности.

Данные отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных вопросам лечения воспалительных заболеваний пародонта путем инструментальной обработки поверхности корней, убеждают в том, что в настоящее время не существует методов, позволяющих получить микрошероховатость 0,2 мкм [Bollen et al., 1997; Jana et al., 2016].

Применение кюрет Грейси является методом выбора на всех этапах лечения хронического пародонтита. После удаления зубных отложений с помощью ручных инструментов поверхность зубов становится шероховатой, в дентине и цементе корня появляются микродефекты. Это создаёт условия для повторного скопления налёта и реинфицирования тканей пародонта. В связи с этим, независимо от способа удаления зубных отложений, большое внимание уделяется полированию поверхности корня. При полировании окончательно удаляются мелкие фрагменты минерализованных зубных отложений и неровности цемента корня.

Исследования показали, что ультразвуковые скейлеры приводят к меньшей потере ткани, но более шероховатой поверхности корня по сравнению с ручными инструментами [Silva et al., 2015]. Напротив, в исследовании, посвященном анализу поверхности корней удаленных зубов, не сообщалось о каких-либо существенных различиях между параметрами шероховатости, связанными с ручными инструментами и ультразвуковыми пьезоэлектрическими скейлерами [Silva et al., 2015]. Грудянов А.И., Москалев К.Е. (2005) в ходе проведенных исследований выяснили, что формирование наиболее гладкой поверхности достигается после использования пародонтологических боров, чем после применения ультразвукового аппарата, аппарата Vector и кюрет Грейси [Грудянов, Москалев, 2005]. Эти противоречивые результаты подчеркивают необходимость поиска методик, позволяющих придать поверхности корня зубов наименьшую микрошероховатость, максимально приближенную к пороговому значению (< 0,2 мкм).

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка степени шероховатости поверхности корня *in vitro* при различных методах инструментальной обработки.

Материалы и методы

Рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование было проведено на 40 зубах человека, включая резцы и клыки нижней челюсти, удалённых по медицинским показаниям в пародонтологическом отделении ООО «Центр эстетической стоматологии» г. Пенза. Причиной удаления была подвижность (степень III по классификации патологической подвижности зубов по Д.А. Энтину, 1954) вследствие большой убыли костной ткани альвеолярного отростка.

Сразу после удаления зубы очищали в дистиллированной воде и выдерживали в 10 % формалине в течение 30 минут перед экспериментальными процедурами. После проведенных исследований образцы хранили в изотоническом растворе хлорида натрия при комнатной температуре [Sultan et al., 2022].

Все зубы были распределены случайным образом в исследуемые группы для получения однородных групп с точки зрения количества проксимального камня и сходной морфологии корня, оцениваемой невооруженным глазом. Зубы были распределены на 4 группы, по 10 образцов в каждой:

- группа 1 – 10 корней зубов были обработаны с помощью стандартных кюрет Грейси 1/2, 3/4 (Deppeler, Switzerland);



- группа 2 – 10 корней зубов были обработаны с помощью стандартных кюрет Грейси 1/2, 3/4 (Deppeler, Switzerland) в сочетании с ультразвуковым скалером (насадка G6, режим «G», мощность – 8 из 10 NSK Varios 970, Japan);

- группа 3 – 10 корней зубов были обработаны с помощью стандартных кюрет Грейси 1/2, 3/4 (Deppeler, Switzerland) в сочетании с системой алмазных мелкозернистых пародонтологических боров абразивностью 15 и 40 мкм (Komet Dental, Germany). Полировочные боры были использованы в соответствии с рекомендациями по использованию и настройке микромотора на максимальную скорость 40 000 об / мин. Обеспечивали адекватное охлаждение распылением воды с минимальным потоком 50 цфмл / мин. Боры использовались последовательно, как было предложено компанией, от большей степени абразивности к меньшей. Применяли нагрузку около 50 г, чтобы исключить лишнее давление на зуб;

- группа 4 – 10 корней зубов были обработаны с помощью стандартных кюрет Грейси 1/2, 3/4 (Deppeler, Switzerland) в сочетании со сменной абразивной насадкой на кюрету Грейси (патент RU 205049 U1, 2021 г.). Сменная насадка фиксировалась на кюрету и под углом 90 градусов к поверхности корня кюретой выполнялись плавные, скользящие движения с легким нажимом на зуб. На язычной и вестибулярной поверхностях движения были косыми, на проксимальных – вертикальными. Для более качественной обработки поверхностей корней использовались последовательно все степени абразивности от грубой до супертонкой. Инструментальная обработка поверхности корней выполнялась одним оператором. Обработка корня проводилась с использованием оптического увеличения $\times 3,5$ (с помощью бинокля) и прекращалась, как только исследуемая поверхность казалась гладкой и чистой по визуальной и тактильной оценке с помощью пародонтального зонда Explorer.

Профилометрическое исследование

Далее для оценки топографии поверхности корня каждой группы подвергали профилометрическому исследованию. Каждый зуб ($n = 40$) был установлен на профилометре (Mitutoyo SURFTEST SJ-210, Japan).

Суть профилометрического метода заключается в следующем [Кострикина, 2019]. По исследуемой поверхности перемещается специальная алмазная игла, колеблющаяся от неровностей поверхности. Колебания иглы передаются на датчик, где преобразуются в малые электрические токи, которые, в свою очередь, усиливаются и регистрируются. Показания выводятся на дисплей прибора и дают представление о характере неровностей исследуемой поверхности – их высоте и глубине.

Аппарат был отрегулирован и откалиброван для перемещения иглы не более чем на 5 мм в апико-корональном направлении. При сопутствующем движении стилуса на экране компьютера появился характерный график. Затем график был записан и распечатан.

Статистический анализ

Количественные данные обрабатывали вариационно-статистическими методами с помощью пакета программ Statistica v. 10.0. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Все изученные параметры имели нормальное распределение. Рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты

Все зубы в настоящем исследовании были обработаны различными видами инструментария, как описано в материалах и методах. Оценка топографии поверхности корней зубов после обработки проводилась с помощью профилометрического исследования, где оценивалась степень шероховатости поверхности корней зубов с двумя различными переменными (R_a – среднее арифметическое по профилю шероховатости, R_z – высота измеряемых неровностей, определяемая по 10 основным точкам) в соответствии с четырьмя различными методами сглаживания поверхности корня. Все четыре протокола (кюреты, кюреты + ультразвуковые приборы, кюреты + периоборы и кюреты + сменная абразивная насадка на кюрету) уменьшали шероховатость поверхности, что, в свою очередь, влияет на результат пародонтологического лечения.

Обработка при помощи сменной насадки на кюрету Грейси показала наименьшую шероховатость поверхности ($R_a = 1,47 \pm 0,263$ мкм, $R_z = 6,356 \pm 0,267$ мкм, что относится к 7 классу чистоты поверхности по ГОСТ 2789-73) по сравнению с периоборами ($R_a = 2,498 \pm 0,177$ мкм, $R_z = 14,235 \pm 0,304$ мкм, что относится к 6 классу чистоты поверхности по ГОСТ 2789-73) и ультразвуком ($R_a = 3,17 \pm 1,187$ мкм, $R_z = 16,121 \pm 4,003$ мкм, что относится к 5 классу чистоты поверхности по ГОСТ 2789-73).

Поверхность корня, обработанная при помощи кюрет, по результатам исследования показала наибольшую шероховатость ($R_a = 3,679 \pm 0,417$ мкм, $R_z = 20,173 \pm 4,576$ мкм, что относится к 3 классу чистоты поверхности) (таблица 1).

Таблица 1
Table 1

Показатели профилометрического исследования ($M \pm \sigma$, мм)
Indicators of profilometric research ($M \pm \sigma$, mm)

Номер группы Параметры	1 (n = 10)	2 (n = 10)	3 (n = 10)	4 (n = 10)	p
R_a – среднее арифметическое по профилю шероховатости	$3,679 \pm 0,417$	$3,17 \pm 1,187$	$2,498 \pm 0,177$	$1,47 \pm 0,263$	$< 0,05$
R_z – высота измеряемых неровностей	$20,173 \pm 4,576$	$16,121 \pm 4,003$	$14,235 \pm 0,304$	$6,356 \pm 0,267$	$< 0,05$
Класс чистоты поверхности по ГОСТ 2789-73	3	5	6	7	

Обсуждение

Общие результаты показали, что полировка уменьшила шероховатость поверхности, вызванную скейлингом корня, а также уменьшила количество загрязнений на поверхности цемента. Предыдущие исследования показали, что скейлеры, кюреты и ультразвуковые инструменты были эффективны в удалении поддесневых бляшек и конкрементов [Chowdhary, 2018]. Однако они не производили гладкой поверхности зубов. По этим причинам полировка была очень важна для получения поверхности без смазанного слоя.

Подобно результату настоящего исследования, Aspriello et al. сообщили, что после ультразвуковых приборов поверхность корня казалась неровными и имели канавки по сравнению с периоборами. Кроме того, предыдущие исследования *in vitro* показали, что ультразвуковые скейлеры производят более шероховатую поверхность, чем ручные приборы [Aspriello et al., 2021]. Аналогичным образом Bless et al. обнаружили, что после обработки ультразвуковыми скейлерами возникала более грубая поверхность по сравнению с обработкой ручными кюретками [Bless et al., 2011]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, соответствовали исследованиям, проведенным Ореховой Л.Ю., демон-



стрируя, что после обработки поверхности корня кюретой в комбинации с периоборами поверхность корня остаётся шероховатой по сравнению с другими методами инструментальной обработки. После снятия зубных отложений и полирования периоборами Ореховой Л.Ю. под микроскопом были обнаружены множественные остаточные отложения и видимые царапины от зерен бора, что сказывается на чистоте и гладкости поверхности корня [Орехова и др., 2020].

Результаты текущего исследования показали, что все методы снятия зубных отложений уменьшали количество загрязнений и степень шероховатости поверхности корня. Кроме того, результаты этого исследования также продемонстрировали, что процедура полирования создает меньшую шероховатость поверхности по сравнению со снятием зубных отложений без последующего полирования. Поэтому полировка была рекомендована после операций SRP. Аналогичные результаты для поверхности корней были замечены в предыдущих исследованиях, где они продемонстрировали, что полировка уменьшает шероховатость поверхности как на эмали, так и на поверхности корней.

Заключение

По результатам проведенных исследований мы пришли к выводу, что все четыре протокола (кюреты, кюреты + ультразвуковые приборы, кюреты + периоборы, кюреты+сменная абразивная насадка на кюрету) уменьшали шероховатость поверхности корня. Результаты текущего исследования показали, что использование кюреты Грейси как самостоятельного метода снятия зубных отложений недостаточно, так как этот метод оставляет за собой наиболее шероховатую поверхность корня. Наиболее используемые инструменты в клинической практике для сглаживания поверхности корня, а именно пьезоэлектрические ультразвуковые аппараты и системы пародонтологических боров, создают менее гладкую текстуру поверхности корня. Использование запатентованной сменной насадки на кюрету Грейси для полирования поверхности корня может привести к лучшему удалению зубного камня и меньшей шероховатости поверхности корня, что сказывается на результате проведенного лечения.

Список литературы

- Грудянов А.И., Москалев К.Е. Оценка эффективности различных методов инструментальной обработки поверхности корня зуба. Пародонтология. 2005. № 2 (35). С. 11–16.
- Кострикина И.А. Методика измерения шероховатости объектов высокого класса чистоты / И.А. Кострикина, Л.А. Макашкин. Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. – 2019. – № 1 (27). – С. 48–54. – doi 10.21685/2307-5538-2019-1-7
- Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Шаламай Л.И., Рачина Д.В., Буренкова Н.Э. Сравнительная характеристика комбинированных способов удаления поддесневых зубных отложений. Стоматология детского возраста и профилактика. 2020; 20 (2): 109–115. doi: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-109-115
- Aspriello S.D., Piemontese M., Levrini L., Sauro S. Ultramorphology of the root surface subsequent to hand-ultrasonic simultaneous instrumentation during non-surgical periodontal treatments: an in vitro study. J. Appl. Oral. Sci. 2021; 19 (1): 74–81.
- Bless K., Sener B., Dual J., Attin T., Schmidlin P.R. Cleaningability and induced dentin loss of a magnetostrictive ultrasonic instrument at different power settings. Clin. Oral. Investig. 2011; 15: 241–248
- Bollen C.M., Lambrechts P., Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. Dent. Mater. 1997 Jul; 13 (4): 258–69. doi: 10.1016/s0109-5641(97)80038-3. PMID: 11696906.
- Chapple I.L.C., Murakami S., Mili B.L., Mariotti A. Dental Plaque Caused by Dental Plaque Gum Disease. J. Periodontol. 2018; 89 (Appendix 1): C17–C27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>.
- Chowdhary Z., Mohan R. Efficiency of three different polishing methods on enamel and cementum: a scanning electron microscope study. J. Indian. Soc. Periodontol. 2018; 22 (1): 18–24.

- Dommisch H., Kuzmanova D., Jönsson D., Grant M., Chapple I. Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2018 Oct; 78 (1): 129–153. doi: 10.1111/prd.12233. PMID: 30198127.
- Kwon T., Lamster I.B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int. Dent. J.* 2021 Dec; 71 (6): 462–476. doi: 10.1111/idj.12630. Epub 2021 Feb 19. PMID: 34839889; PMCID: PMC9275292.
- Sanz M., Herrera D., Kebschull M., Chapple I., Jepsen S., Beglundh T., Sculean A., Tonetti M.S.; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I–III periodontitis – The EFP S3 level clinical practice guideline. *J. Clin. Periodontol.* 2020 Jul; 47 Suppl 22 (Suppl 22): 4–60. doi: 10.1111/jcpe.13290. Erratum in: *J. Clin. Periodontol.* 2021 Jan; 48 (1): 163. PMID: 32383274; PMCID: PMC7891343.
- Sultan F., Joshi N.V., Rathod V.J. In vitro Analysis of Surface Roughness Produced by an Air Polishing Device and Conventional Root Planing on Cementum: A Profilometric Study. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2022 Mar-Apr; 26 (2): 110–116. doi: 10.4103/jisp.jisp_594_20. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35321304; PMCID: PMC8936017.
- Yan Y., Zhan Y., Wang X., Hou J. Clinical evaluation of ultrasonic subgingival debridement versus ultrasonic subgingival scaling combined with manual root planing in the treatment of periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Jan 28; 21 (1): 113. doi: 10.1186/s13063-019-4031-y. PMID: 31992331; PMCID: PMC6988244.

References

- Grudjanov A.I., Moskalev K.E. Ocenka effektivnosti razlichnykh metodov instrumental'noj obrabotki poverhnosti kornja zuba [Evaluation of the effectiveness of various methods of tooling the surface of the tooth root]. *Parodontologiya.* 2005. № 2 (35). S. 11–16.
- Kostrikina I.A. Metodika izmereniya sherohovatosti ob'ektov vysokogo klassa chistoty / I.A. Kostrikina, L.A. Makarkin [Method for measuring the roughness of high purity objects]. *Izmerenie. Monitoring. Upravlenie. Kontrol'.* – 2019. – № 1 (27). – S. 48–54. – doi 10.21685/2307-5538-2019-1-7.
- Orekhova L.Yu., Prokhorova O.V., Shalamaj L.I., Rachina D.V., Burenkova N.E. Sravnitel'naya kharakteristika kombinirovannykh sposobov udaleniya poddesnevykh zubnykh otlozhenij [Comparative characteristics of combined methods for removing subgingival dental plaque]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2020; 20 (2): 109–115. doi: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-109-115
- Aspriello S.D., Piemontese M., Levrini L., Sauro S. Ultramorphology of the root surface subsequent to hand-ultrasonic simultaneous instrumentation during non-surgical periodontal treatments: an in vitro study. *J. Appl. Oral. Sci.* 2021; 19 (1): 74–81.
- Bless K., Sener B., Dual J., Attin T., Schmidlin P.R. Cleaningability and induced dentin loss of a magnetostrictive ultrasonic instrument at different power settings. *Clin. Oral. Investig.* 2011; 15: 241–248
- Bollen C.M., Lambrechts P., Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent. Mater.* 1997 Jul; 13 (4): 258–69. doi: 10.1016/s0109-5641(97)80038-3. PMID: 11696906.
- Chapple I.L.C., Murakami S., Mili B.L., Mariotti A. Dental Plaque Caused by Dental Plaque Gum Disease. *J. Periodontol.* 2018; 89 (Appendix 1): C17–C27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>.
- Chowdhary Z., Mohan R. Efficiency of three different polishing methods on enamel and cementum: a scanning electron microscope study. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2018; 22 (1): 18–24.
- Dommisch H., Kuzmanova D., Jönsson D., Grant M., Chapple I. Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2018 Oct; 78 (1): 129–153. doi: 10.1111/prd.12233. PMID: 30198127.
- Kwon T., Lamster I.B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int. Dent. J.* 2021 Dec; 71 (6): 462–476. doi: 10.1111/idj.12630. Epub 2021 Feb 19. PMID: 34839889; PMCID: PMC9275292.
- Sanz M., Herrera D., Kebschull M., Chapple I., Jepsen S., Beglundh T., Sculean A., Tonetti M.S.; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I–III periodontitis – The EFP S3 level clinical practice guideline. *J. Clin. Periodontol.* 2020 Jul; 47 Suppl 22 (Suppl 22):



- 4–60. doi: 10.1111/jcpe.13290. Erratum in: J. Clin. Periodontol. 2021 Jan; 48 (1): 163. PMID: 32383274; PMCID: PMC7891343.
- Sultan F., Joshi N.V., Rathod V.J. In vitro Analysis of Surface Roughness Produced by an Air Polishing Device and Conventional Root Planing on Cementum: A Profilometric Study. J. Indian. Soc. Periodontol. 2022 Mar-Apr; 26 (2): 110–116. doi: 10.4103/jisp.jisp_594_20. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35321304; PMCID: PMC8936017.
- Yan Y., Zhan Y., Wang X., Hou J. Clinical evaluation of ultrasonic subgingival debridement versus ultrasonic subgingival scaling combined with manual root planing in the treatment of periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2020 Jan 28; 21 (1): 113. doi: 10.1186/s13063-019-4031-y. PMID: 31992331; PMCID: PMC6988244.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 14.03.2023

Received 14.03.2023

Поступила после рецензирования 05.06.2023

Revised 05.06.2023

Принята к публикации 23.06.2023

Accepted 23.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Романова Рината Олеговна, аспирант кафедры «Стоматология», Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

[ORCID: 0000-0003-3321-5377](https://orcid.org/0000-0003-3321-5377)

Rinata O. Romanova, postgraduate student of the Department of Dentistry, Penza State University, Penza, Russia

Зюлькина Лариса Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Стоматология» медицинского института, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[ORCID: 0000-0002-2938-3063](https://orcid.org/0000-0002-2938-3063)

Larisa A. Zyulkina, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry of the Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia

Иванов Петр Владимирович, доктор медицинских наук, главный врач стоматологической клиники «Центр эстетической стоматологии», г. Пенза, Россия

[ORCID: 0000-0002-4323-7943](https://orcid.org/0000-0002-4323-7943)

Petr V. Ivanov, Doctor of Medical Sciences, Chief Physician of the Dental Clinic "Center for Aesthetic Dentistry", Penza, Russia

Ефремова Анастасия Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры «Стоматология» медицинского института, Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

[ORCID: 0000-0002-5678-1104](https://orcid.org/0000-0002-5678-1104)

Anastasia V. Efremova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Dentistry, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia

Куряев Ислам Ильясович, аспирант кафедры «Стоматология» медицинского института, Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

[ORCID: 0000-0001-6722-5042](https://orcid.org/0000-0001-6722-5042)

Islam I. Kuryaev, post-graduate student of the Department of Dentistry, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia

УДК 616.314.26

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-253-260

Обзорная статья

Совершенствование изготовления полных съемных протезов

Филиппова Т.С.^{id}, Трунин Д.А.^{id},
Разумный В.А.^{id}, Захарова И.А.^{id}

Самарский государственный медицинский университет,
Россия, 443079, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
E-mail: t.s.filippova@samsmu.ru

Аннотация. Целью данной работы явился поиск способов повышения эффективности протезирования пациентов при полной адентии. Одним из часто встречающихся препятствий при лечении пациентов с полным отсутствием зубов, в особенности в старческом возрасте, является определение и фиксация центрального соотношения челюстей. В статье представлено лечение пациентов при полном отсутствии зубов с применением внутриротовой регистрации движений нижней челюсти и фиксации положения нижней челюсти. При динамическом контроле после проведенного лечения пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни, при этом коррективы окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений вновь изготовленных протезов не проводились.

Ключевые слова: центральное соотношение, центрофикс, полное отсутствие зубов, съемные протезы

Для цитирования: Филиппова Т.С., Трунин Д.А., Разумный В.А., Захарова И.А. 2023. Совершенствование изготовления полных съемных протезов. Актуальные проблемы медицины. 46 (3): 253–260. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-253-260

Improving the Manufacture of Complete Removable Prostheses

Tatyana S. Filippova^{id}, Dmitry A. Trunin^{id},
Vladimir A. Razumny^{id}, Irina A. Zakharova^{id}

Samara State Medical University,
89 Chapaev St., Samara 443079, Russia
E-mail: t.s.filippova@samsmu.ru

Abstract. Treatment of patients with complete absence of teeth remains one of the most difficult problems of modern dentistry. Degenerative processes in the maxillofacial region with complete loss of teeth, developing in patients, often lead to such severe clinical conditions of the oral cavity, in which the types of prosthetics traditionally used in practice are not always effective. One of the most common obstacles in the treatment of patients with complete absence, especially in old age, is the determination and fixation of the central ratio of the jaws. The article presents prosthetics of patients with complete absence of teeth using intraoral recording of movements of the lower jaw and fixation of the position of the lower jaw. With dynamic control after the treatment, patients noted a significant improvement in the quality of life, while the adjustments were occlusive-articulatory.

Keywords: central ratio, centrofix, complete absence of teeth, removable dentures

For citation: Filippova T.S., Trunin D.A., Razumny V.A., Zakharova I.A. 2023. Improving the Manufacture of Complete Removable Prostheses. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 253–260 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-253-260

Введение

В настоящее время увеличивается продолжительность жизни населения, как следствие, возрастает число лиц с полной адентией. Ортопедическое лечение в случае полного отсутствия зубов [Воронов, Лебеденко, 2018] является значимым и важным разделом ортопедической стоматологии.

Средние показатели распространенности полного отсутствия зубов в России составляют 8,4–18,0 %, а в возрасте старше 60 лет [Юмашев, 2019] – 25,2–46,7 %.

Лечение отсутствия зубов с применением дентальных имплантатов все еще мало доступно для основной массы населения нашей страны, в особенности для пенсионеров, в связи с его высокой стоимостью и инвазивностью хирургического этапа лечения [Вахрушева, 2022]. Съёмное протезирование распространено в связи с его доступностью [Байрамов и др., 2022], значительной экономичностью процедуры. А также из-за большого количества противопоказаний, метода дентальной имплантации. Вариант съёмного протеза наиболее простой в изготовлении [Петросян, 2019] и позволяет провести лечение в достаточно короткие сроки [Адилбеков, 2021].

В этой связи вопросы совершенствования изготовления и повышения эффективности съёмного пластиночного протезирования при полном отсутствии зубов остаются по-прежнему актуальными [Брагин, 2018].

Во всем мире наблюдается увеличение численности населения и доли людей пожилого возраста. Результатом этих явлений является рост количества людей, которые страдают когнитивными нарушениями, такими как деменция, которая является в настоящее время всемирной проблемой системы здравоохранения и системы оказания медицинской помощи [Livingston, 2017].

Снижение когнитивных функций характеризуется ухудшением памяти, речи, способности к выполнению различных действий и умственных способностей [Маркин, 2022].

Одним из часто встречающихся «фатальных препятствий» при лечении пациентов с полным отсутствием зубов, в особенности в старческом возрасте, является определение и фиксация центрального соотношения челюстей. Это отчасти обусловлено отсутствием проприорецепции пародонта зубов (окклюзионного фактора центрального соотношения челюстей), формированием стойкой мышечно-суставной дисфункции челюстно-лицевой области у таких пациентов и наличием нарушений когнитивных функций пациента, что играет роль отягощающего фактора [Джалилова, 2020].

В повседневной практике врача – стоматолога-ортопеда при работе с пациентами с полной адентией получили большую распространенность анатомо-физиологический метод и его модификации [Черкашин, Фурцев, 2022]. Хотя данный метод не лишен недостатков.

Целью данного исследования стал поиск способов повышения эффективности протезирования при полной потере зубов. В частности, способов определения центрального соотношения челюстей. Оно не определяется видом прикуса и наличием зубов, а корректное определение и фиксация в полости рта центрального соотношения является основой успешного реконструктивного ортопедического лечения.

Материалы и методы

В ходе работы нами применяется Центрофикс (Аман Гирбах), особенностью данного устройства является возможность «жесткой» фиксации в полости рта составных частей с помощью винта и специального ключа. Наличие в стартовой комплектации устройства винтов разной длины для фиксации межальвеолярного расстояния позволяет работать в практически неограниченном диапазоне высот вертикального размера окклюзии (рис. 1).



Рис. 1. Устройство для внутриротовой записи движений нижней челюсти «Центрофикс»
Fig. 1. Device for intraoral recording of movements of the lower jaw "Centrofix"

Принципиальным требованием при работе с такими устройствами является четкое расположение плоскости воспринимающей пластины параллельно окклюзионной. Для реализации этого требования возможно использование нескольких методик (балансир артикулятора, данные боковой ТРГ), нами применялся аппарат Ларина. Методика применения «Центрофикс» основана на фиксации составляющих частей на жестких базисах. Определение центрального соотношения челюстей на восковых жестких базисах позволяет точно и в оптимальном для больного положении нижней челюсти фиксировать межальвеолярное расстояние и обеспечивает быструю адаптацию к полным съемным конструкциям [Бабич, Матковская, 2019]. После определения «высоты прикуса» с помощью анатомо-функционального метода в центральном соотношении с помощью восковых шаблонов проводится ориентация восковых валиков строго по окклюзионной плоскости пациента с применением аппарата Ларина. После чего в лаборатории зубной техник монтирует устройство, ориентируясь на полученные на восковых шаблонах ориентирах.

В клинике на следующем приеме проводится припасовка смонтированного на жестких базисах устройства. С помощью винта с контролирующей гайкой «выставляется» индивидуальная «высота прикуса» (рис. 2).



Рис. 2. Фиксация составляющих частей устройства, исходя из анализа полученных данных, с помощью фиксирующего винта в полости рта
Fig. 2. Fixation of the component parts of the device, based on the analysis of the data obtained, using a fixing screw in the oral cavity

Проверяется возможность беспрепятственного движения нижней челюсти в пределах трансверзальной плоскости. Пациента инструктируют о том, что его задачей является проведение всевозможных движений нижней челюстью с сохранением достаточного межчелюстного контакта. После этого наносится на опорную пластинку окклюзионный спрей и в ротовой полости проводится запись движений нижней челюсти (рис. 3).

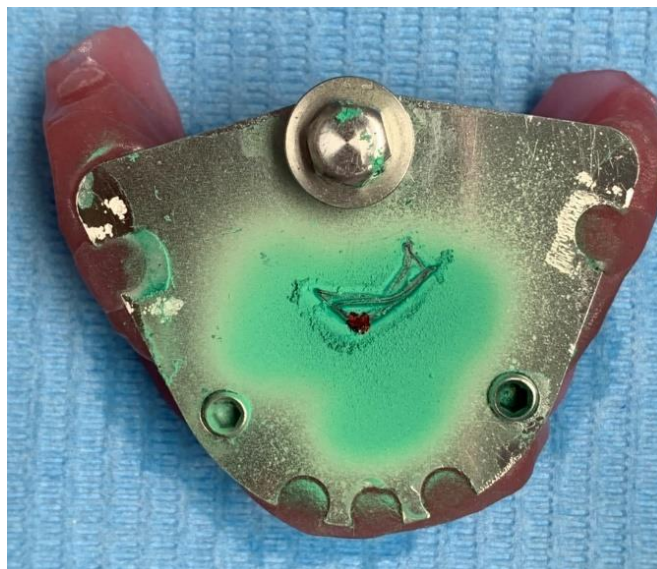


Рис. 3. Регистрация движений нижней челюсти
Fig. 3. Registration of movements of the lower jaw

Далее проводится фиксация составляющих частей устройства, исходя из анализа полученных данных, с помощью фиксирующего винта в полости рта (рис. 4).

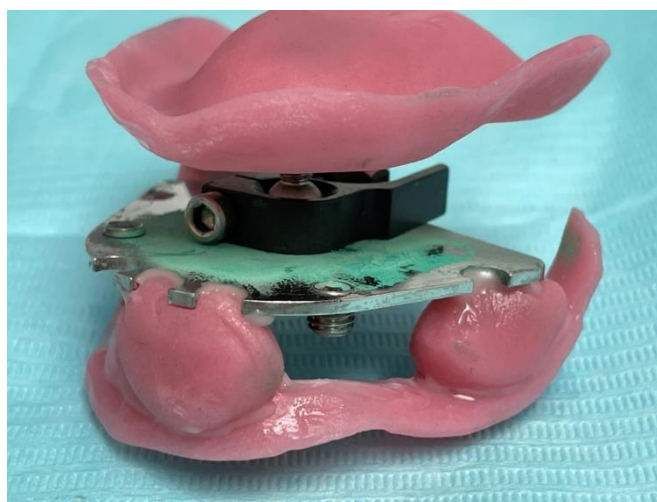


Рис. 4. Вид устройства с жестко фиксированными с помощью винта составными частями после выведения из полости рта
Fig. 4. View of the device, with components rigidly fixed with a screw, after removal from the oral cavity

Применение данного устройства в нашей практике позволило расширить его возможности. Устройство применяется для получения функциональных оттисков «под жевательным давлением». Кроме того, на лабораторном этапе монтирования устройства есть возможности установки «на воск» передней группы искусственных зубов верхней челюсти для оценки параметров эстетики на клиническом этапе (рис. 5).



Рис. 5. Функциональные оттиски «под жевательным давлением»
Fig. 5. Functional impressions "under chewing pressure"

Результаты и их обсуждение

В течение года было проведено лечение 17 пациентов (13 женщин, 4 мужчины, средний возраст 69 лет) по поводу полного отсутствия зубов. У всех пациентов был негативный опыт протезирования, что было связано в том числе с крайне неблагоприятными условиями в полости рта. Следование требованиям клинических рекомендаций, применение современных материалов и технологий, в том числе определение параметров индивидуальной окклюзии с помощью «Центрофикс» и создание полноценной сбалансированной окклюзии зубных рядов, позволило добиться удовлетворительных результатов (рис. 6, 7, 8).



Рис. 6, 7, 8. Опыт применения «Центрофикс» при протезировании
Fig. 6, 7, 8. Experience with the use of "Centrofix" in prosthetics

Динамический контроль лечения позволяет констатировать значительное улучшение качества жизни пациентов [Жилкибаева, 2019], при этом корректировки окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений вновь изготовленных протезов не проводились.

Нами проводилось анкетирование посредством индекса ОНIP-14 до лечения и через 2 месяца использования изготовленных протезов. По результатам опроса у пациентов наблюдается высший уровень качества жизни (0–12 баллов): до лечения среднее значение тестирования составило 16,3 балла, после лечения – 3,0 балла.



Заключение

Основываясь на опыте работы с Центрофикс, необходимо отметить ценность полученных данных, не взирая на интеллектуальные возможности пациентов и тяжесть имеющихся дисфункциональных двигательных расстройств челюстно-лицевой области (кроме болевого синдрома). Что в итоге позволяет достаточно оперативно получить необходимую для лечения информацию о центральном соотношении челюстей. Инструмент позволяет до момента фиксации «перепроверить» данные в полости рта, тем самым полностью исключая ошибки. К недостаткам устройства необходимо отнести ограничение к использованию при наличии зубов в полости рта.

Применение данного устройства в нашей практике позволило расширить его возможности. Устройство применяется для получения функциональных оттисков «под жевательным давлением». Кроме того, на лабораторном этапе монтирования устройства есть возможности установки «на воск» передней группы искусственных зубов верхней челюсти для оценки параметров эстетики на клиническом этапе.

Наш опыт применения методики записи движений нижней челюсти в трансверзальной плоскости с помощью «Центрофикс» свидетельствует о высокой клинической эффективности его применения.

Список литературы

- Адильбеков А. 2021. Пластиночные протезы в ортопедической стоматологии. Актуальные научные исследования в современном мире. 3–4 (71): 43–47.
- Бабич В.В., Матковская М.В. 2019. Этапность ортопедического лечения при полной потере зубов у пациентов пожилого и старческого возраста. Медицина и образование. 2 (4): 17–18.
- Байрамов Ю.И., Алиева Э.Р., Мехмани И.Г., Бабаев Е.Е., Ашрафов Д.С. 2022. Особенности адаптации к полным съемным пластинчатым протезам. Sciences of Europe, № 91 (1): 42–45.
- Брагин Е.А. 2018. Основы технологии зубного протезирования. М., ГЭОТАР-Медиа, 392.
- Вахрушева В.А. 2022. Полная вторичная адентия: частота и выбор метода лечения. В кн.: Стоматологическая весна в Белгороде – 2022. Сборник трудов Международной научно-практической конференции в рамках международного стоматологического фестиваля «Площадка безопасности стоматологического пациента», посвященного 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Белгород: 59–61.
- Воронов А.П., Лебеденко И.Ю. 2018. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов. М., 320.
- Джалилова Г.И., Панахов Н.А. 2020. Патологические изменения в полости рта в результате вторичной адентии. Медицинские новости, 5 (308): 72–74.
- Жилкибаева Ж.Б., Алимжанов С.Ж. 2019. Влияние эффективности и качества изготовления съемных протезов на уровень жизни пациентов с полным отсутствием зубов. Актуальные научные исследования в современном мире. 12–2 (56): 82–86.
- Маркин В.А., Разумная З.В., Ракус Н.В. 2022. Особенности психоэмоционального фона пациентов при стоматологическом ортопедическом лечении полными съемными пластиночными протезами. Российская стоматология. 15 (3): 53–55.
- Петросян А.Ф. 2019. Профилактика переломов полного съемного пластиночного зубного протеза при выраженном торусе. Наука и инновации – современные концепции: 67–73.
- Черкашин Б.Ф., Фурцев Т.В. 2022. Инновационный метод определения центрального соотношения челюстей как эффективный клинический способ повышения качества полного съемного зубного протезирования. Российский стоматологический журнал, 26 (3): 257–265. doi: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-257-265
- Юмашев А.В. 2019. Мезодиэнцефальная модуляция в комплексе лечения и профилактики воспалительных осложнений у пациентов с ортопедическими конструкциями при дентальной имплантации. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М, 19.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. 2017. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet: 390.

References

- Adilbekov A. 2021. Plastinochnyye protezy v ortopedicheskoy stomatologii [Lamellar prostheses in orthopedic dentistry]. Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire 3–4 (71): 43–47 (in Russian).
- Babich V.V., Matkovskaya M.V. 2019. Etapnost' ortopedicheskogo lecheniya pri polnoy potere zubov u patsiyentov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Stages of orthopedic treatment for complete loss of teeth in elderly and senile patients]. Meditsina i obrazovaniye. 2 (4): 17–18 (in Russian).
- Bayramov Yu.I., Alieva E.R., Mekhmani I.G., Babaev E.E., Ashrafov D.S. 2022. Osobennosti adaptatsii k polnym s"yemnym plastinchatym protezam [Features of adaptation to complete removable lamellar dentures]. Sciences of Europe, No. 91 (1): 42–45.
- Bragin E.A. 2018. Osnovy tekhnologii zubnogo protezirovaniya [Fundamentals of dental prosthetics technology]. M., GEOTAR-Media, 392 (in Russian).
- Vakhrusheva V.A. 2022. Polnaya vtorichnaya adentiya: chastota i vybor metoda lecheniya. V kn.: Stomatologicheskaya vesna v Belgorode – 2022 [Complete secondary edentulism: frequency and choice of treatment. In: Dental Spring in Belgorod – 2022]. Sbornik trudov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii v ramkakh mezhdunarodnogo stomatologicheskogo festivalya «Plushchadka bezopasnosti stomatologicheskogo patsiyenta», posvyashchennogo 100-letiyu Moskovskogo gosudarstvennogo mediko-stomatologicheskogo universiteta im. A.I. Yevdokimova. Belgorod: 59–61 (in Russian).
- Voronov A.P., Lebedenko I.Yu. 2018. Ortopedicheskoye lecheniye bol'nykh s polnym otsutstviyem zubov [Orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth]. M., 320 (in Russian).
- Dzhalilova G.I., Panahov N.A. 2020. Patologicheskiye izmeneniya v polosti rta v rezul'tate vtorichnoy adentii [Pathological changes in the oral cavity as a result of secondary adentia]. Meditsinskiye novosti, 5 (308): 72–74 (in Russian).
- Zhilikbaeva Zh.B., Alimzhanov S.Zh. 2019. Vliyaniye effektivnosti i kachestva izgotovleniya s"yemnykh protezov na uroven' zhizni patsiyentov s polnym otsutstviyem zubov [The impact of the efficiency and quality of manufacturing removable dentures on the standard of living of patients with complete absence of teeth]. Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire, 12–2 (56): 82–86 (in Russian).
- Markin V.A., Razumnaya Z.V., Rakus N.V. 2022. Osobennosti psikhoemotsional'nogo fona patsiyentov pri stomatologicheskoy ortopedicheskoy lechenii polnymi s"yemnymi plastinochnymi protezami [Features of the psycho-emotional background of patients with dental orthopedic treatment with complete removable lamellar dentures]. Rossiyskaya stomatologiya. 15 (3): 53–55 (in Russian).
- Petrosyan A.F. 2019. Profilaktika perelomov polnogo s"yemnogo plastinochnogo zubnogo proteza pri vyrazhennom toruse [Prevention of fractures of a complete removable lamellar denture with severe torus]. Nauka i innovatsii – sovremennyye kontseptsii: 67–73 (in Russian).
- Cherkashin B.F., Furtsev T.V. 2022. Innovatsionnyy metod opredeleniya tsentral'nogo sootnosheniya chelyustey kak effektivnyy klinicheskiy sposob povysheniya kachestva polnogo s"yemnogo zubnogo protezirovaniya [An innovative method for determining the central relationship of the jaws as an effective clinical way to improve the quality of complete removable dentures]. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal, 26 (3): 257–265 (in Russian). doi: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-257-265
- Yumashev A.V. 2019. Mezodientsefalnaya modulyatsiya v komplekse lecheniya i profilaktiki vospalitel'nykh oslozhneniy u patsiyentov s ortopedicheskimi konstruktsiyami pri dental'noy implantatsii [Mesodiencephalic modulation in the complex of treatment and prevention of inflammatory complications in patients with orthopedic structures during dental implantation]. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 19.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. 2017. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet: 390.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 03.04.2023

Received 03.04.2023

Поступила после рецензирования 12.07.2023

Revised 12.07.2023

Принята к публикации 26.07.2023

Accepted 26.07.2023



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова Татьяна Сергеевна, ординатор кафедры стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

 [ORCID: 0009-0007-1886-7007](https://orcid.org/0009-0007-1886-7007)

Трунин Дмитрий Александрович, директор Института стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

 [ORCID: 0000-0002-7221-7976](https://orcid.org/0000-0002-7221-7976)

Разумный Владимир Анатольевич, профессор кафедры стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

 [ORCID: 0009-0009-1230-8348](https://orcid.org/0009-0009-1230-8348)

Захарова Ирина Анатольевна, доцент кафедры стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

 [ORCID: 0000-0001-8067-2541](https://orcid.org/0000-0001-8067-2541)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana S. Filippova, Resident of the Department of Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia

Dmitry A. Trunin, Director of the Institute of Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia

Vladimir A. Razumny, Professor of the Department of Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia

Irina A. Zakharova, Associate Professor of the Department of Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia

УДК 616.716.1-018.2-091.8

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-261-273

Оригинальная статья

Применение коллагенового матрикса для аугментации мягких тканей во фронтальном отделе верхней челюсти

Ашурко И.П. , Крылова Д.А. , Шехтер А.Б. ,
Давлетшин Д.Н. , Тарасенко С.В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: daria.savelieva@mail.ru

Аннотация. Повышение эффективности лечения пациентов с дефицитом толщины мягких тканей при проведении дентальной имплантации в эстетически значимой зоне является актуальным вопросом хирургической стоматологии. Проведение гистоморфометрического анализа мягких тканей, полученных в результате применения коллагенового матрикса и соединительнотканного трансплантата. В рамках исследования было проведено обследование и лечение 30 пациентов, которых случайным образом распределили на две группы. В 1-й группе для увеличения толщины мягких тканей применяли свободный соединительнотканый трансплантат (ССТ) с неба или бугра верхней челюсти, во 2-й группе использовали коллагеновый матрикс с поперечно-сшитой структурой (КМ). Через 3 месяца после оперативного вмешательства на этапе установки формирователей десны при помощи мукотома проводили забор фрагмента мягких тканей для проведения гистоморфометрического анализа. В обеих группах слизистая оболочка биоптатов десны была выстлана многослойным плоским эпителием относительно большой толщины с выраженным акантозом. Собственно слизистая оболочка десны, отграниченная от эпителия базальной мембраной, представлена рыхлой соединительной тканью. По итогам морфометрического анализа статистически значимых различий выявлено не было, за исключением того, что среднее значение количества клеток воспаления в эпителиальном слое в группе ССТ было равно $7,1 \pm 0,8$, при этом в группе КМ – $12,8 \pm 1,1$ ($p = 0,0001$), в собственно слизистой оболочке этот показатель в группе ССТ был равен $63,8 \pm 4,9$, а в группе КМ – $82,7 \pm 9,0$ ($p = 0,03$). Доля коллагеновых волокон в группе ССТ достигала $88,5 \pm 0,9\%$, а в группе КМ – $82,5 \pm 1,8\%$ ($0,005$). После проведенного гистоморфометрического анализа можно сделать вывод о возможности применения коллагенового матрикса в качестве материала для увеличения толщины мягких тканей.

Ключевые слова: соединительнотканый трансплантат, ксеногенный коллагеновый матрикс, увеличение объема мягких тканей, дентальный имплантат, гистоморфометрический анализ

Для цитирования: Ашурко И.П., Крылова Д.А., Шехтер А.Б., Давлетшин Д.Н., Тарасенко С.В. 2023. Применение коллагенового матрикса для аугментации мягких тканей во фронтальном отделе верхней челюсти. Актуальные проблемы медицины. 46 (3): 261–273. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-261-273

Using of a Collagen Matrix for Soft Tissue Augmentation in the Frontal Area of the Maxilla

Igor P. Ashurko , Daria A. Krylova , Anatoly B. Shekhter ,
Dinislam N. Davletshin , Svetlana V. Tarasenko

Sechenov First Moscow State Medical University,
8-2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

E-mail: daria.savelieva@mail.ru

Abstract. Enhancing the effectiveness of treatment for patients with soft tissue deficiency during dental implant placement in esthetically important areas is a relevant issue in surgical dentistry. To conduct a



histomorphometric analysis of soft tissues obtained using a collagen matrix and connective tissue graft. The study included 30 patients who were randomly assigned to two groups. In the first group, a free connective tissue graft from the palate or the tuberosity of the maxilla was used to increase the thickness of soft tissues, while in the second group, a cross-linked collagen matrix was used. Three months after the surgical intervention, a soft tissue biopsy was taken using a mucotome during the placement of gingival formers in the area where tissue thickness had been increased. Results. The biopsy specimens from both groups showed a multi-layered squamous epithelium of relatively large thickness with pronounced acanthosis. The lamina propria of the biopsy specimens, delimited from the epithelium by the basal membrane, was represented by loose connective tissue. The morphometric analysis did not reveal any significant differences between the groups, except for the average value of the number of inflammatory cells in the epithelial layer in the CTG group was equal to 7.1 ± 0.8 , while in the CM group – 12.8 ± 1.1 ($p = 0.0001$), in lamina propria this indicator in the CTG group was equal to 63.8 ± 4.9 , and in the CM group – 82.7 ± 9.0 ($p = 0.03$). The proportion of collagen fibers in the CTG group reached $88.5 \pm 0.9\%$, and in the CM group $82.5 \pm 1.8\%$ (0.005). Based on the histomorphometric analysis, it can be concluded that a collagen matrix can be used as a material for increasing the thickness of soft tissues.

Keywords: connective tissue graft, xenogenic collagen matrix, soft tissue volume increase, dental implant, histomorphometric analysis

For citation: Ashurko I.P., Krylova D.A., Shekhter A.B., Davletshin D.N., Tarasenko S.V. 2023. Using of a Collagen Matrix for Soft Tissue Augmentation in the Frontal Area of the Maxilla. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 261–273 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-261-273

Введение

В последнее время характеристикам мягких тканей вокруг дентальных имплантатов уделяется значительное внимание. Известно, что такой параметр, как ширина кератинизированной прикрепленной слизистой оболочки, является важным фактором для поддержания здорового состояния тканей пародонта и тканей, окружающих дентальные имплантаты [Ашурко и др., 2022; Cairo et al., 2019; Lee et al., 2021]. Большой интерес в области хирургической стоматологии в настоящее время уделяется изучению другого параметра периимплантного фенотипа – толщине мягких тканей вокруг имплантатов [Puisys et al., 2019; Cosyn et al., 2021]. Толщина мягких тканей имеет важное значение для достижения удовлетворительного эстетического результата, который определяется цветом, текстурой и контуром мягких тканей, что особенно актуально при проведении имплантации во фронтальном отделе верхней челюсти [Testori et al., 2018; Zuiderveld et al., 2018]. Принято считать, что минимально допустимой является толщина мягких тканей в 2–3 мм, и в случае ее дефицита необходимо проводить реконструктивные операции [Тарасенко, Загорский, 2019; Avila-Ortiz et al., 2020].

Таким образом, увеличение толщины мягких тканей является важным этапом при проведении дентальной имплантации, который может быть выполнен как с применением аутогенных тканей, так и с использованием их заменителей [Rojo et al., 2018; Ashurko et al., 2022a]. Использование заменителей мягких тканей представляется все более привлекательным для практического применения. Недавние исследования сообщают об успешном использовании ксеногенных коллагеновых матриц, которые сокращают время операции, снижают частоту осложнений, болезненность манипуляции и демонстрируют хороший эстетический результат [Ашурко и др., 2022; Gargallo-Albiol et al., 2019; Angelis De et al., 2021].

Большинство авторов сходятся во мнении, что именно ксеногенные коллагеновые матрицы являются достойной заменой аутогенным трансплантатам за счет их способности к полной биодеградации, быстрой васкуляризации, замещению соединительной тканью и биосовместимости [Puisys et al., 2019; Toledano et al., 2020b]. При этом необходимо отметить недостаточное количество исследований, посвященных изучению особенностей гистологического строения и морфометрических характеристик мягких тканей, полученных

с применением коллагеновых матриц с поперечно-сшитой структурой, в особенности при их использовании во фронтальном отделе верхней челюсти.

Объекты и методы исследования

Данное рандомизированное контролируемое продольное исследование с двумя параллельными группами проводилось на клинической базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в рамках которого было обследовано и прооперировано 30 пациентов с диагнозом «частичное отсутствие зубов», у которых был выявлен дефицит толщины мягких тканей в зоне планируемой установки имплантатов. Все пациенты методом случайной выборки были распределены на 2 группы. Для увеличения толщины мягких тканей в области установленных дентальных имплантатов у пациентов 1-й группы ($N = 15$) проводилась пересадка свободного соединительнотканного трансплантата (CCT) из области бугра верхней челюсти, во 2-й группе ($n = 15$) использовался коллагеновый матрикс (KM) Fibro-Gide (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland).

В исследование были включены 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Данное исследование было также зарегистрировано в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (№ NCT05551962).

Операцию выполняли стандартным образом: проводили разрез по вершине альвеолярного гребня в пределах дефекта, откидывали полнослойный слизисто-надкостничный лоскут, по стандартному протоколу устанавливали дентальный имплантат. Далее у пациентов 1-й группы проводили забор свободного соединительнотканного трансплантата с неба или бугра верхней челюсти и фиксировали трансплантат при помощи горизонтального П-образного шва к вестибулярному слизисто-надкостничному лоскуту. У пациентов 2-й группы аналогичным образом фиксировали фрагмент коллагенового матрикса. Следующим этапом операции у пациентов обеих групп была мобилизация слизисто-надкостничного лоскута с последующим наложением простых узловых швов без натяжения. В постоперационном периоде пациентам назначали стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию с применением местных антисептиков для ежедневного ухода в первые 5–7 дней.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства на этапе установки формирователей десны в области ранее проведенного увеличения толщины слизистой оболочки при помощи мукотома провели забор фрагмента мягких тканей с обнажением винта-заглушки имплантата.

Биоптаты фиксировали в забуференном формалине, обезживали в изопропанол, заливали в парафин, получали срезы толщиной 4 микрона, окрашивали гематоксилином-эозином, пикросириусом красным, орсеином. Окрашенные срезы заключали в синтетическую среду «Shandon mount» (США). Изучали при светломикроскопии, фазово-контрастной и поляризационной световых микроскопиях в микроскопе Leica DM 4000 B LED с камерой Leica DFC 7000 T. В лицензионной программе ImageJ на изображениях микропрепаратов при увеличении $\times 50$ через каждые 100 мкм измеряли толщину слоев в биоптатах десны пациентов: эпителиальный слой (отдельно длина и количество гребней), сосочковый (отдельно длина сосочков) и сетчатый слой. Также на 100 мкм² слизистой оболочки десны были подсчитаны площадь сосудов, плотность расположения коллагеновых и эластических волокон, количество клеток воспаления.

Статистический анализ экспериментальных данных проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.00. Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного анализа ANOVA с тестом множественного сравнения Тьюки. Р-значения $\leq 0,05$ считались статистически значимыми. Результаты статистического анализа были представлены в виде гистограммы.

Результаты

При гистологическом исследовании слизистая оболочка биоптатов десны в обеих группах была выстлана многослойным плоским эпителием относительно большой толщины с выраженным акантозом (рис. 1).

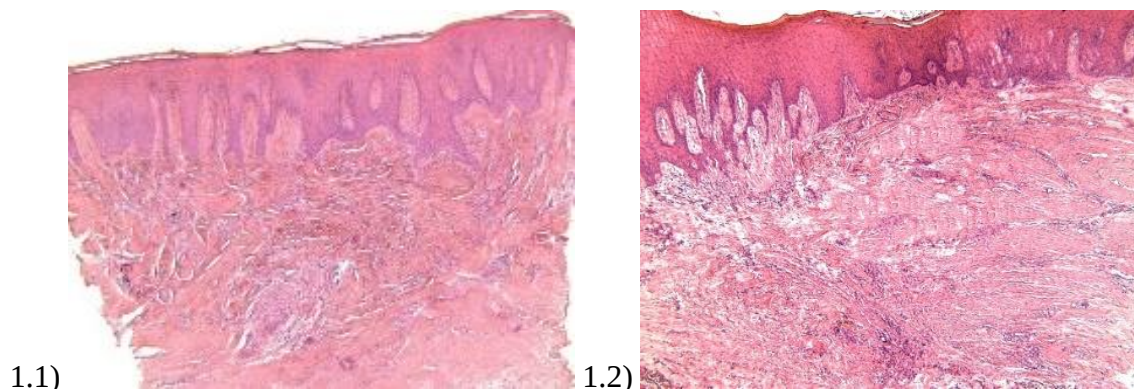


Рис. 1. Гипертрофия и акантоз многослойного плоского эпителия десны:

1.1) биоптат ССТ. Светлопольная микроскопия. Увеличение $\times 50$;

1.2) биоптат КМ. Светлопольная микроскопия. Увеличение $\times 50$. Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 1. Hypertrophy and acanthosis of the multilayered squamous epithelium of the gum:

1.1) biopsy of CTG. Light-field microscopy. Magnification $\times 50$;

1.2) biopsy of CM. Light-field microscopy. Magnification $\times 50$. Staining with hematoxylin-eosin

Собственно слизистая оболочка десны, ограниченная от эпителия базальной мембраной, представлена рыхлой соединительной тканью, непосредственно под эпителием – сосочковый слой и в глубоких отделах – сетчатый слой. Сосочковый слой имеет более рыхлую структуру, чем сетчатый слой. В сосочках, находящихся между эпителиальными гребнями, коллагеновые волокна собраны в пучки и расположены вертикально, что отчетливо видно при фазово-контрастной микроскопии (рис. 2).

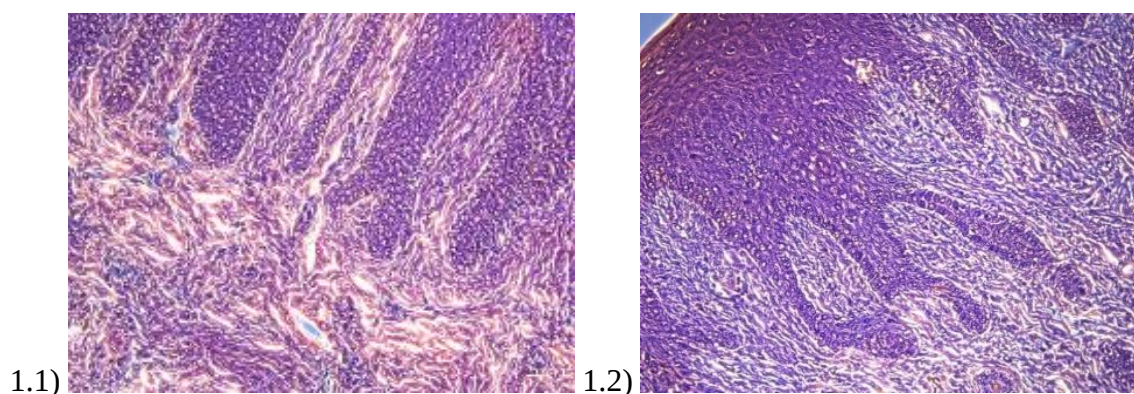


Рис. 2. Сосочковый слой слизистой оболочки десны: 1.1) биоптат ССТ. Фазово-контрастная микроскопия. Увеличение $\times 200$; 1.2) биоптат КМ. Фазово-контрастная микроскопия. Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 2. Papillary layer of the gingival mucosa: 1.1) biopsy of CTG. Phase contrast microscopy. Magnification $\times 200$; 1.2) biopsy of CM. Phase contrast microscopy. Magnification $\times 200$. Staining with hematoxylin-eosin

Сетчатый слой представлен рубцовой тканью, состоящей из переплетающихся между собой или ориентированных продольно коллагеновых пучков, между которыми располагаются в основном фибробласты с незначительным количеством лейкоцитов и макро-

фагов. При окраске пикросириусом красным коллагеновые волокна окрашиваются в ярко-красный цвет (рис. 3.1, 3.2), а при поляризационной микроскопии с такой окраской волокна дают яркую анизотропию (рис. 3.3, 3.4). При окраске орсеином в этой ткани практически отсутствуют эластические волокна, что характерно для рубцов, единичные эластические волокна обнаруживаются лишь в околососудистых зонах (рис. 3.5, 3.6).

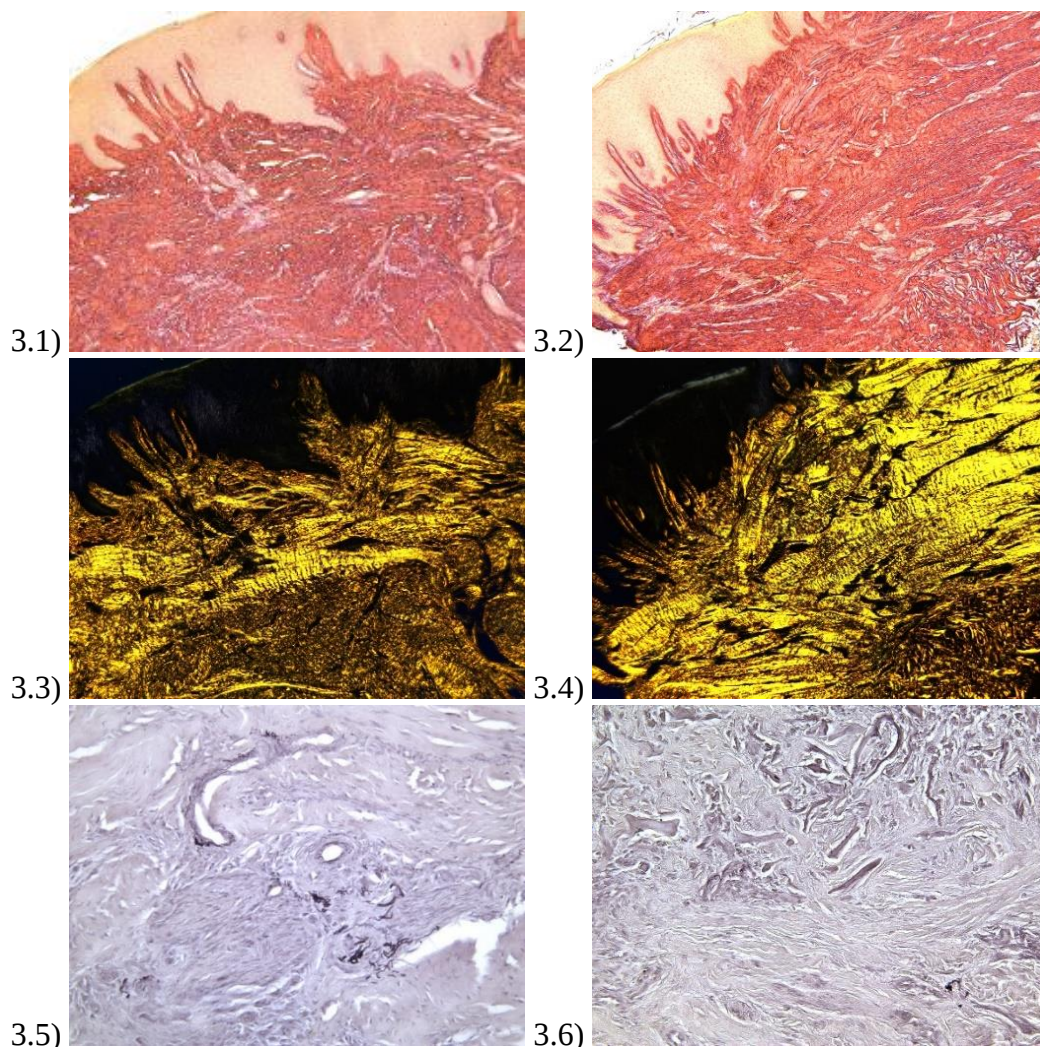


Рис. 3. Формирование рубцовой ткани в сетчатом слое слизистой оболочки: 3.1) биоптат ССТ. Светлопольная микроскопия. Окраска пикросириусом красным. Увеличение $\times 50$; 3.2) биоптат КМ. Светлопольная микроскопия. Окраска пикросириусом красным. Увеличение $\times 50$; 3.3) биоптат ССТ. Поляризационная микроскопия. Окраска пикросириусом красным. Увеличение $\times 50$; 3.4) биоптат КМ. Поляризационная микроскопия. Окраска пикросириусом красным. Увеличение $\times 50$; 3.5) биоптат ССТ. Светлопольная микроскопия. Окраска орсеином. Увеличение $\times 200$; 3.6) биоптат КМ. Светлопольная микроскопия. Окраска орсеином. Увеличение $\times 200$

Fig. 3. The formation of scar tissue in the mesh layer of the mucous membrane: 3.1) biopsy of CTG. Light-field microscopy. Coloring by picrosirius red. Magnification $\times 50$; 3.2) biopsy of CM. Light-field microscopy. Coloring by picrosirius red. Magnification $\times 50$; 3.3) biopsy of CTG. Polarization microscopy. Coloring by picrosirius red. Magnification $\times 50$; 3.4) biopsy of CM. Polarization microscopy. Coloring by picrosirius red. Magnification $\times 50$; 3.5) biopsy of CTG. Light-field microscopy. Coloring with orsein. Magnification $\times 200$; 3.6) biopsy of CM. Light-field microscopy. Coloring with orsein. Magnification $\times 200$

В группе КМ по сравнению с ССТ отмечается более обширная зона рубцовой ткани и чаще встречаются очаги разрыхления и деструкции коллагеновых волокон (рис. 4).

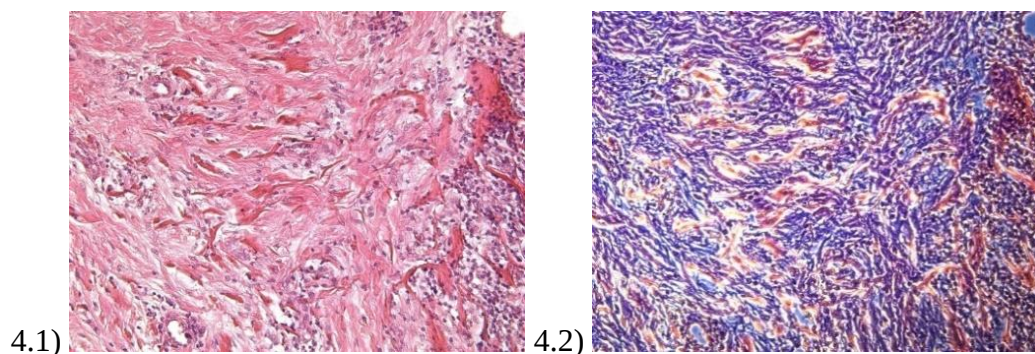


Рис. 4. Очаги разрыхления и деструкции коллагеновых волокон в сетчатом слое слизистой оболочки КМ: 4.1) Светлопольная микроскопия. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$; 4.2) Фазово-контрастная микроскопия. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$.
Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 4. Foci of loosening and destruction of collagen fibers in the mesh layer of the CM mucosa: 4.1) Light-field microscopy. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 200$; 4.2) Phase contrast microscopy. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 200$. Staining with hematoxylin-eosin

В группе ССТ глубже рубцового слоя видна ткань аутоотрансплантата, в которой выявляются достаточно крупные участки резко выраженного склероза, а также сосуды с частично или полностью облитерированным просветом (рис. 5), в некоторых участках определяется прорастание новых сосудов.

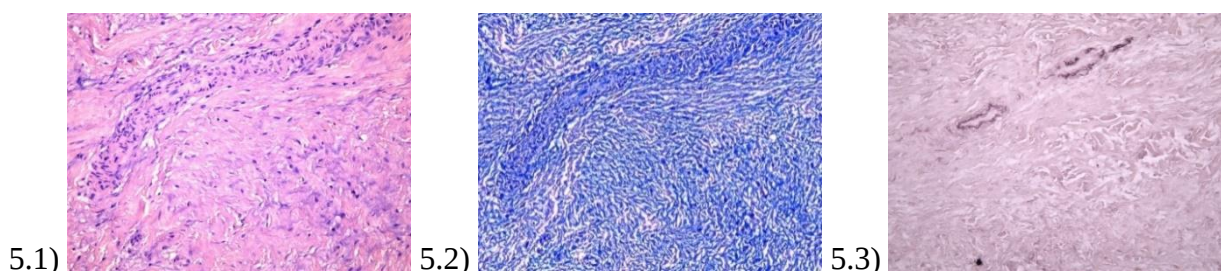


Рис. 5. Дистрофические изменения ткани ССТ после трансплантации: 5.1) Светлопольная микроскопия. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$; 5.2) Фазово-контрастная микроскопия. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином-эозином; 5.3) Светлопольная микроскопия. Окраска орсеином. Увеличение $\times 200$
Fig. 5. Dystrophic changes in CTG tissue after transplantation: 5.1) Light-field microscopy. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 200$; 5.2) Phase contrast microscopy. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 200$. Staining with hematoxylin-eosin; 5.3) Light-field microscopy. Coloring with orsein. Magnification $\times 200$

Под рубцовой тканью в группе КМ находится относительно рыхлая волокнистая соединительная ткань ксенотрансплантата, состоящая из двух компонентов: толстых и редких пучков коллагеновых волокон, с расположенной между ними сетью тонких коллагеновых волокон (рис. 6). Наблюдается постепенная резорбция КМ и его замещение собственной соединительной тканью.

При более детальном исследовании были отмечены различия в воспалительной инфильтрации. Так, в группе КМ в сосочковом и сетчатом слоях отмечается умеренная лимфо-макрофагальная инфильтрация, которая в основном прослеживается в участках с деструкцией коллагеновых волокон, а также васкулит и гиперемия сосудов.

В то же время в группе ССТ лимфо-макрофагальная инфильтрация эпителия минимальна. Во всей соединительнотканной основе встречаются незначительные лимфо-макрофагальные инфильтраты и сосуды со слабыми явлениями периваскулита.

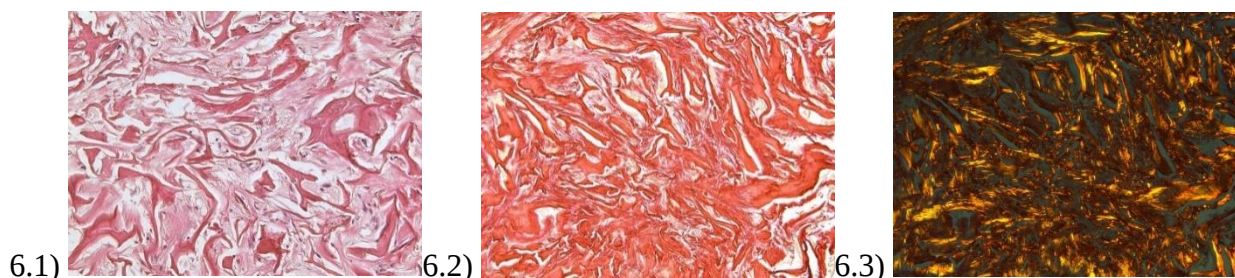


Рис. 6. Дистрофические изменения ткани ССТ после трансплантации. 6.1) Светлопольная микроскопия. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$. 6.2) Фазово-контрастная микроскопия. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$. 6.3) Светлопольная микроскопия. Окраска орсеином. Увеличение $\times 200$

Fig. 6. Dystrophic changes in CTG tissue after transplantation. 6.1) Light-field microscopy. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 200$. 6.2) Phase contrast microscopy. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 200$. Staining with hematoxylin-eosin. 6.3) Light-field microscopy. Coloring with orsein. Magnification $\times 200$

По результатам морфометрического анализа было выявлено, что общая толщина слизистой оболочки сходным образом увеличивается в обеих группах. Среднее значение количества клеток воспаления в эпителиальном слое в группе ССТ было равно $7,1 \pm 0,8$, при этом в группе КМ – $12,8 \pm 1,1$ ($p = 0,0001$), в собственно слизистой оболочке этот показатель в группе ССТ был равен $63,8 \pm 4,9$, в группе КМ – $82,7 \pm 9,0$ ($p = 0,03$). Доля коллагеновых волокон в группе ССТ достигала $88,5 \pm 0,9$ %, а в группе КМ – $82,5 \pm 1,8$ % ($0,005$). По остальным показателям, которые отражены в гистограмме, статистически значимых различий не выявлено (рис. 7).

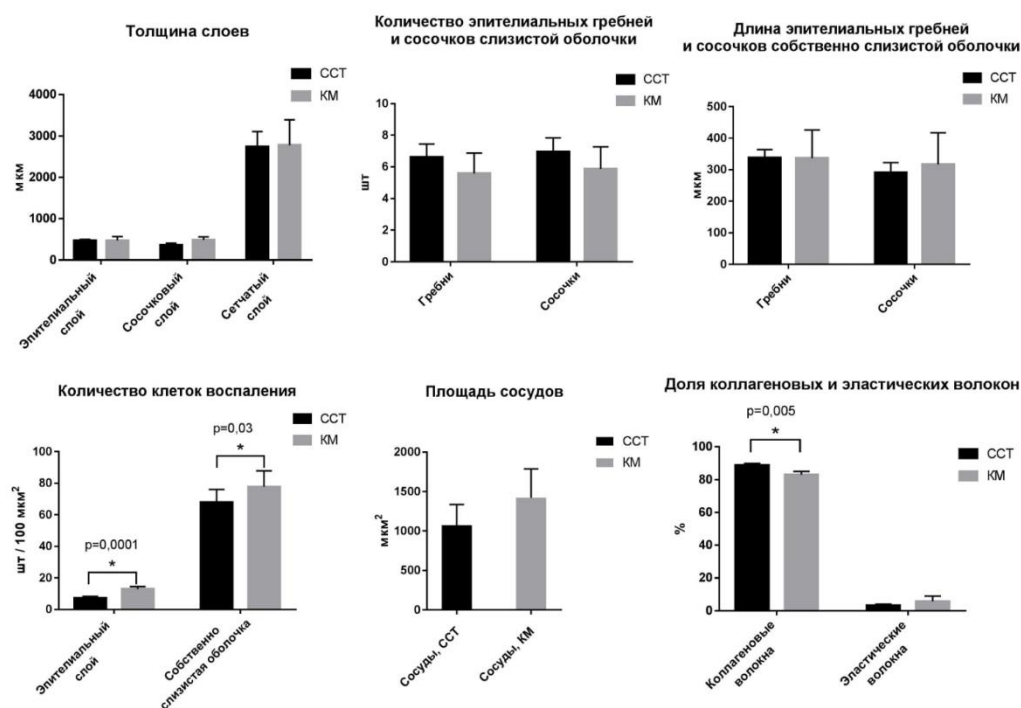


Рис. 7. Средние значения показателей в группах ССТ и КМ: толщина слоев; количество эпителиальных гребней и сосочков слизистой оболочки; длина эпителиальных гребней и сосочков собственно слизистой оболочки; количество клеток воспаления; площадь сосудов; доля коллагеновых и эластических волокон

Fig. 7. Average values of indicators in the CST and CM groups: thickness of layers; number of epithelial ridges and papillae of the mucous membrane; length of epithelial ridges and papillae of the lamina propria; number of inflammatory cells; vascular area; proportion of collagen and elastic fibers



Обсуждение результатов

В литературе описаны различные техники аугментации мягких тканей как в области зубов, так и в области дентальных имплантатов. Золотым стандартом по-прежнему считается использование субэпителиального соединительнотканного трансплантата [Thoma et al., 2018; Sanz-Martín et al., 2019; Ashurko et al., 2022a]. В настоящее время наряду с ССТ широко используются его заменители – ксеногенные коллагеновые матриксы [Suárez-López Del Amo et al., 2019; Baldi et al., 2020; Ashurko et al., 2022a]. Применение КМ изучалось в различных клинических ситуациях, в частности при имплантации в эстетически значимых зонах, а также при устранении одиночных или множественных рецессий [Tonetti et al., 2018; Sanz-Martín et al., 2019]. Механизмом действия КМ является стабилизация кровяного сгустка, образование каркаса для дальнейшей адгезии клеток, которые в дальнейшем образуют новую соединительную ткань [Caballé-Serrano et al., 2020; Toledano et al., 2020a].

Существует ограниченное число исследований, в которых проводилась гистологическая и морфометрическая оценка тканей, полученных в результате аугментации тем или иным способом. В нашем исследовании мы использовали коллагеновый матрикс Fibro-Gide (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) – объемностабильный рассасывающийся матрикс свиного происхождения с поперечно-сшитой структурой. Коллагеновый матрикс Fibro-Gide был протестирован на экспериментальных моделях, демонстрируя хороший уровень биосовместимости, проникновения фибробластов и сосудистых элементов и без значительной воспалительной реакции [Thoma et al., 2014; Zeltner et al., 2017; Angelis De et al., 2021].

По результатам нашего исследования в обеих группах слизистая оболочка биоптатов была выстлана многослойным плоским эпителием с выраженным акантозом. Собственно слизистая оболочка была отграничена от эпителия базальной мембраной. Под ней располагается сосочковый, а затем сетчатый слой с более плотными и компактно расположенными коллагеновыми волокнами. Не было выявлено статистически значимой разницы по толщине слоев. Все эти данные сопоставимы с ранее полученными результатами гистологического анализа Ашурко и соавт. [Ashurko et al., 2022a; Ashurko et al., 2022b], а также данными зарубежных авторов [Schmitt et al., 2019; Angelis De et al., 2021], хотя данные авторы проводили исследование с использованием классического двухслойного матрикса. Thoma и соавт. проводили исследование с использованием ССТ и КМ с поперечно-сшитой структурой. В группе ССТ они не наблюдали различий между трансплантированной тканью и покрывным лоскутом, васкуляризация наблюдалась во всех образцах с относительно большим количеством мелких кровеносных сосудов [Thoma et al., 2016]. По нашим данным, в группе ССТ глубже рубцового слоя видна ткань с явлениями дистрофии, склероза и наличием сосудов с облитерированным просветом. По-видимому, эта ткань является тканью пересаженного аутоотрансплантата, в которой собственные сосуды трансплантата подвергаются облитерации просвета, однако прорастают новые сосуды, благодаря чему некроза не происходит, а есть только небольшие участки дистрофии. Всё это свидетельствует о приживлении аутоотрансплантата.

Ранее Lima и соавт. сообщали, что при культивировании фибробластов десны человека на коллагеновом матриксе *in vitro* они продемонстрировали высокую степень пролиферации и жизнеспособности [Lima et al., 2015]. В нашей работе мы также обнаружили очаги пролиферации фибробластов в сосочковом слое соединительнотканной основы. В работе Hélió и соавт. при исследовании соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса через 3 месяца после аугментации не было выявлено статистически значимой разницы в количестве фибробластов на единицу площади, также не было отмечено признаков воспаления, а коллагеновый матрикс продемонстрировал полную резорбцию и замену его здоровой соединительной тканью [Hélió et al., 2019]. Song и соавт. проводили

исследование на собаках *in vivo*, в котором сообщается, что коллагеновый матрикс бычьего происхождения способствовал увеличению толщины мягких тканей и показал полное замещение материала через 3 месяца после операции. Также по результатам этого гистологического анализа было отмечено наличие более длинных эпителиальных гребней, что соответствует нашим результатам [Song et al., 2019]. Данные показатели полностью сопоставимы с работой Artzi и соавт., где пациентам проводили увеличение толщины мягких тканей при помощи коллагенового матрикса Fibro-Gide (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) [Artzi et al., 2022]. По срокам замещения ксенотрансплантата и наличию признаков воспаления наше исследование не согласуется с вышеописанными результатами. Так, по данным гистологического анализа, в группе КМ все еще протекает резорбция трансплантата и постепенно происходит замещение собственной соединительной тканью через 3 месяца наблюдения. Наблюдается условное увеличение толщины соединительнотканной основы за счет коллагенового матрикса. Однако со временем КМ может полностью резорбироваться и уплотниться из-за формирующегося рубца и, соответственно, тогда толщина мягких тканей десны уменьшится. Стоит отметить, что в отдельных образцах наблюдались крупные очаги воспалительной инфильтрации. При этом в группе КМ по сравнению с ССТ выше воспалительная инфильтрация в эпителиальном слое на 44,5 % и в собственно слизистой оболочке на 22,9 %.

Заключение

Результаты гистоморфометрического исследования тканей, полученных в результате использования коллагенового матрикса с поперечно-сшитой структурой, свидетельствуют о возможности его применения для формирования мягких тканей в области дентальных имплантатов. При этом коллагеновый матрикс не уступает аутоотрансплантатам в вопросе увеличения толщины мягких тканей, однако требуется проведение дополнительных исследований для получения более отдаленных результатов его использования.

Список литературы

- Ашурко И.П. и др. 2022. Оценка клинической эффективности применения свободного соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Пародонтология. Т. 27. № 2. С. 117–125. doi.10.33925/1683-3759-2022-27-2-117-125
- Тарасенко С.В., Загорский С.В. 2019. Клинические результаты сравнительного анализа современных методов контурной пластики десны при дентальной имплантации // Клиническая стоматология. № 2. С. 46–49. doi.10.37988/1811-153X_2019_2_46
- Angelis P. De et al. 2021. Clinical comparison of a xenogeneic collagen matrix versus subepithelial autogenous connective tissue graft for augmentation of soft tissue around implants // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. Т. 50. № 7. С. 956–963. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.11.014>
- Artzi Z. et al. 2022. Histologic composition of marginal mucosal tissue augmented by a resorbable volume-stable collagen matrix in soft tissue thickening procedures in humans: a morphometric observational study // Clin. Oral. Investig. Т. 26. № 1. С. 427–435. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04016-1>
- Ashurko I. et al. 2022a. Connective tissue graft versus xenogeneic collagen matrix for soft tissue augmentation at implant sites: a randomized-controlled clinical trial // Clin. Oral. Investig. Т. 26. № 12. С. 7191–7208. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04680-x>
- Ashurko I.P. et al. 2022b. Comparative histomorphometric analysis of peri-implant soft tissue formed after the augmentation with connective tissue graft and collagen matrix // Rossiiskaya stomatologiya. Т. 15. № 2. С. 22. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20221502122>
- Avila-Ortiz G. et al. 2020. The peri-implant phenotype // Journal of Periodontology, 91 (3). С. 283–288.
- Baldi N. et al. 2020. Xenogeneic dermal matrix versus autologous connective tissue graft versus no graft at abutment connection for improving aesthetics: 6-month outcomes of a randomised controlled trial // Clinical Trials in Dentistry. Т. 02. № 02. С. 49. <https://doi.org/10.36130/CTD.03.2020.05>



- Caballé-Serrano J. et al. 2020. Tissue Integration and Degradation of a Porous Collagen-Based Scaffold Used for Soft Tissue Augmentation // *Materials*. T. 13. № 10. C. 2420. <https://doi.org/10.3390/ma13102420>
- Cairo F. et al. 2019. Surgical procedures for soft tissue augmentation at implant sites. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* C. 1262–1270.
- Cosyn J. et al. 2021. A multi-centre randomized controlled trial comparing connective tissue graft with collagen matrix to increase soft tissue thickness at the buccal aspect of single implants: 3-month results // *J. Clin. Periodontol.* T. 48. № 12. C. 1502–1515. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13560>
- Gargallo-Albiol J. et al. 2019. Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix to Augment Peri-implant Soft Tissue Thickness Compared with Autogenous Connective Tissue Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* T. 34. № 5. C. 1059–1069. <https://doi.org/10.11607/jomi.7497>
- Hélio M. et al. 2019. Peri-implant soft tissue augmentation with palate subepithelial connective tissue graft compared to porcine collagen matrix: A randomized controlled clinical study and histomorphometric analysis // ~ 319 ~ *International Journal of Applied Dental Sciences*. T. 5. № 3. C. 319–325.
- Lee I. K. et al. 2021. The effect of three surgical therapies to increase keratinized mucosa surrounding dental implants with peri-implantitis: A pilot study // *Medicina (Lithuania)*. T. 57. № 10. <https://doi.org/10.3390/medicina57101093>
- Lima R. S. R. et al. 2015. Evaluation of the Biological Behavior of Mucograft® in Human Gingival Fibroblasts: An In Vitro Study // *Braz. Dent. J.* T. 26. № 6. C. 602–606. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201300238>
- Puisys A. et al. 2019. Clinical and Histologic Evaluations of Porcine-Derived Collagen Matrix Membrane Used for Vertical Soft Tissue Augmentation: A Case Series. // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* C. 341–347.
- Rojo E. et al. 2018. Soft tissue volume gain around dental implants using autogenous subepithelial connective tissue grafts harvested from the lateral palate or tuberosity area. A randomized controlled clinical study // *J. Clin. Periodontol.* T. 45. № 4. C. 495–503. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12869>
- Sanz-Martín I. et al. 2019. Soft tissue augmentation at immediate implants using a novel xenogeneic collagen matrix in conjunction with immediate provisional restorations: A prospective case series // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* T. 21. № 1. C. 145–153. <https://doi.org/10.1111/cid.12696>
- Schmitt C.M. et al. 2019. Gingiva thickening with a porcine collagen matrix in a preclinical dog model: Histological outcomes // *J. Clin. Periodontol.* T. 46. № 12. C. 1273–1281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13196>
- Song Y.W. et al. 2019. Soft tissue substitutes to increase gingival thickness: Histologic and volumetric analyses in dogs // *J. Clin. Periodontol.* T. 46. № 1. C. 96–104. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13034>
- Suárez-López Del Amo F. et al. 2019. Comparison of two soft tissue substitutes for the treatment of gingival recession defects: an animal histological study // *Journal of Applied Oral Science*. T. 27. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0584>
- Testori T. et al. 2018. Implant placement in the esthetic area: criteria for positioning single and multiple implants // *Periodontol 2000*. C. 176–196.
- Thoma D.S. et al. 2014. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: a systematic review // *J. Clin. Periodontol.* T. 41. C. S77–S91. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12220>
- Thoma D.S. et al. 2016. Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites // *Journal of Clinical Periodontology*, 43 (10). C. 874–885.
- Toledano M. et al. 2020a. Differential Biodegradation Kinetics of Collagen Membranes for Bone Regeneration // *Polymers (Basel)*. T. 12. № 6. C. 1290. <https://doi.org/10.3390/polym12061290>
- Toledano M. et al. 2020b. State of the art on biomaterials for soft tissue augmentation in the oral cavity. Part I: Natural polymers-based biomaterials // *Polymers (Basel)*. T. 12. № 8. <https://doi.org/10.3390/POLYM12081850>
- Tonetti M.S. et al. 2018. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial

assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related // J. Clin. Periodontol. T. 45. № 1. C. 78–88. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12834>

Zeltner M. et al. 2017. Randomized controlled clinical study comparing a volume-stable collagen matrix to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites: linear volumetric soft tissue changes up to 3 months // J. Clin. Periodontol. T. 44. № 4. C. 446–453. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12697>

Zuiderveld E.G. et al. 2018. The influence of different soft-tissue grafting procedures at single implant placement on esthetics: A randomized controlled trial // J. Periodontol. T. 89. № 8. C. 903–914. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0061>

References

Ashurko I.P. et al. Otsenka klinicheskoy effektivnosti primeneniya svobodnogo soyedinitel'notkannogo transplantata i kollagenovogo matriksa dlya uvelicheniya tolshchiny myagkikh tkaney v oblasti dental'nykh implantatov [Evaluation of the clinical effectiveness of the use of a free connective tissue graft and a collagen matrix to increase the thickness of soft tissues in the area of dental implants]. Parodontologiya 2022. Vol. 27. No. 2. pp. 117–125. doi.10.33925/1683-3759-2022-27-2-117-125

Tarasenko S.V., Zagorsky S.V. Klinicheskiye rezul'taty sravnitel'nogo analiza sovremennykh metodov konturnoy plastiki desny pri dental'noy implantatsii [Clinical results of comparative analysis of modern methods of contouring of the gum during dental implantation]. Klinicheskaya stomatologiya. 2019. No. 2. pp. 46–49. doi.10.37988/1811-153X_2019_2_46

Angelis P. De et al. 2021. Clinical comparison of a xenogeneic collagen matrix versus subepithelial autogenous connective tissue graft for augmentation of soft tissue around implants // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. T. 50. № 7. C. 956–963. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.11.014>

Artzi Z. et al. 2022. Histologic composition of marginal mucosal tissue augmented by a resorbable volume-stable collagen matrix in soft tissue thickening procedures in humans: a morphometric observational study // Clin. Oral. Investig. T. 26. № 1. C. 427–435. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04016-1>

Ashurko I. et al. 2022a. Connective tissue graft versus xenogeneic collagen matrix for soft tissue augmentation at implant sites: a randomized-controlled clinical trial // Clin. Oral. Investig. T. 26. № 12. C. 7191–7208. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04680-x>

Ashurko I.P. et al. 2022b. Comparative histomorphometric analysis of peri-implant soft tissue formed after the augmentation with connective tissue graft and collagen matrix // Rossiiskaya stomatologiya. T. 15. № 2. C. 22. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20221502122>

Avila-Ortiz G. et al. 2020. The peri-implant phenotype // Journal of Periodontology, 91 (3). C. 283–288.

Baldi N. et al. 2020. Xenogeneic dermal matrix versus autologous connective tissue graft versus no graft at abutment connection for improving aesthetics: 6-month outcomes of a randomised controlled trial // Clinical Trials in Dentistry. T. 02. № 02. C. 49. <https://doi.org/10.36130/CTD.03.2020.05>

Caballé-Serrano J. et al. 2020. Tissue Integration and Degradation of a Porous Collagen-Based Scaffold Used for Soft Tissue Augmentation // Materials. T. 13. № 10. C. 2420. <https://doi.org/10.3390/ma13102420>

Cairo F. et al. 2019. Surgical procedures for soft tissue augmentation at implant sites. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. C. 1262–1270.

Cosyn J. et al. 2021. A multi-centre randomized controlled trial comparing connective tissue graft with collagen matrix to increase soft tissue thickness at the buccal aspect of single implants: 3-month results // J. Clin. Periodontol. T. 48. № 12. C. 1502–1515. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13560>

Gargallo-Albiol J. et al. 2019. Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix to Augment Peri-implant Soft Tissue Thickness Compared with Autogenous Connective Tissue Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. T. 34. № 5. C. 1059–1069. <https://doi.org/10.11607/jomi.7497>

Hélio M. et al. 2019. Peri-implant soft tissue augmentation with palate subepithelial connective tissue graft compared to porcine collagen matrix: A randomized controlled clinical study and histomorphometric analysis // ~ 319 ~ International Journal of Applied Dental Sciences. T. 5. № 3. C. 319–325.



- Lee I. K. et al. 2021. The effect of three surgical therapies to increase keratinized mucosa surrounding dental implants with peri-implantitis: A pilot study // *Medicina (Lithuania)*. T. 57. № 10. <https://doi.org/10.3390/medicina57101093>
- Lima R. S. R. et al. 2015. Evaluation of the Biological Behavior of Mucograft® in Human Gingival Fibroblasts: An In Vitro Study // *Braz. Dent. J.* T. 26. № 6. C. 602–606. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201300238>
- Puisys A. et al. 2019. Clinical and Histologic Evaluations of Porcine-Derived Collagen Matrix Membrane Used for Vertical Soft Tissue Augmentation: A Case Series. // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* C. 341–347.
- Rojo E. et al. 2018. Soft tissue volume gain around dental implants using autogenous subepithelial connective tissue grafts harvested from the lateral palate or tuberosity area. A randomized controlled clinical study // *J. Clin. Periodontol.* T. 45. № 4. C. 495–503. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12869>
- Sanz-Martín I. et al. 2019. Soft tissue augmentation at immediate implants using a novel xenogeneic collagen matrix in conjunction with immediate provisional restorations: A prospective case series // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* T. 21. № 1. C. 145–153. <https://doi.org/10.1111/cid.12696>
- Schmitt C.M. et al. 2019. Gingiva thickening with a porcine collagen matrix in a preclinical dog model: Histological outcomes // *J. Clin. Periodontol.* T. 46. № 12. C. 1273–1281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13196>
- Song Y.W. et al. 2019. Soft tissue substitutes to increase gingival thickness: Histologic and volumetric analyses in dogs // *J. Clin. Periodontol.* T. 46. № 1. C. 96–104. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13034>
- Suárez-López Del Amo F. et al. 2019. Comparison of two soft tissue substitutes for the treatment of gingival recession defects: an animal histological study // *Journal of Applied Oral Science*. T. 27. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0584>
- Testori T. et al. 2018. Implant placement in the esthetic area: criteria for positioning single and multiple implants // *Periodontol 2000*. C. 176–196.
- Thoma D.S. et al. 2014. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: a systematic review // *J. Clin. Periodontol.* T. 41. C. S77–S91. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12220>
- Thoma D.S. et al. 2016. Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites // *Journal of Clinical Periodontology*, 43 (10). C. 874–885.
- Toledano M. et al. 2020a. Differential Biodegradation Kinetics of Collagen Membranes for Bone Regeneration // *Polymers (Basel)*. T. 12. № 6. C. 1290. <https://doi.org/10.3390/polym12061290>
- Toledano M. et al. 2020b. State of the art on biomaterials for soft tissue augmentation in the oral cavity. Part I: Natural polymers-based biomaterials // *Polymers (Basel)*. T. 12. № 8. <https://doi.org/10.3390/POLYM12081850>
- Tonetti M.S. et al. 2018. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related // *J. Clin. Periodontol.* T. 45. № 1. C. 78–88. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12834>
- Zeltner M. et al. 2017. Randomized controlled clinical study comparing a volume-stable collagen matrix to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites: linear volumetric soft tissue changes up to 3 months // *J. Clin. Periodontol.* T. 44. № 4. C. 446–453. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12697>
- Zuiderveld E.G. et al. 2018. The influence of different soft-tissue grafting procedures at single implant placement on esthetics: A randomized controlled trial // *J. Periodontol.* T. 89. № 8. C. 903–914. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0061>

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 23.04.2023

Received 23.04.2023

Поступила после рецензирования 05.06.2023

Revised 05.06.2023

Принята к публикации 23.06.2023

Accepted 23.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ашурко Игорь Павлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия



[ORCID: 0000-0001-9862-2657](https://orcid.org/0000-0001-9862-2657)

Крылова Дарья Андреевна, аспирант кафедры хирургической стоматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия



[ORCID: 0000-0002-8629-2643](https://orcid.org/0000-0002-8629-2643)

Шехтер Анатолий Борухович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Биобанка Института регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия



[ORCID: 0000-0003-2914-318X](https://orcid.org/0000-0003-2914-318X)

Давлетшин Динислам Нилович, студент стоматологического факультета 5 курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия



[ORCID: 0000-0002-2754-1259](https://orcid.org/0000-0002-2754-1259)

Тарасенко Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия



[ORCID: 0000-0001-8595-8864](https://orcid.org/0000-0001-8595-8864)

Igor P. Ashurko, candidate of medical sciences, associate professor of the department of surgical dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Daria A. Krylova, post-graduate student of the Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Anatoly B. Shekhter, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Biobank Institute of Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Dinislam N. Davletshin, 5th year student of the Faculty of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Svetlana V. Tarasenko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia



УДК 616-008.8

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-274-285

Обзорная статья

Гидромеханическая нагрузка и гидроудар как этиологические факторы пародонтита

Копытов А.А.¹ , Леонтьев В.К.² 

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;

²⁾ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
E-mail: kopytov@bsu.edu.ru

Аннотация. Описание органов и тканей челюстно-лицевой области как сплошной среды со среднестатистическими прочностными характеристиками представляется довольно грубым приближением, не способным корректно обосновывать биофизические эффекты физиологии и патологии челюстно-лицевой области. Цель работы: обоснование воздействия гидроудара как этиологического фактора пародонтита. Опираясь на справочные материалы, даны уточнения ряду понятий, приемлемых для описания этиологии и патогенеза пародонтита. В статье показано окклюзионное нагружение как фактор, приводящий к деформациям костного каркаса и нарушению фильтрации биологической жидкости. Рассмотрен вариант достижения перемещающимся корнем зуба устья порового канала с вероятностью развития гидроудара. Статья посвящена оценке возможности разрушения поровой системы альвеолярной кости биологической жидкостью, имеющей кинетику, возросшую под воздействием корня зуба при окклюзионном нагружении. Приведённые аргументы свидетельствуют о возможности с утратой состоятельности апроксимальных контактов зубов возникновения гидроудара, приводящего к разрушению альвеолярной кости за счёт двух компонентов: механического воздействия перемещающегося корня и гидроудара, изменяющего кинетику и направление тока биологической жидкости.

Ключевые слова: биологическая жидкость, гидродинамика, фильтрация, давление, поровое пространство, гидравлический удар, пародонтит, этиология, патогенез

Для цитирования: Копытов А.А., Леонтьев В.К. 2023. Гидромеханическая нагрузка и гидроудар как этиологические факторы пародонтита. Актуальные проблемы медицины. 46 (3): 274–285. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-274-285

Hydromechanical Load and Water Hammer as Etiological Factors of Periodontitis

Alexander A. Kopytov¹ , Valery K. Leontiev² 

¹⁾ Belgorod National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia;

²⁾ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20-1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia
E-mail: kopytov@bsu.edu.ru

Abstract. The description of organs and tissues of the maxillofacial region as a continuous medium with average strength characteristics seems to be a rather rough approximation to reality, which cannot correctly justify the biophysical effects underlying the physiology and pathology of the maxillofacial region. Understanding damage as a dialectical unity that unites the transition of elastic deformations of solid tissues into plastic and laminar flows of liquids into turbulent ones is a new approach to assessing

the dynamics of periodontal pathology. **The purpose:** substantiation of the impact of water hammer as an etiological factor of periodontitis. Based on reference materials accepted in the Sciences of the structure of the earth's crust and classical hydrodynamics, clarifications are given to a number of concepts that are acceptable for describing the etiology and pathogenesis of periodontitis. The article deals with occlusal loading as a factor that leads to deformations of the bone framework and violation of filtration of biological fluid. A variant of reaching the mouth of the pore channel by a moving root of the tooth with a change of direct filtration of biological fluid from the extracellular pore space of the alveolar bone to the volume of the periodontal gap and then to the oral cavity, for reverse filtration is considered. The article is devoted to assessing the probability of destruction of the pore system of the alveolar bone by a biological fluid having a kinetics increased under the influence of the root of the tooth under occlusal loading. The arguments indicate the possibility of loss of solvency proximally contacts the teeth of surge occurrence, leading to destruction of the alveolar bone by two components: the mechanical effect of moving the root and hammer, changing the kinetics and the direction of flow of the biological fluid.

Keywords: biological fluid, hydrodynamics, filtration, pressure, pore space, hydraulic shock, periodontitis, etiology, pathogenesis

For citation: Kopytov A.A., Leontiev V.K. 2023. Hydromechanical Load and Water Hammer as Etiological Factors of Periodontitis. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 274–285 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-274-285

Введение

Возможность функционирования организма в пределах нормы адаптации обусловлена нарушениями гомеостаза, характеризующимися частотой и силой. Значимое увеличение частоты нарушений или их силы ведёт к снижению выживаемости организма, в дальнейшем – к смерти [Несмелова 2021; Arias-Reyes et al., 2021].

Описывая и решая математические задачи, связанные с окклюзионным нагружением пародонта, как правило, реализуется метод конечных элементов, в котором в качестве граничных условий пародонта считаются физико-механические показатели, полученные при разрушении трубчатых костей [Щербаков и др., 2022; Holzapfel et al., 2019]. Поскольку человек на 70 % состоит из воды, применение твердотельных математических моделей для описания биофизики функциональных нарушений вряд ли логично. Изучая базы данных высокорейтинговых журналов, выявлен факт того, что в научных статьях переход от твердотельного моделирования к моделям, учитывающим гидродинамические процессы, оценивается зарубежными авторами как значительный прогресс в области биофизики [Grüneboom, 2019; Ritchlin, Adamopoulos, 2019].

На основании вышеизложенного разрушение пищевого комка целесообразно считать последовательностью гидродинамических ударов, пагубно влияющих на обладающую малым коэффициентом упругости замыкающую кортикальную пластинку. Длительное окклюзионное нагружение обуславливает её упругую, затем пластическую деформацию и разрушение [Yamada, 2020; Buvinic, 2021]. В свою очередь, разрушение кортикальной пластинки является дифференциальным признаком пародонтита [Bertl et al., 2020; Zhang et al., 2020].

Цель работы: обоснование воздействия гидроудара как этиологического фактора пародонтита.

Материалы и методы

Понятие пористость и поровое пространство альвеолярной кости. Твёрдые и мягкие ткани человека следует рассматривать как поровые системы. К пористым относят тела со значительным количеством пустот, объём которых многократно меньше объёма тела. Пористость есть соотношение объёма пустотного пространства к общему объёму твёрдого материала, выражаемая в долях или процентах. Например, пористость оксида алюминия Al_2O_3

равна 4,5–7,5 %. Пористость диоксида кремния SiO_2 , существующего в виде кварца, горного хрусталя, халцедона, яшмы, являющихся основой кварцевого песка, соответствует 5–6 %.

Изучение функционирования поровых систем – прерогатива поромеханики, науки, оценивающей состояние твёрдого каркаса физического тела, формирующего поровое пространство, и особенности тока жидкости в порах, зависящих от нагрузок, воздействующих на систему. Целью поромеханики является поиск порогов нагружений, приводящих к рассеянному трещинообразованию и утрате функциональности системы. Альвеолярная кость также является поровой системой (рис. 1).



Рис. 1. Распил фрагмента нижней челюсти в области премоляров. В коронарной трети перегородки между 3.4, 3.5 зубами устья каналов пор. Ниже и медиальнее объём с соотношением пустотного пространства и каркаса, не соответствующего понятию поровой системы

Fig. 1. Cut of a fragment of the lower jaw in the premolar region. In the coronary third of the septum between 3.4, 3.5 teeth of the mouth of the pore channels. Lower and more medial is the volume, with the ratio of the void space and the frame not corresponding to the concept of the pore system

Изучая особенности поровой фильтрации, важно понимать, где располагается область высокого давления, из объёма которой фильтруется жидкость, и область низкого давления, куда фильтруется эта жидкость. При этом вне зависимости от фазы окклюзионного цикла генератором градиента давления является корень зуба, совершающий не осевые перемещения (рис. 2).



Рис. 2. Распил фрагмента нижней челюсти в области 4.7, 4.8 зубов. Видна дистальная поверхность дистального корня зуба 4.7. Расширение просвета периодонтальной щели в пришеечной и апикальной третях свидетельствуют о вращательном перемещении зуба под воздействием окклюзионной нагрузки

Fig. 2. Cut of a fragment of the lower jaw in the area of 4.7, 4.8 teeth. The distal surface of the distal root of the tooth is visible 4.7. The expansion of the lumen of the periodontal gap in the cervical and apical thirds indicate a rotational movement of the tooth under the influence of an occlusal load

Обсуждая поромеханические системы, необходимо условиться, что считать порой. Известен ряд классификаций поровых пространств, разработанных в интересах различных отраслей науки. Например, для изучения тока жидкости в поровом пространстве земной коры предлагается учитывать три категории поромеханических систем:

- сверхкапиллярные – с диаметром пор больше 0,508 мм (508000 нм). В таких системах не исключается вероятность свободного движения жидкости;
- капиллярные – с диаметром от 0,508 мм до 0,0002 мм. Перемещению жидкости в таких порах противостоят различные капиллярные силы. Из них наиболее значимой считается сила поверхностного натяжения. Движение жидкости в таких системах возможно только в случае, если сопротивление капиллярных сил меньше приложенной внешней силы;
- субкапиллярные – с диаметром меньше 0,0002 мм (200 нм). В них жидкость настолько крепко удерживается силой притяжения стенок каналов (смачивание, прилипание), что в природных условиях перемещаться практически не может [Мирчинк и др., 1958]. Химики, изучающие сорбционные процессы, тела с капиллярами диаметром больше 0,508 мм не причисляют к поровым системам. В стоматологии терминология описания поровых пространств челюстно-лицевой области только устанавливается.

Говоря о пористости костной ткани, следует учитывать количество пор, в просвете которых может меняться направление фильтрации. Такой подход позволяет дифференцировать поровое пространство с точки зрения этиологии и патогенеза пародонтита. В просвете пор большего диаметра при обратной фильтрации может развиваться гидроудар и инфицирование ротовой жидкостью порового пространства альвеолярной кости. В просвете пор малого диаметра из-за силы поверхностного натяжения смены направления фильтрации и инфицирования не происходит. Наличие в кортикальной пластинке пор малого диаметра объясняется необходимостью гашения кинетической энергии, передаваемой корнем вращающегося зуба жидкости [Копытов и др., 2010].

Гидравлический удар (гидроудар) – скачок давления в системе, заполненной жидкостью, вызванный быстрым изменением потока этой жидкости. Может возникать вследствие резкого закрытия или открытия задвижки. В первом случае гидроудар называют положительным, во втором – отрицательным. Особо опасен положительный гидроудар. Гидроудар способен вызывать образование продольных трещин, что может привести к расколу или повреждению элементов трубопровода. Таким образом дефинируют понятие «гидроудар» при изучении дисциплины «Гидравлика и гидравлические машины».

Мы предлагаем дефиницию гидроудара, адаптированную к проблеме этиологии и патогенеза пародонтита. Гидроудар – изменение скорости и направления потока экстравазальной жидкости, вызванное прижатием корня зуба к устью порового канала альвеолярной кости. Гидроудар в костной системе челюстей формируется в отсутствие апроксимальных контактов под воздействием окклюзионной нагрузки и является результатом резкого перекрытия устьев пор, открывающихся в периодонтальное пространство, совершающим вращательное перемещение корнем зуба.

Уточняя условия, приводящие к гидроудару, мы отвергли подход, основанный на привязке гидроудара к тому или иному диагнозу. Обобщающим признаком является утрата зубом мезиального апроксимального контакта. Оценивая степень (величину) утраты, мы основываемся на ширине просвета периодонтальной щели при её физиологической норме $\approx 2,0$ мм. То есть гидравлическое повреждение пародонта вероятно при расстоянии более 2,0 мм от мезиальной поверхности коронки зуба, утратившего апроксимальный контакт, до дистальной поверхности наиболее близко расположенного зуба. При выполнении этого условия точки корня, наиболее удалённые от центра вращения зуба, на пике окклюзионной нагрузки достигают альвеолярной кости. К клиническим ситуациям, приводящим к возникновению гидроудара, следует отнести дефект зубной дуги, обусловленный удалением зуба, кариозную полость II класса по Блэку величиной более 2,0 мм и т. п.

Основным отличием гидроудара в системе пародонта является возможность при вращательном перемещении зуба одновременного воздействия положительного и отрицательного гидравлических ударов. Если в области промышленной гидравлики отрицательный гидроудар менее опасен, в этиологии и патогенезе пародонтита он обуславливает работу сифона, обуславливая инфицирование глубоких отделов пародонта. Уточним. Отдаление пришеечной части корня от альвеолярной кости приводит к снижению давления в области зубодесневой борозды и компенсации разницы давления (затеканием) заведомо инфицированной ротовой жидкостью. При следующих друг за другом жевательных ударах находящаяся в объёме зубодесневой борозды инфицированная биологическая жидкость фильтруется в апикальном направлении, инфицируя и гидропрепарируя глубокие отделы пародонта [Копытов, Леонтьев, 2022].

Возникновение положительного и отрицательного гидроударов. При окклюзионном нагружении зуба, приводящем к мезиальному сдвигу на мезиальной поверхности корня в пришеечной области и дистальной поверхности корня в области апекса, с повышением давления возникает положительный гидроудар. На дистальной поверхности корня в пришеечной области и мезиальной поверхности корня в области апекса возникнет объём со сниженным давлением – отрицательным гидроударом. Подчеркивая значимость не осевого окклюзионного нагружения зуба, приводящего к одномоментному возникновению твердотельных деформаций, и нарушению тока биологических жидкостей, приводим часто встречающуюся в учебниках ортопедической стоматологии иллюстрацию (рис. 3).

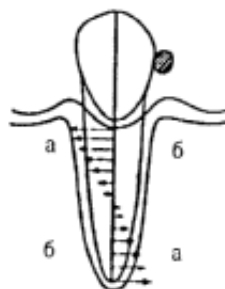


Рис. 3. Результат нагружения зуба, утратившего апроксимальные контакты: а – положительный гидроудар в зонах сжатия, б – отрицательный гидроудар в зонах растяжения
Fig. 3. The result of loading a tooth that has lost approximate contacts: a – positive water hammer in the compression zones, b – negative water hammer in the tension zones

Результаты и их обсуждение

Кинетику гидроудара описал Н.Е. Жуковский [Ракевич, 2021]. Для понимания перехода от гидродинамики, свойственной пародонту зубов, формирующих интактную зубную дугу, к гидроудару, обеспечивающему развитие фильтрационной атрофии, рассмотрим рисунки 4–6. Термин и механизм «фильтрационная атрофия», предложенный нами, не соответствует ни одному из известных видов атрофий и не обсуждался в патоморфологическом сообществе. Предложенная формализация материала относится к первой, безмикробной фазе развития пародонтита. Это необходимо учитывать, поскольку, согласно современным представлениям, первично дистрофическим заболеванием пародонта является пародонтоз. В данной статье мы не рассматриваем гидродинамику, свойственную пародонтозу.

В случае интактной зубной дуги состоятельные апроксимальные контакты обеспечивают осевое (поступательное) перемещение корня зуба, перераспределяя окклюзионное нагружение на пародонт рядом стоящих зубов. При состоятельных апроксимальных контактах расстояние S таково, что кинетика фронта ударной волны гасится волокнами периодонта и жидкостью, выполняющих просвет периодонтальной щели. Направление физиологической фильтрации жидкости – поровая система альвеолярной кости → периодон-

тальное пространство → зубодесневая борозда → полость рта – остаётся неизменным. При осевых перемещениях зуба расстояние S между корнем зуба и стенкой альвеолы изменяется незначительно, не оказывая влияния на направление фильтрации жидкости в поровом пространстве альвеолярной кости. Высокая кинетика биологической жидкости гасится возможностью её фильтрации в объём зубодесневой борозды (рис. 4).

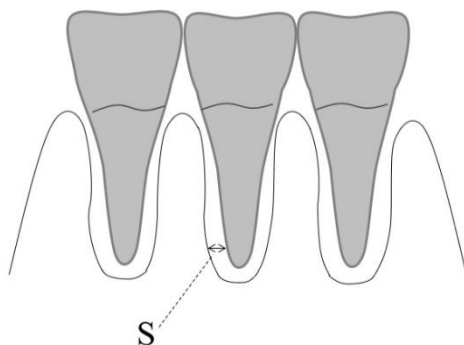


Рис. 4. Состоятельные апроксимальные контакты. Расстояние S велико, что не позволяет развиваться гидравлическому удару в объёме порового пространства альвеолярной кости

Fig. 4. Wealthy approximate contacts. The distance S is large, which prevents the development of hydraulic shock in the volume of the pore space of the alveolar bone

Неполный гидроудар наблюдается при снижении состоятельности апроксимальных контактов, но с сохранением их способности предотвращать плотный контакт поверхностей корня и альвеолярной кости. Утрата состоятельности апроксимальных контактов за счёт кариеса или иных причин снижает долю осевого перемещения корня зуба, увеличивая долю вращательного перемещения. В этом случае расстояние S сокращается на величину s , обусловленную уменьшением величины коронки рядом стоящего зуба. Уменьшение расстояния до $S-s$ не подразумевает плотного контакта альвеолярной кости и корня зуба. Ток жидкости в устьях пор, открывающихся в апикальный объём пародонта, меняет направление, и при достаточной силе окклюзионного нагружения не исключается развитие неполного гидроудара (рис. 5).

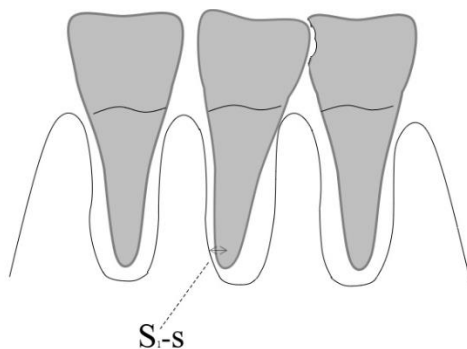


Рис. 5. Неполный гидроудар. Расстояние S уменьшилось, но корень зуба не закрывает устья пор, открывающихся в просвет периодонтальной щели

Fig. 5. Not a complete water hammer. The distance S decreased, but the tooth root does not close the mouth of the pores that open into the clearance of the periodontal gap

С утратой апроксимального контакта возможен плотный контакт корня зуба и стенки альвеолы, что подразумевает возникновение полного гидроудара. При полном гидроударе фронт ударной волны в поре движется в направлении, обратном физиологической фильтрации жидкости: периодонтальное пространство → поровая система альвеолярной кости. Окклюзионное нагружение обуславливает возможность неоднократного прохождения фронта волны в прямом и обратном направлении (рис. 6).

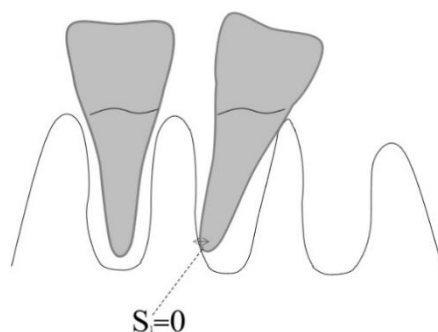


Рис. 6. Полный гидроудар. Расстояние $S = 0$, корень зуба закрывает устья пор, открывающихся в просвет периодонтальной щели

Fig. 6. Full water hammer. Distance $S = 0$, the root of the tooth closes the mouth of the pores that open into the clearance of the periodontal gap

Сердце, поддерживая градиент между давлением в микроциркуляторном русле и атмосферным давлением, создает условия для прямой фильтрации поровой жидкости в анатомо-физиологические объемы. Прямая фильтрация жидкости из порового пространства альвеолярной кости через волокна периодонтальной связки в полость рта обеспечивается градиентом давления в 20–30 мм водного столба между атмосферным давлением и большим давлением в периферическом отделе большого круга кровообращения.

Альвеолярная кость и её кортикальная пластинка являются открытыми поровыми системами, где направление фильтрации зависит от давления во внешней среде. Эта поромеханическая особенность обуславливает отличия микроциркуляции в челюстных костях от микроциркуляции в иных биологических системах.

Вероятность возникновения гидроудара определяется состоятельностью аппроксимальных контактов. Для оценки вероятности возникновения гидроудара необходимо рассмотреть виды перемещения зубов. Зуб как физическое тело перемещается поступательно или по окружности. В первом случае все точки корня перемещаются на равные расстояния по одинаковым траекториям (рис. 4). Во втором случае расстояния перемещений и траектории движения точек корня не совпадают и зависят от удаления от точки вращения (рис. 5–6). Связь состоятельности аппроксимальных контактов, фаз окклюзионного цикла, видов перемещения зуба и вероятность возникновения гидроудара приведена в таблице 1.

Таблица 1
Table 1

Вероятность возникновения гидроудара в зависимости от состоятельности аппроксимальных контактов
The probability of occurrence of water hammer depending on the consistency of approximal contacts

Характер аппроксимальных контактов	Вид перемещения зуба	Вероятность возникновения гидроудара
Состоятельные	Поступательное	Отсутствует
Не состоятельные	Возможно поступательное и вращательное движение	Не исключена при достижении корнем поверхности альвеолярной кости
Утрата аппроксимальных контактов	Вращательное	Возникновение обусловлено в момент достижения корня поверхности альвеолярной кости

Рассмотрим схему образования гидроудара (рис. 7) в отсутствии аппроксимального контакта.

1. Этап закрытия корнем просвета устья порового канала. При мгновенном достижении корнем 1 поверхности альвеолярной кости, плотном закрытии устья порового канала прямая фильтрация жидкости, находящейся в объеме 2, прекращается. На этом фоне происходит повышение давления, сжимающего жидкость в объеме 2, и деформация стенок порового канала.

Максимальное давление на стенки порового канала равно давлению во фронте волны [Тимофеева, 2020]. В дополнительный объём, полученный вследствие деформации стенки порового канала, вливается жидкость со скоростью, обеспечиваемой экскурсией корня зуба, перемещающегося при окклюзионном нагружении. Фильтрующаяся в обратном направлении жидкость, достигнув сечения между объемами 3|2, останавливается ($v = 0$), а давление мгновенно повышается до значения, обеспечиваемого экскурсией корня ($p_{\text{удара}}$) (рис. 7).

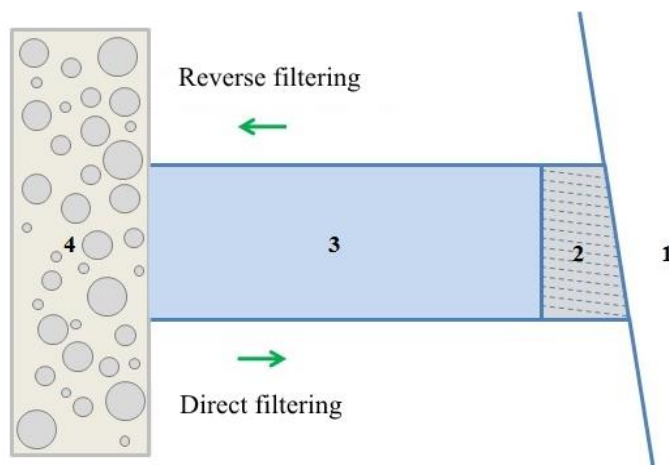


Рис. 7. Принципиальная схема гидравлического удара. 1 – корень зуба, перекрывший сечение устья порового канала; 1|2 – сечение устья порового канала; 2 – объем порового канала с деформированными стенками; 3 – объем порового канала; 4 – поровое пространство с давлением биологической жидкости, поддерживаемым сердечной мышцей

Fig 7. Schematic diagram of water hammer. 1 – the root of the tooth, blocking the section of the mouth of the pore channel; 2 – the volume of the pore channel deformed by the effects of occlusal loading by the walls; 3 – the volume of the pore channel; 4 – pore space with biological fluid pressure supported by the heart muscle

2. Этап обратной фильтрации. Инерционное повышение давления в потоке жидкости распространяется на объем порового канала (3) до устья поры, открывающейся в поровое пространство (сечение между объемами 3|4). В момент времени t_2 на всём протяжении порового канала скорость фильтрации равна 0, давление соответствует давлению удара. Поскольку $p_{\text{удара}} > p$ в периферическом отделе малого круга кровообращения, жидкость начинает фильтроваться в обратном направлении со снижающейся скоростью. Давление также снижается до величины, равной давлению в периферическом отделе большого круга кровообращения (давлению в объеме 4).

3. Этап выравнивания давления. Через период времени T (t_3), называемый фазой удара в объеме порового канала (3), давление выравнивается до p в периферическом отделе малого круга кровообращения.

Известно, что скорость распространения гидравлического удара превышает скорость звука в данной среде [Формалев, Гарибян, Колесник, 2022]. Следовательно, корень зуба прикрывает устье порового канала на время, большее, чем время, затрачиваемое фронтом ударной волны на прохождение порового канала в направлении обратной и прямой фильтрации, что обуславливает дальнейшую последовательность.

4. Этап сниженного давления в поровом канале (3). В момент времени t_4 в сечении устья порового канала, прикрытого корнем (2|1), скорость фильтрации равна нулю при одновременном снижении давления на Δp . Процесс снижения давления на Δp при неподвижности потока распространяется в сторону порового пространства (4) со скоростью c , что в итоге приводит к понижению давления в поровом канале (3) до величины, меньшей p в периферическом отделе малого круга кровообращения при скорости перемещения равной нулю.



5. Этап повторного повышения давления в поровом канале. В поровый канал (3) начинает поступать жидкость из порового пространства (4) со скоростью v , а давление повышаться до p в периферическом отделе малого круга кровообращения. В следующий период t_5 жидкость при скорости v и давлении p достигает просвета устья порового канала. Поскольку просвет закрыт корнем зуба (сечение 2|1), описанная последовательность реализуется повторно. Со временем действие пристеночных сил трения приводит к снижению градиентов давления, затуханию колебаний жидкости в объёме порового канала.

Заключение. Пародонтит является воспалительно-дистрофическим заболеванием, характеризуется нарушением целостности кортикальной пластинки и относится к патологическим процессам, не поддающимся излечению. Стоматологи соглашаются с наличием двух этиологических факторов – инфицирования и окклюзионного нагружения, при этом большей значимостью наделяется воздействие микроорганизмов. Поскольку усилия врачей и больных приводят лишь к снижению интенсивности клинических (доклинических) проявлений, целесообразно точное определение проблем этиологии и патогенеза заболевания.

Оценим этиологическую значимость инфекционного фактора. Биоплёнка существует на поверхностях тканей пародонта людей, качественно чистящих зубы, не вызывая воспалительно-дистрофических изменений. Следовательно, в чистом виде инфицирование не является этиологическим фактором пародонтита. Аргументируем наше утверждение следующими фактами: 1. Развитие биоплёнки при увеличении её толщины за счёт увеличения количества микроорганизмов не приводит к увеличению площади их фиксации. 2. В благоприятных условиях возможно диспергирование биоты и увеличение площади фиксации биоплёнки на «чистых» поверхностях [Menousek et al., 2020; Sauer et al., 2020]. Однако проникновение биоты в глубокие отделы пародонта блокируют повышение кинетики фильтрации десневой жидкости и увеличение концентрации лейкоцитов. Первая составляющая противостоит диффузии биоты в глубокие отделы пародонта и снижает концентрацию питательных веществ. Вторая составляющая обуславливает интенсификацию гибели микроорганизмов. В биологии совокупное воздействие факторов, снижающих возможность удовлетворения трофических запросов и повышающих смертность биологических объектов, называется деградацией местообитания, сопровождающейся снижением численности микроорганизмов [Бобров, 2020]. Приведённые рассуждения свидетельствуют о неоднозначности инфицирования как этиологического фактора пародонтита. Подтверждением чему является клинически интактный пародонт с биоплёнкой, покрывающей его поверхности, при отсутствии дифференциальных признаков пародонтита: на визуализациях зубных дуг присутствуют целостные межзубные перегородки, имеющие форму угла, открытого апикально, величиной 7–12°.

Обсуждая переход от здоровья к болезни, необходимо напомнить работы патофизиологов, доказавших, что практически все известные заболевания сопровождаются расстройствами кровотока различной степени выраженности, и нет ни одного общепатологического процесса, при котором нарушения кровообращения не поддерживали или не обеспечивали этот процесс, будучи его следствием либо результатом [Стаценко, 2019]. Вышеизложенное приводит к необходимости поиска фактора, нарушающего трофику при равновесии между воздействием биоплёнки и соответствующей этому воздействию динамике фильтрации десневой жидкости. Таким фактором при неизменном инфицировании является переход от поступательного движения зуба, обусловленного состоятельностью апроксимальных контактов, к вращательному, возникающему на фоне утраты состоятельности апроксимальных контактов. С увеличением вращательной компоненты движения зуба возрастает вероятность развития гидроудара и смены прямой фильтрации из порового пространства альвеолярной кости в полость рта на обратную фильтрацию. Обратная фильтрация, возникающая вследствие гидроудара, объясняет повышение динамики биологической жидкости до уровня, позволяющего биоте достичь глубоких отделов пародонта. Кроме того, перемещение корня зуба переводит упругую деформацию альвеолярной

кости в пластическую, что в итоге приводит к разрушению межзубных перегородок. Совокупность же твердотельного и гидродинамического повреждений позволяет рассматривать гидроудары как главный (единственный) этиологический фактор пародонтита.

Список литературы

- Бобров В.В. 2020. Редкие и исчезающие виды беспозвоночных животных Монголии: современное состояние, угрозы и меры охраны. Социально-экологические технологии. 10 (2): 121–132. doi: 10.31862/2500-2961-2020-10-2-121-132
- Копытов А.А., Мейрманов А.М., Гальцев О.В. 2010. Гидропрепарирование как этиологический фактор атрофии альвеолярной кости. Пародонтология, 4 (57): 32–36.
- Копытов А.А., Леонтьев В.К. 2022. Нарушение гидродинамики как этиологический фактор пародонтита и пародонтоза. Белгород, ИД «БелГУ» 130. ISBN 978-5-9571-3237-0
- Несмелова Н.Н. 2021. Экология животных. Москва, Юрайт, 121 ISBN 978-5-534-14977-7
- Ракевич С.И. 2021. Оценка величины гидравлического удара в сетях теплоснабжения и выбор защитного устройства. В сборнике: Энергетика и автоматизация в современном обществе. Материалы IV Международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург: 222–226. ISBN 978-5-91646-260-9
- Словарь по геологии нефти / под ред. М.Ф. Мирчинка // Ленинград: Гостоптехиздат. 1958; 776.
- Стаценко М.Е. 2019. Гипертоническая болезнь. Вторичные артериальные гипертензии. ВолгГМУ, 120. ISBN 978-5-96520-565-3.
- Тимофеева А.С. 2020. Гидродинамика двухфазных систем. Старый Оскол: Тонкие наукоемкие технологии, 264. ISBN: 978-5-94178-128-7
- Формалев В.Ф., Гарибян Б.А., Колесник С.А. 2022. Математическое моделирование динамики тепловых ударных волн в нелинейных локально-неравновесных средах. Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. Серия Естественные науки, 4 (103): 80–94. doi: 10.18698/1812-3368-2022-4-80-94
- Щербakov Л.Н., Мансур Ю.П., Верстаков Д.В., Кочконян Т.С., Доменюк Д.А., Иванчева Е.Н., Доменюк С.Д. 2022. Биомеханическое виртуальное планирование напряженно-деформированного состояния функционального жевательного центра. Медицинский алфавит, 34: 44–53. doi: 10.33667/2078-5631-2022-34-44-52
- Arias-Reyes C., Soliz J., Joseph V. Mice Display R., 2021. Different Ventilatory, Hematological and Metabolic Features of Acclimatization to Hypoxia Front Physiol. 12: 647822. doi: 10.3389/fphys.2021.647822
- Bertl K., Tangl S., Rybaczek T., Berger B., Traindl-Prohazka M., Schuller-Götzburg P., Grossschmidt K. 2020. Prevalence and severity of periodontal disease in a historical Austrian population. Journal of Periodontal Research, 55 (6): 931–945. doi: 10.1111/jre.12785
- Buvinic S., Balanta-Melo J., Kupczik K., Vásquez W., Beato C., Toro-Ibacache V. 2021. Muscle-Bone Crosstalk in the Masticatory System: From Biomechanical to Molecular Interactions. Front Endocrinol (Lausanne), 11: 606947. doi: 10.3389/fendo.2020.606947
- Grüneboom A., Hawwari I., Weidner D. 2019. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones. Nature Metabolism, 1: 236–250. doi: 10.1038/s42255-018-0016-5
- Holzapfel G.A., Ogden R.W., Sherifova S. On fibre dispersion modelling of soft biological tissues: a review. Proc. Math. Phys. Eng. Sci. 2019 Apr; 475 (2224): 20180736. doi: 10.1098/rspa.2018.0736. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31105452; PMCID: PMC6501667
- Menousek J., Horn C.M., Heim C.E., Van Roy Z., Korshoj L.E., Kielian T. 2022. Transcriptional Profiling of Phagocytic Leukocytes and Microglia Reveals a Critical Role for Reactive Oxygen Species in Biofilm Containment during Staphylococcus aureus Craniotomy Infection. The Journal of Immunology, 209 (10): 1973–1986. doi: 10.4049/jimmunol.2200503
- Ritchlin C., Adamopoulos I.E. 2019. Go with the flow-hidden vascular passages in bone. Nature Metabolism; 1: 173–174. doi:10.1038/s42255-018-0024-5
- Sauer K., Stoodley P., Goeres D.M., Hall-Stoodley L., Burmølle M., Stewart P.S., Bjarnsholt T. 2022. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. Nature Reviews Microbiology, 20 (10): 608–620. doi: 10.1038/s41579-022-00767-0



- Yamada T., Sugiyama G., Mori Y. 2020. Masticatory muscle function affects the pathological conditions of dentofacial deformities. *Japanese Dental Science Review*, 56 (1): 56–61. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.12.001
- Zhang X., Li Y., Ge Z., Zhao H., Miao L., Pan Y. 2020. The dimension and morphology of alveolar bone at maxillary anterior teeth in periodontitis: a retrospective analysis-using CBCT. *International Journal of Oral Science*, 12 (1): 4. doi: 10.1038/s41368-019-0071-0

References

- Bobrov V.V. 2020. Redkiye i ischezayushchiye vidy bespozvonochnykh zhivotnykh Mongolii: sovremennoye sostoyaniye, ugrozy i mery okhrany [Rare and endangered species of invertebrates in Mongolia: current state, threats and conservation measures]. *Sotsial'no-ekologicheskkiye tekhnologii*. 10 (2): 121–132. doi: 10.31862/2500-2961-2020-10-2-121-132
- Kopytov A.A., Meirmanov A.M., Galtsev O.V. 2010. Gidropreparirovaniye kak etiologicheskij faktor atrofii al'veolyarnoy kosti [Hydropreparation as an etiological factor of alveolar bone atrophy]. *Parodontologiya*, 4 (57): 32–36.
- Kopytov A.A., Leont'ev V.K. 2022. Narushenie gidrodinamiki kak etiologicheskij faktor parodontita i parodontoza [Violation of hydrodynamics as an etiological factor of periodontitis and periodontal disease]. Belgorod, ID «BelGU» 130. ISBN 978-5-9571-3237-0
- Nesmelova N.N. 2021. *Ekologiya zhivotnykh* [Animal ecology]. Moskva, Yurajt, 121. ISBN 978-5-534-14977-7
- Rakevich S.I. 2021. Ocenka velichiny gidravlicheskogo udara v setyah teplosnabzheniya i vybor zashchitnogo ustrojstva. V sbornike: Energetika i avtomatizatsiya v sovremenном obshchestve. Materialy IV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii [Energy and automation in modern society. Materials of the IV International Scientific and Practical Conference]. Sankt-Peterburg: 222–226. ISBN 978-5-91646-260-9
- Dictionary of petroleum Geology / edited by M.F. Mirchinka. Leningrad: Gostoptekhizdat. 1958; 776 (in Russian).
- Stacenko M.E. 2019. Gipertonicheskaya bolezni'. Vtorichnye arterial'nye gipertenzii [Hypertonic disease. Secondary arterial hypertension]. VolgGMU, 120. ISBN 978-5-96520-565-3
- Timofeeva A.S. 2020. Gidrodinamika dvufaznykh sistem [Hydrodynamics of two-phase systems]. Staryj Oskol: Tonkie naukoemkie tekhnologii, 264. ISBN: 978-5-94178-128-7
- Formalev V.F., Garibyan B.A., Kolesnik S.A. 2022. Matematicheskoye modelirovaniye dinamiki teplovykh udarnykh voln v nelineynykh lokal'no-neravnovesnykh sredakh [Mathematical modeling of the dynamics of thermal shock waves in nonlinear locally non-equilibrium media]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta im. N.E. Bauman. Seriya Yestestvennyye nauki*, 4 (103): 80–94. doi: 10.18698/1812-3368-2022-4-80-94
- Shcherbakov L.N., Mansur Yu.P., Verstakov D.V., Kochkonyan T.S., Domenyuk D.A., Ivancheva E.N., Domenyuk S.D. 2022. Biomekhanicheskoye virtual'noye planirovaniye napryazhenno-deformirovannogo sostoyaniya funktsional'nogo zhevatel'nogo tsentra [Biomechanical virtual planning of the stress-strain state of the functional masticatory center]. *Meditinskiy alfavit*, 34: 44–53. doi: 10.33667/2078-5631-2022-34-44-52
- Arias-Reyes C., Soliz J., Joseph V. Mice Display R., 2021. Different Ventilatory, Hematological and Metabolic Features of Acclimatization to Hypoxia *Front Physiol.* 12: 647822. doi: 10.3389/fphys.2021.647822
- Bertl K., Tangl S., Rybaczek T., Berger B., Traindl-Prohazka M., Schuller-Götzburg P., Grossschmidt K. 2020. Prevalence and severity of periodontal disease in a historical Austrian population. *Journal of Periodontal Research*, 55 (6): 931–945. doi: 10.1111/jre.12785
- Buvinic S., Balanta-Melo J., Kupczik K., Vásquez W., Beato C., Toro-Ibacache V. 2021. Muscle-Bone Crosstalk in the Masticatory System: From Biomechanical to Molecular Interactions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11: 606947. doi: 10.3389/fendo.2020.606947
- Grüneboom A., Hawwari I., Weidner D. 2019. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones. *Nature Metabolism*, 1: 236–250. doi: 10.1038/s42255-018-0016-5
- Holzapfel G.A., Ogden R.W., Sherifova S. On fibre dispersion modelling of soft biological tissues: a review. *Proc. Math. Phys. Eng. Sci.* 2019 Apr; 475 (2224): 20180736. doi: 10.1098/rspa.2018.0736. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31105452; PMCID: PMC6501667

- Menousek J., Horn C.M., Heim C.E., Van Roy Z., Korshoj L.E., Kielian T. 2022. Transcriptional Profiling of Phagocytic Leukocytes and Microglia Reveals a Critical Role for Reactive Oxygen Species in Biofilm Containment during *Staphylococcus aureus* Craniotomy Infection. *The Journal of Immunology*, 209 (10): 1973–1986. doi: 10.4049/jimmunol.2200503
- Ritchlin C., Adamopoulos I.E. 2019. Go with the flow-hidden vascular passages in bone. *Nature Metabolism*; 1: 173–174. doi:10.1038/s42255-018-0024-5
- Sauer K., Stoodley P., Goeres D.M., Hall-Stoodley L., Burmølle M., Stewart P.S., Bjarnsholt T. 2022. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*, 20 (10): 608–620. doi: 10.1038/s41579-022-00767-0
- Yamada T., Sugiyama G., Mori Y. 2020. Masticatory muscle function affects the pathological conditions of dentofacial deformities. *Japanese Dental Science Review*, 56 (1): 56–61. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.12.001
- Zhang X., Li Y., Ge Z., Zhao H., Miao L., Pan Y. 2020. The dimension and morphology of alveolar bone at maxillary anterior teeth in periodontitis: a retrospective analysis-using CBCT. *International Journal of Oral Science*, 12 (1): 4. doi: 10.1038/s41368-019-0071-0

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 09.04.2023

Received 09.04.2023

Поступила после рецензирования 12.07.2023

Revised 12.07.2023

Принята к публикации 26.07.2023

Accepted 26.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Копытов Александр Александрович, доктор медицинских наук, кандидат социологических наук, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-1808-6506](https://orcid.org/0000-0002-1808-6506)

Alexander A. Kopytov, Doctor of Medical Sciences, Candidate of Sociological Sciences, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Леонтьев Валерий Константинович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

 [ORCID: 0000-0003-2296-8904](https://orcid.org/0000-0003-2296-8904)

Valery K. Leontiev, Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia



УДК 616.31-073

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-286-294

Оригинальная статья

Возможности применения анализа фаций слюны в диагностике заболеваний ротовой полости

Соломатина Н.Н. ¹ , Постников М.А. ² ,
Соломатина А.О. ³ , Костионова-Овод И.А. ²

¹ Ульяновский государственный университет,
Россия, 432017, г. Ульяновск, улица Льва Толстого, 42;

² Самарский государственный медицинский университет,
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89;

³ ООО «Фактор Улыбки»,
Россия, 403133, г. Санкт-Петербург, Сиреневый бульвар, 18, корп. 1

E-mail: contact@ulsu.ru

Аннотация. Выявление диагностических маркеров при оценке фаций слюны при хроническом генерализованном пародонтите для определения степени тяжести его течения. В исследование включены 44 пациента в возрасте от 20 до 50 лет с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести (обострение)» до лечения. Группу сравнения составили практически здоровые лица ($n = 30$) в возрасте 19–25 лет, без соматических заболеваний, с санированной полостью рта. Анализировали фации слюны, собранной утром (до 10:00 ч), до первого приема пищи. Изучение рисунка кристаллизации проводили не ранее чем через 24 часа при помощи исследовательского светового микроскопа и микровидеокамеры «LevenhukM800+», использовали увеличение $\times 25$; $\times 40$; $\times 100$. Давали характеристику структур основных зон: центральной (солевой), промежуточной и краевой (белковой). В контрольной группе пациентов без заболеваний ротовой полости центральная зона занимала наибольшую площадь и была представлена «листьями папоротника», в единичных случаях – крестовидными структурами. Промежуточная зона характеризовалась выраженной вариабельностью. Наиболее ярким критерием, отличавшим фации слюны больных хроническим генерализованным пародонтитом, явилась линия пигментации в краевой зоне, которая наблюдалась в 100 % случаев как легкого течения, так и течения средней тяжести. В группе больных генерализованным хроническим пародонтитом средней степени тяжести эта линия была значимо ярче и составляла в среднем $64,13 \pm 2,25$ мкм, тогда как в группе с этой же патологией, но легким течением пигментированная, линия составляла $46,79 \pm 3,21$ мкм. Для генерализованного хронического пародонтита наиболее ярким диагностическим маркером при анализе фаций слюны является краевая линия пигментации, расширяющаяся в связи с тяжестью заболевания.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, слюна, клиновидная дегидратация, фация

Для цитирования: Соломатина Н.Н., Постников М.А., Соломатина А.О., Костионова-Овод И.А. 2023. Возможности применения анализа фаций слюны в диагностике заболеваний ротовой полости. 2023. 46 (3): 286–294. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-286-294

The Possibilities of Using Saliva Facies Analysis in the Diagnosis of Oral Diseases

Nadezhda N. Solomatina ¹ , Mikhail A. Postnikov ² ,
Anna O. Solomatina ³ , Irina A. Kostionova-Ovod ²

¹) Ulyanovsk State University,
42 Leo Tolstoy St., Ulyanovsk 432017, Russia;

²) Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia;

³) "Faktor Ulybki" dental clinic,
18-1 Lilac Blvd, St. Petersburg 196066, Russia

E-mail: contact@ulsu.ru

Abstract. To identify diagnostic markers while assessing saliva facies in patients with chronic generalized periodontitis in order to determine the disease severity. The control group included 44 patients aged 20–50 with mild or moderate chronic generalized periodontitis (disease recurrence) before treatment. The comparison group consisted of practically healthy individuals ($n = 30$) aged 19–25, with filled teeth and without somatic diseases. We analyzed the morning saliva facies (collected before the first meal, up to 10 am). Crystallization pattern was studied 24 hours later using an optical microscope and a Levenhuk M800+ microvideo camera (magnification $\times 25$, $\times 50$; $\times 100$). We also characterized the structures of the main zones: central (salt), intermediate and marginal (protein). The central zone was the largest in the control group of patients without oral diseases. “Fern leaves” and in some cases cruciform structures were observed there. The patterns of the intermediate zone varied significantly. Its width was from a narrow strip to a well-defined zone; no definite structures could be noted. The marginal zone was characterized by a narrow, darker ring with clearly defined boundaries. The most striking criterion to distinguish the saliva facies in patients with chronic generalized periodontitis was the pigmentation line in the marginal zone, which was observed in 100 % of cases in both mild and moderate cases. In the group of patients with moderate generalized chronic periodontitis, this line was significantly brighter ($64.13 \pm 2.25 \mu\text{m}$), while in the group with mild generalized chronic periodontitis the pigmented line was $46.79 \pm 3.21 \mu\text{m}$. The analysis of salivary facies showed that for generalized chronic periodontitis, the most striking diagnostic marker is the marginal pigmentation line, which expands with the disease severity.

Keywords: chronic generalized periodontitis, saliva, wedge-shaped dehydration, facies

For citation: Solomatina N.N., Postnikov M.A., Solomatina A.O., Kostionova-Ovod I.A. 2023. The Possibilities of Using Saliva Facies Analysis in the Diagnosis of Oral Diseases. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 286–294 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-286-294

Введение

В современной стоматологии значительное внимание уделяется поиску новых методов дифференциальной диагностики заболеваний ротовой полости. Особое внимание при этом уделяется информативности метода, его доступности и простоте исполнения, а также экономической целесообразности. В этом отношении применение метода изучения кристаллизации фаций ротовой жидкости (слюны) при некоторых заболеваниях тканей ротовой полости может представлять интерес для стоматологической практики.

Изучению особенностей кристаллизации биологических жидкостей организма и применению выявленных критериев в дифференциальной диагностике некоторых заболеваний посвящены работы Шабалина В.Н., Шатохиной С.Н. В последующем в данном направлении отмечается значительное количество работ, посвященных изучению клиновидной дегидратации сыворотки крови, мочи, синовиальной жидкости, при онкологических заболеваниях [Маринич, Борсуков, 2012; Шатохина и др., 2020; Линева и др., 2022].



Кристаллизация фации слюны во многом зависит от молекулярных взаимосвязей, которые формируются с учетом состояния всех органов ротовой полости и организма в целом и трансформируются в структуры, видимые макроскопически. Морфология полученных фаций биологической жидкости, в частности слюны, отражает любые патофизиологические изменения, возникающие в функциональных системах живого организма. Соответственно, патологические процессы в каком-либо звене системы приводят к изменениям морфологии формирующейся фации биологических жидкостей. В итоге структуры приобретают новые маркерные черты, которые можно классифицировать как патологические и использовать для оценки степени декомпенсации, характера течения патологического процесса и эффективности применяемой терапии [Шатохина, Шабалин, 2019].

В последние десятилетия резко возросло количество пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом [Микляев и др., 2018; Чайковская, Забродная, 2020; Ju et al., 2023]. Помимо общего увеличения частоты встречаемости этой патологии среди всех заболеваний ротовой полости, необходимо отметить и «омоложение» пародонтита [Fi, Wo, 2021]. В связи с этим применение новых диагностических методик для раннего выявления хронического генерализованного пародонтита является актуальным.

Целью данной работы является выявление диагностических маркеров в фациях слюны при хроническом генерализованном пародонтите для определения степени тяжести его течения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на материале результатов обследования 44 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с диагнозом «Хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести (обострение)» до лечения. В исследование включались только лица без значимой сопутствующей соматической патологии. Группу сравнения составили практически здоровые лица ($n = 30$) в возрасте 19–25 лет, без соматических заболеваний, с санированной полостью рта. В рамках группы больных с хроническим генерализованным пародонтитом были выделены 2 подгруппы в зависимости от тяжести течения заболевания – пациенты с легкой степенью тяжести генерализованного пародонтита ($n = 20$) и со средней степенью ($n = 24$). Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом и научно-координационным советом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Анализировали слюну, собранную в утреннее время (до 10:00 ч), до первого приема пищи. Автоматической микропипеткой слюну из ротовой полости сразу же переносили на предварительно подготовленное предметное стекло в виде 1 капли без пузырьков. Придерживались объема 20 мкл. Высушивание фации слюны проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха 65–70 % в течение суток.

Изучение рисунка кристаллизации проводили не ранее чем через 24 часа при помощи исследовательского светового микроскопа «Levenhuk», микровидеокамеры «Levenhuk M800+», использовали увеличение $\times 25$; $\times 40$; $\times 100$. Для проведения анализа кристаллограмм использовали перечень маркеров патологических состояний полости рта [Шатохина и др., 2013]. Для этого давали характеристику структуре трех основных зон: центральной (солевой), промежуточной и краевой (белковой). Измерения ширины основных зон проводили при помощи компьютерной программы морфометрической обработки «ScreenMeter».

Статистический анализ морфометрических данных проводили, используя программу Statistica 10.0. Все данные были проанализированы на соответствие критерию Шапиро – Уилка (закон о нормальном распределении для небольших выборок). Для рядов с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, для части данных, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, использовали крите-

рий Манна – Уитни. Результаты представляли в виде среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Значимыми были приняты отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По данным С.А. Шатохиной и соавторов [2013], мелкие, неорганические молекулы преимущественно концентрируются в центральной зоне фаций, тогда как более крупные белковые и гликопротеидные молекулы остаются на периферии, формируя так называемую «белковую зону». В контрольной группе пациентов без заболеваний ротовой полости центральная зона занимала наибольшую площадь и была представлена «листьями папоротника», в единичных случаях – крестовидными структурами (рис. 1) Центр кристаллизации был представлен решетчатой структурой, реже его форма была звездчатой.

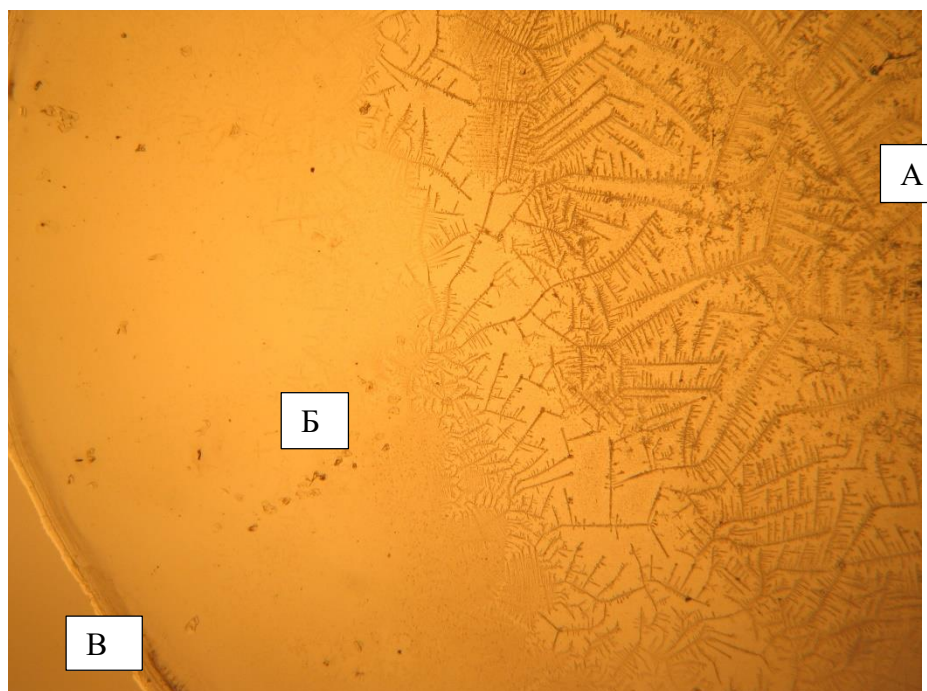


Рис. 1. Фрагмент фации слюны в контрольной группе, ув. $\times 25$. А – центральная солевая зона;

Б – промежуточная зона, В – периферическая белковая зона

Fig. 1. Fragment of saliva facies in the control group, $\times 25$. A – central salt zone; B – intermediate zone, C – peripheral protein zone

Промежуточная зона фации характеризовалась самой выраженной вариабельностью. Так её ширина изменялась от узкой полоски до хорошо выраженной зоны, каких-либо структур в этой зоне преимущественно не встречалось. Периферическое положение занимала белковая зона в виде узкого, более темного кольца с четко очерченными границами. Белковое кольцо отличалось гомогенностью, в единичных случаях в его пределах выявлялись мелкие аркадные или штриховые трещины, не выходящие за пределы данной зоны. Достаточно узкая периферическая белковая зона в группе пациентов без патологических изменений в ротовой полости свидетельствует об умеренном количестве белка, содержащегося в слюне.

Морфология фаций слюны пациентов с хроническим генерализованным пародонитом как легкой, так и средней степени тяжести значительно отличалась от выявленной картины в контрольной группе пациентов. В тоже время значительных отличий у пациентов с различной степенью тяжести заболевания выявлено не было. В целом, у больных хроническим пародонитом изменялись площади, занимаемые центральной, промежуточной и периферической зонами (табл. 1).

Центральная солевая зона была выполнена аморфными мелкокристаллическими структурами, центр кристаллизации не определялся. В единичных случаях (7 случаев с генерализованным хроническим пародонтитом легкой степени) в этой зоне выявлялись короткие, мало ветвящиеся «дендриты» солей. Рост площади центральной зоны произошел за счет ее слияния с промежуточной зоной.

Таблица 1
Table 1

Морфометрические параметры фаций слюны (20 мкл) у больных хроническим генерализованным пародонтитом ($M \pm m$, мкм)

Morphometric parameters of saliva facies (20 μ l) in patients with chronic generalized periodontitis ($M \pm m$, μ m)

Параметр	Контрольная группа (n = 30)	Группы больных хроническим генерализованным пародонтитом	
		легкая степень тяжести (n = 20)	средняя степень тяжести (n = 24)
Ширина краевой зоны	31,02 $\pm$ 4,36	55,84 $\pm$ 5,13*	70,09 $\pm$ 5,06*
Ширина промежуточной зоны	184,28 $\pm$ 27,11	не выражена	не выражена
Радиус центральной зоны	237,18 $\pm$ 21,14	422,93 $\pm$ 36,18*	417,37 $\pm$ 29,37*
Ширина «линии пигментации» краевой зоны	нет	46,79 $\pm$ 3,21 [▲]	64,13 $\pm$ 2,25 [▲]

* – различия достоверны ($p < 0.05$) при сравнении с контрольной группой;

[▲] - различия достоверны ($p < 0.05$) при сравнении групп больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести между собой.

Последняя не имела четкой границы с центральной зоной, в ней также наблюдались единичные мелкокристаллические структуры (рис. 2).

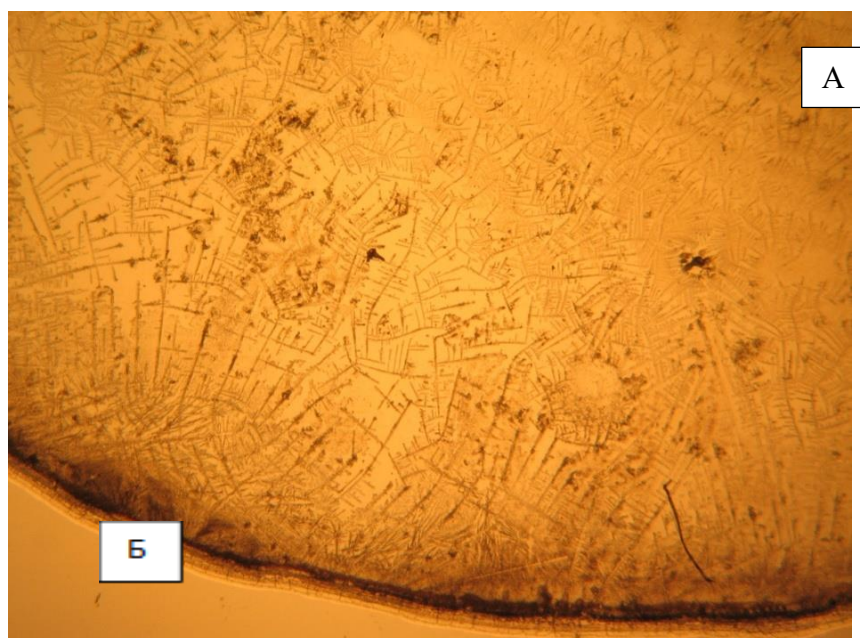


Рис. 2. Фация слюны пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, легкая степень тяжести, ув. $\times 25$. А – аморфные кристаллы в центральной зоне; Б – узкая краевая зона с линией пигментации

Fig. 2. Saliva facies of patients with chronic generalized periodontitis, mild severity, $\times 25$. A – amorphous crystals in the central zone; B – a narrow marginal zone with a pigmentation line

В группе пациентов со среднетяжелым течением хронического пародонтита на периферии центральной зоны фаций слюны (аналог промежуточной зоны у пациентов контрольной группы) выявлялись множественные разнонаправленные трещины, которые начинались в краевой зоне.

Наиболее ярким критерием, отличавшим фации слюны здоровых лиц от фаций слюны больных генерализованным хроническим пародонтитом, явилась линия пигментации в краевой зоне, которая наблюдалась в 100 % случаев как легкого течения, так и течения средней тяжести (рис. 3). В группе больных генерализованным хроническим пародонтитом средней степени тяжести эта линия была значимо ярче и составляла в среднем $64,13 \pm 2,25$ мкм, тогда как в группе с этой же патологией, но легким течением пигментированная линия составляла $46,79 \pm 3,21$ мкм.

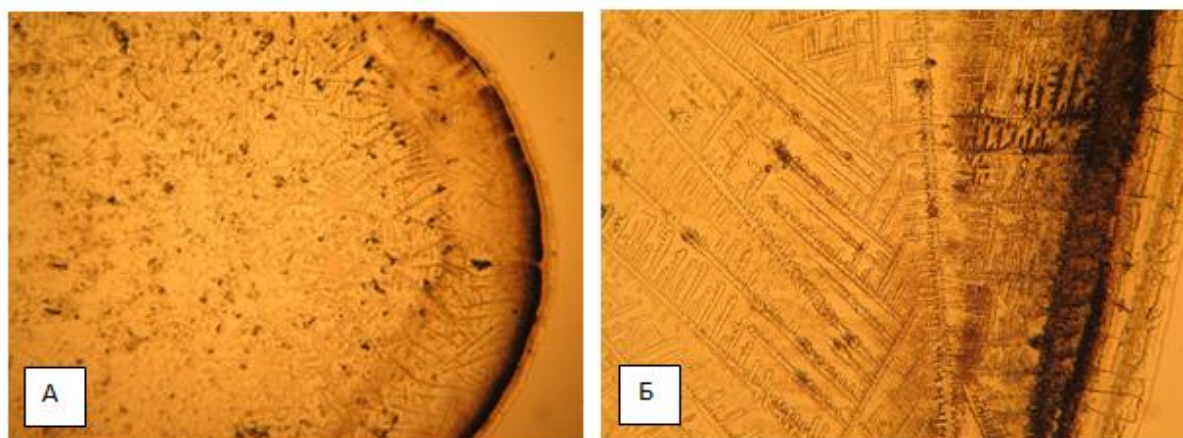


Рис. 3. Фация слюны пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, А – ув. $\times 25$, Б – ув. $\times 40$. В центральной зоне отсутствует кристаллизация, широкая линия пигментации в краевой зоне с захватом промежуточной зоны

Fig. 3. Saliva facies of patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity, A – $\times 25$, B – $\times 40$. There is no crystallization in the central zone, a wide pigmentation line in the marginal zone with the capture of the intermediate zone

Обсуждение результатов

У здоровых лиц в фациях слюны различают три отчетливые зоны: центральную, промежуточную и краевую. Данные зоны формируются при медленном высыхании фаций слюны и распределении крупных и мелких биомолекул определенным образом. Центральная зона оказывается заполнена преимущественно солями, которые кристаллизуются в дендритные структуры, имеющие форму листа папоротника. Краевая зона может иметь ровные, без изломов и дополнительных включений, неширокие трещины и не содержит кристаллов. Промежуточная зона преимущественно характеризуется аморфностью. Редко встречающиеся кристаллы представляли собой неразветвленные формы дендритов. Выявленная нами картина у здоровых лиц соответствовала данным, которые приводят в своих исследованиях А.К. Мартусевич и соавторы [Мартусевич и др., 2018]. Патология, возникающая в ротовой полости, а в нашем исследовании – это хронический генерализованный пародонтит, приводит к изменению содержания биомолекул в ротовой жидкости [Xu et al., 2020; Krahel et al., 2022], что отражается на структуре кристаллограммы фации слюны. Необходимо отметить, что степень тяжести течения хронического пародонтита позволяет выявить наиболее яркий маркер в краевой зоне. Нами была определена линия пигментации у всех больных генерализованным хроническим пародонтитом в краевой зоне, яркость и ширина которой находилась в прямой зависимости от степени тяжести заболевания.

Для генерализованного хронического пародонтита основными патологическими критериями нами были определены аморфность центральной зоны и ее расширение, ча-



стичное или полное исчезновение промежуточной зоны и линия пигментации в краевой зоне. Некоторые выявленные критерии определялись нами и при некоторых других заболеваниях ротовой полости, в частности при деструктивных формах периодонтита, что, видимо, определяется сходными этапами патогенеза и патоморфоза данных заболеваний.

Выводы

Для генерализованного хронического пародонтита наиболее ярким диагностическим маркером при анализе фаций слюны является краевая линия пигментации, расширяющаяся в связи с тяжестью заболевания.

Таким образом, анализ кристаллограмм фаций слюны, являясь легко выполнимым и недорогим методом исследования, может быть применен для уточнения диагноза и контроля проводимого лечения при дистрофически-деструктивных заболеваниях ротовой полости.

Список литературы

- Линёв К.А., Торба А.В., Тананакина Т.П., Долгополов В.В. 2022. Применение клиновидной дегидратации для прогнозирования течения заболевания у больных колоректальным раком. Таврический медико-биологический вестник. 25 (4): 37–42. doi: 10.29039/2070-8092-2022-25-4-37-42
- Маринич Т.В., Борсуков А.В. 2012. Применение метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей в клинике внутренних болезней. Здоровье для всех. 1: 11–15.
- Мартусевич А.К., Шубина О.И., Краснова С.Ю. 2018. Комплексная оценка кристаллогенных свойств слюны человека. Медицинский альманах. 2: 54–56.
- Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. 2018. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2: 15.
- Чайковская И.В., Забродняя В.К. 2020. Частота встречаемости хронических заболеваний внутренних органов у инсулинозависимых пациентов с генерализованным пародонтитом. Кронос. 9 (47): 49–50.
- Шабалин В.Н. 2018. Биофизические механизмы формирования твердофазных структур биологических жидкостей человека. Автореферат диссертации ... д-ра биол. наук. Санкт-Петербург, 32.
- Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Дедова М.Г. 2021. Мониторинг динамики активности злокачественного роста методом структурного анализа неклочной ткани. Ульяновский медико-биологический журнал. 3: 89–96. doi: 10.34014/2227-1848-2021-3-89-96
- Шатохина С.Н., Зар В.В., Зар М.В., Шабалин В.Н. 2020. Особенности структур неклочных тканей организма человека при охронозе. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова. 27 (4): 46–52. doi: 10.17816/vto46934
- Шатохина С.Н., Юрченко Н.В., Елизарова В.М., Горелов А.В., Шабалин В.Н. 2013. Особенности морфологической картины ротовой жидкости у детей с периодической болезнью. Российский стоматологический журнал. 6: 26–27.
- Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. 2019. Атлас структур неклочных тканей человека в норме и патологии. Том 3. Морфологические структуры локальных биологических жидкостей. М. – Тверь. Изд. «Триада». 236 с.
- Ju X., Mejia G., Chrisopoulos S., Luzzi L., Jamieson L.M. 2023. A longitudinal assessment of chronic periodontitis in Australian adults. J. Clin. Periodontol. 50 (2): 276–285. doi: 10.1111/jcpe.13741. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36330664.
- Fi C., Wo W. 2022. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 35 (1): 1–9.
- Krahl A., Hernik A., Dmitrzak-Weglarz M., Paszynska E. 2022. Saliva as Diagnostic Material and Current Methods of Collection from Oral Cavity. Clin. Lab. 68 (10): 122–131. doi: 10.7754/Clin.Lab.2022.211224. PMID: 36250842.
- Xu R., Cui B., Duan X., Zhang P., Zhou X., Yuan Q. 2020. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. Int. J. Oral. Sci. 12 (1): 11–19. doi: 10.1038/s41368-020-0080-z. PMID: 32300101; PMCID: PMC7162686.

References

- Linev K.A., Torba A.V., Tananakina T.P., Dolgoplov V.V. 2022. Primenenie klinovidnoy degidratatsii dlya prognozirovaniya techeniya zabolevaniya u bol'nykh kolorektal'nykh rakom [Wedge-shaped dehydration application for colorectal cancer patients' prognosis]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 25 (4): 37–42. doi: 10.29039/2070-8092-2022-25-4-37-42.
- Marinich T.V., Borsukov A.V. 2012. Primenenie metoda klinovidnoy degidratatsii biologicheskikh zhidkostey v klinike vnutrennikh bolezney [The use of wedge-shaped dehydration method of biological fluids in the clinic of general medicine]. *Zdorov'e dlya vsekh*. 1: 11–15.
- Martusevich A.K., Shubina O.I., Krasnova S.Yu. 2018. Kompleksnaya otsenka kristallogennykh svoystv slyuny cheloveka [Comprehensive evaluation of the crystallogenic properties of human saliva]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2: 54–56.
- Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. 2018. Analiz rasprostranennosti khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy tkaney parodonta [Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2: 15.
- Chaykovskaya I.V., Zabrodnyaya V.K. 2020. Chastota vstrechaemosti khronicheskikh zabolevaniy vnutrennikh organov u insulinozavisimyykh patsientov s generalizovannym parodontitom [The frequency of chronic diseases of internal organs in insulin-dependent patients with generalized periodontitis]. *Kronos*. 9 (47): 49–50.
- Shabalin V.N. 2018. Biofizicheskie mekhanizmy formirovaniya tverdogaznykh struktur biologicheskikh zhidkostey cheloveka [Biophysical mechanisms of formation of solid-phase structures in human biological fluids]. *Avtoreferat dissertatsii ... d-ra biol. nauk. Sankt-Peterburg*, 32 doi: 10.34014/2227-1848-2021-3-89-96.
- Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Dedova M.G. 2021. Monitoring dinamiki aktivnosti zlokachestvennogo rosta metodom strukturnogo analiza nekletochnoy tkani [Monitoring of malignant growth dynamics by structural analysis of non-cellular tissue]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 3: 89–96. doi: 10.34014/2227-1848-2021-3-89-96.
- Shatokhina S.N., Zar V.V., Zar M.V., Shabalin V.N. 2020. Osobennosti struktur nekletochnykh tkaney organizma cheloveka pri okhronoze [Structural features of non-cellular tissues of the human body during ochronosis]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Pirogova*. 27 (4): 46–52. doi: 10.17816/vto46934 doi: 10.17816/vto46934.
- Shatokhina S.N., Yurchenko N.V., Elizarova V.M., Gorelov A.V., Shabalin V.N. 2013. Osobennosti morfologicheskoy kartiny rotovoy zhidkosti u detey s periodicheskoy boleznyu [Features of the morphological picture of oral liquid at children with the periodic disease]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 6: 26–27.
- Shatokhina S.N., Shabalin V.N. 2019. Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii. Tom 3. Morfologicheskie struktury lokal'nykh biologicheskikh zhidkostey [Atlas of structures of non-cellular human tissues in normal and pathological conditions]. Moscow. – Tver'. Izd. «Triada». 236.
- Ju X., Mejia G., Chrisopoulos S., Luzzi L., Jamieson L.M. 2023. A longitudinal assessment of chronic periodontitis in Australian adults. *J. Clin. Periodontol.* 50 (2): 276–285. doi: 10.1111/jcpe.13741. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36330664.
- Fi C., Wo W. 2022. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 35 (1): 1–9.
- Krahel A., Hernik A., Dmitrzak-Weglarz M., Paszynska E. 2022. Saliva as Diagnostic Material and Current Methods of Collection from Oral Cavity. *Clin. Lab.* 68 (10): 122–131. doi: 10.7754/Clin.Lab.2022.211224. PMID: 36250842.
- Xu R., Cui B., Duan X., Zhang P., Zhou X., Yuan Q. 2020. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int. J. Oral. Sci.* 12 (1): 11–19. doi: 10.1038/s41368-020-0080-z. PMID: 32300101; PMCID: PMC7162686.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 05.06.2023

Received 05.06.2023

Поступила после рецензирования 12.07.2023

Revised 12.07.2023

Принята к публикации 26.07.2023

Accepted 26.07.2023



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соломатина Надежда Николаевна, кандидат медицинских наук, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

 [ORCID: 0009-0004-4576-7819](https://orcid.org/0009-0004-4576-7819)

Постников Михаил Александрович, доктор медицинских наук, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2232-8870](https://orcid.org/0000-0002-2232-8870)

Соломатина Анна Олеговна, Клиника «Фактор Улыбки», г. Санкт-Петербург, Россия

 [ORCID: 0000-0002-4045-3069](https://orcid.org/0000-0002-4045-3069)

Костионова-Овод Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия

 [ORCID: 0000-0002-6104-3528](https://orcid.org/0000-0002-6104-3528)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda N. Solomatina, Candidate of Medical Sciences, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Mikhail A. Postnikov, Doctor of Medical Sciences, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

Anna O. Solomatina, «Faktor Ulybki» Clinic, St. Petersburg, Russia

Irina A. Kostionova-Ovod, Candidate of Medical Sciences, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

ХИРУРГИЯ SURGERY

УДК 616.34-004.6

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-295-306

Обзорная статья

Хирургическая тактика при остром нарушении мезентериального кровообращения и его последствиях

Исабаева Ж.Н. ¹, Ярош А.Л. ¹, Солошенко А.В. ¹,
Олейник Н.В. ², Аль-Канани Э.С. ², Ксенофонтов А.О. ¹

¹) Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;

²) Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа,
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

E-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

Аннотация. Экстренная хирургия – кладезь бедственных патологий, отличающихся молниеносностью течения и требующих незамедлительного начала лечения. Среди таких заболеваний особое место отложено острому нарушению мезентериального кровообращения, которое было и остается нерешенной проблемой ургентной хирургии. Актуальность темы бесспорна ввиду значительного роста заболеваемости за последние годы наряду с отсутствием на сегодняшний день единой общепринятой тактики ведения подобных больных, что сказывается на высокой летальности и оправдывает интерес к данной патологии. С развитием медицины меняются видение и подходы к хирургическим вмешательствам, но так ли все просто в условиях современных возможностей и в эпоху развития малоинвазивной хирургии – вопрос открытый. В этой статье мы старались собрать воедино и изложить имеющиеся на данном этапе последние сведения о заболевании, разносторонние рекомендации по диагностике и лечению патологии. Возможно, секрет успеха кроется в другом.

Ключевые слова: острое нарушение мезентериального кровообращения, диагностика, эндоваскулярная хирургия, гибридная операция, шунтирование, резекция кишечника

Для цитирования: Исабаева Ж.Н., Ярош А.Л., Солошенко А.В., Олейник Н.В., Аль-Канани Э.С., Ксенофонтов А.О. 2023. Хирургическая тактика при остром нарушении мезентериального кровообращения и его последствиях. Актуальные проблемы медицины. 2023. 46 (3): 295–306. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-295-306

Surgical Tactics in Acute Disorders of Mesenteric Circulation and its Consequences

Zhyldyz N. Isabaeva ¹, Andrey L. Yarosh ¹, Aleksandr V. Soloshenko ¹,
Natalia V. Oleinik ², Edres S. Al-Kanani ², Andrey O. Ksenofontov ¹

¹) Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

²) Belgorod Regional Clinical hospital Prelate Ioasaf,
8/9 Nekrasova St., Belgorod 308007, Russia

E-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

Abstract. Acute mesenteric ischemia is a rare, but also life-threatening pathology that is still unresolved controversial emergency surgery problem. Nowadays we have seen an increase of disease in recent years along



with a lack of single general management of the patients which impacts the high mortality. Therefore, this topic is relevant and interesting to study. With the development of medicine, the views and approaches to surgery are changing. But is everything so simple with modern opportunities and in the era of minimally invasive surgery? This disease requires urgent diagnosis and immediate treatment for the successful outcome. That's why it should be worked out every step at the stage of treatment without unnecessary hesitation and time delay. In this article we tried to put together and present an update of acute mesenteric ischemia and diversified guidelines for diagnosis and treatment. Perhaps the secret of success in the fight against the disease lies in prevention.

Keywords: acute mesenteric ischemia, diagnosis, endovascular surgery, hybrid surgery, bypass, bowel resection

For citation: Isabaeva Zh.N., Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Oleinik N.V., Al-Kanani E.S., Ksenofontov A.O. 2023. Surgical Tactics in Acute Disorders of Mesenteric Circulation and its Consequences. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 295–306 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-295-306

Введение

Острое нарушение мезентериального кровообращения (ОНМезК) – патологическое состояние, характеризующееся внезапным полным или частичным нарушением кровотока по брыжеечным артериям и венам. Последствия такого процесса могут варьировать в самых разных проявлениях от обратимого до необратимого характера, определяемых большим количеством предрешающих факторов. Несмотря на практическое применение новых методов диагностики и лечения, ОНМезК было и остается трудным заболеванием с высокой летальностью.

Возрастной диапазон ОНМезК коррелирует в различных значениях, но, в частности, встречается у лиц пожилого и старческого возраста. Пусть патология и считается редкой, но ее распространенность среди лиц данной возрастной группы растет в геометрической прогрессии, что делает ее наиболее выявляемой причиной «острого живота» [Chou et al., 2021; Tolonen et al., 2021]. Исключением являются тромбозы мезентериальных вен, на которые приходится относительно молодой контингент пациентов. Не отмечается достоверного гендерного преимущества заболеваемости ОНМезК, но больше авторов отмечают высокий процент выявления среди лиц женского пола.

Этиопатогенез. Существует множество классификаций патологии, наиболее значимые из которых [Савельев и соавт., 2014, с. 239] для удобства восприятия представлены в виде кластера (рисунок 1).

Однако на практике применяется деление на 4 основные клинические формы ОНМезК [Гафарова, Тимербулатов, 2022; Lim et al., 2019; Sakamoto et al., 2021]: вследствие артериальной эмболии, артериального тромбоза, венозного тромбоза и неокклюзионной формы мезентериальной ишемии. Отмечается преобладание артериального генеза ОНМезК над венозным. Среди непосредственных причин преимущественно поражение сосудов эмболом, далее по убыванию идут тромбоз мезентериальных артерий, неокклюзионная мезентериальная ишемия и мезентериальный венозный тромбоз [Панкратов и др., 2020].

Закупорке эмболом подвергается в большей степени верхняя брыжеечная артерия (ВБА), что связано с ее анатомическими особенностями: малый угол отхождения при относительно большом диаметре сосуда. Источниками эмболов, как правило, являются камеры сердца [Гафарова, Тимербулатов, 2022], реже – аорта. Характерна для мезентериальной эмболии закупорка более дистальных отделов ВБА и сопутствующая эмболия в других органах: селезенке, печени, почках, даже в головном мозге.

Тромб, противоположно эмболии, поражает проксимальные отделы брыжеечных артерий [Chou et al., 2021], возникая у места отхождения сосудов, что характеризуется более масштабными поражениями кишечника, но относительно замедленным течением [Гафарова, Тимербулатов, 2022].

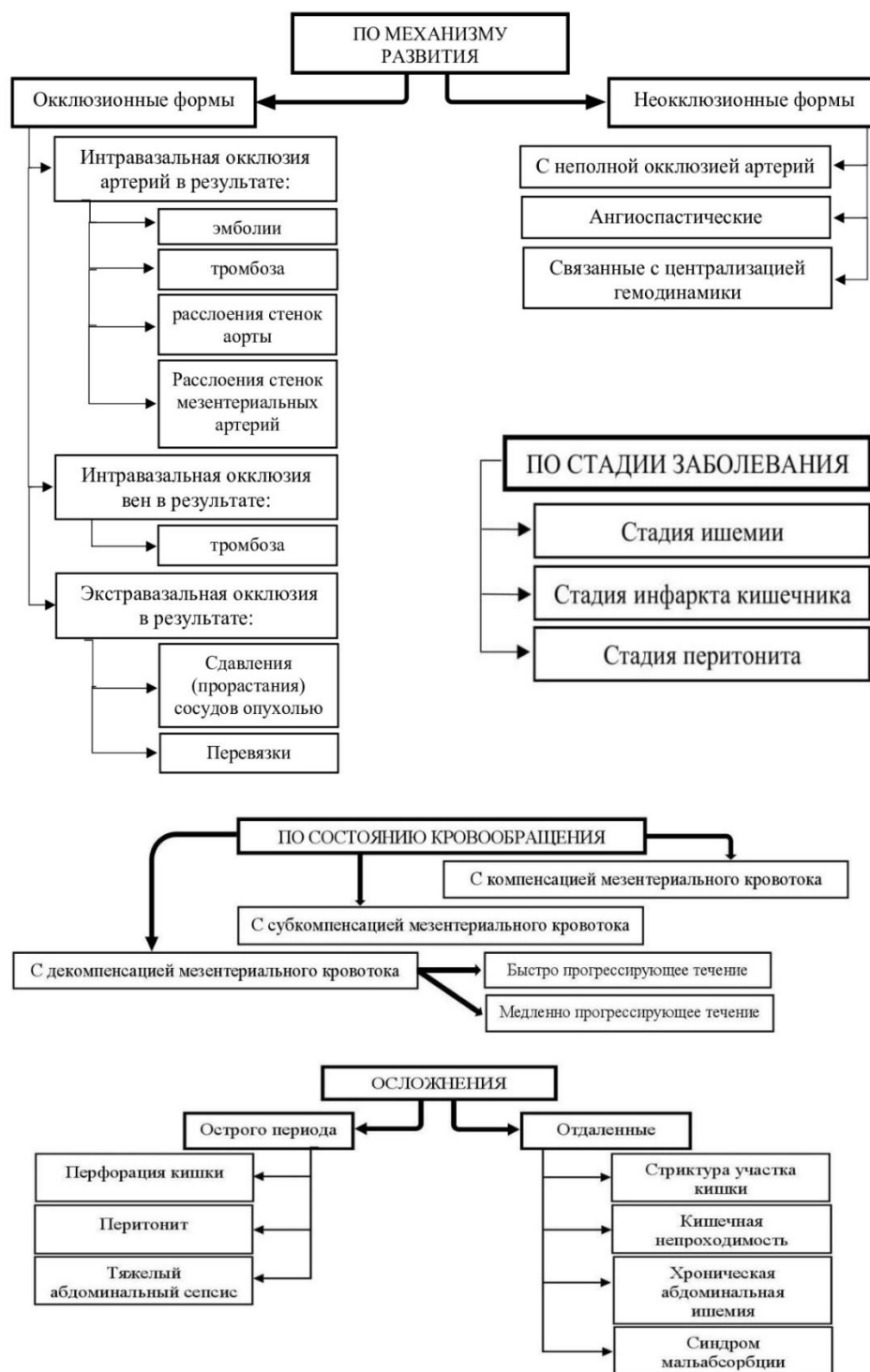


Рис. 1. Классификация острого нарушения мезентериального кровообращения

Fig. 1. Classification of acute mesenteric ischemia

Острый мезентериальный венозный тромбоз – самая редкая форма ОНМезК. Причинные факторы варьируют в совершенно разных диапазонах клинических проявлений от наследственных заболеваний до злокачественных новообразований. Но в основе патогенеза, как утверждается, так или иначе лежит одна из причин: гиперкоагуляция, снижение скорости кровотока, повреждение эндотелия (триада Вирхова) [Björck et al., 2017]. Следует отметить выявление данной формы, в частности, у лиц молодого и трудоспособного возраста, среди которых особый контингент – представители женского пола с курением и длительным применением оральных контрацептивов в анамнезе.



Неокклюзионная мезентериальная ишемия (НОМИ) – своего рода неведомая завеса в числе ОНМезК. Очень часто НОМИ обнаруживается у критических больных [Yu, Kirkpatrick, 2022], находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В сущности, НОМИ является третичным проявлением на фоне гипоперфузии, возникающей вследствие вторичной вазоконстрикции мезентериальных артерий по причине какого-либо первичного фактора среди огромного разнообразия [Kärkkäinen, 2021], в числе которых сердечная недостаточность, гиповолемия, снижение сердечного выброса, септический шок, масштабные оперативные вмешательства, гемодиализ, прием вазоконстрикторов и даже раннее послеоперационное энтеральное питание.

В патогенезе ОНМезК значима способность капиллярной сети подслизистого слоя стенки кишечника перенаправлять кровь от слизистой в мышечную и серозную оболочки кишечника в условиях нарушения кровотока (адаптивный механизм противотока) [Björck et al., 2017], что указывает на последовательность развития ишемического процесса от внутреннего слоя к наружному. В условиях острой нехватки кислорода вследствие нарушенного кровотока и работы компенсаторных механизмов клетки претерпевают ряд патологических изменений. При раннем восстановлении кровотока клетки, подверженные ишемии, могут восстановиться, испытывая лишь клеточную дисфункцию (обратимые изменения). Затяжной процесс нарушенного кровотока вызывает необратимые изменения, характеризующиеся повреждением эндотелия сосудов и высвобождением в большом количестве активных форм кислорода, способствующие развитию местной воспалительной реакции. Чем дольше длится процесс ишемии, тем выше риск развития фатальных проявлений в виде реперфузионного синдрома при естественной попытке технической ликвидации причины закупорки/спазма сосудов [Yu, Kirkpatrick, 2022], когда иммунная система с механизмов защиты «переключается» на обратное, местное воспаление прогрессирует до системной воспалительной реакции, развивается полиорганная недостаточность [Eltzschig, Eckle, 2011]. Наряду с проблемой ишемия-реперфузия в условиях ОНМезК условно-патогенная микрофлора кишечника обретает патогенные свойства. Микроорганизмы способны проникать в слизистую оболочку и выделять в просвет кишечника эндо- и экзотоксины, распространяться за пределы кишечника гематогенным и лимфогенным путями, что приводит к развитию бактериальной транслокации [Luther et al., 2018].

Макроскопически проявления соответствуют стадиям ишемического и геморрагического инфаркта кишки. На начальных этапах стенка кишечника обретает застойный и отечный вид, по мере прогрессирования ишемии она становится рыхлой, истончается вплоть до толщины «пергаментной бумаги» ввиду разрушения мышечного слоя и потери тонуса, что будет свидетельствовать о необратимом трансмуральном некрозе кишечника, приводящем к перфорации и перитониту.

Характерные на ранних стадиях ОНМезК мигрирующие, «мозаичного» характера боли по всему животу без четкой локализации объясняются спастическими сокращениями мышечной оболочки тонкого кишечника в условиях ишемии, которые также способствуют появлению диареи с кровью и рефлкторной рвоты. Ну а период «мнимого благополучия» связан непосредственно с трансмуральным некрозом [Luther et al., 2018], когда спастические сокращения сменяются атонией.

Клиника. ОНМезК – труднодиагностируемая патология. Тщательный сбор анамнеза с выявлением сопутствующих заболеваний и факторов риска – основа высокой подозрительности. Клиническая симптоматика ОНМезК неспецифична и очень затруднительна [Резниченко и др., 2022]. Однако среди прочего выделяется симптомокомплекс: боли в животе, не соответствующие физикальному обследованию [Gupta, Tomar, 2020]; рвота, возможно с примесью крови или в виде «кофейной гущи»; диарея, часто по типу «малинового желе». Прогрессирование заболевания приводит к угасанию вышеописанных симптомов: боли сменяются латентным периодом, а на смену диарее приходят вздутие живота и запор, свидетельствующие о развитии необратимой ишемии.

Диагностика. На этапе постановки диагноза важно каждое звено от момента транспортировки в стационар и до прибытия в операционную. Значима повышенная осведомленность сотрудников СМП, специалистов смежных отделений неотложной помощи [Tolonen et al., 2021], так как от них в том числе зависит скорейшее начало специализированного лечения пациента с ОНМезК в отделении/стационаре по профилю.

Лабораторная диагностика при этой патологии на данном отрезке времени не радует, так как нет специфических маркеров, способных с точностью подтвердить или опровергнуть диагноз [Дарвин и др., 2019; Гафарова, Тимербулатов, 2022; Jagielski et al., 2020; Bala et al., 2022], все состоит из предполагаемых условностей. Упоминаемые биомаркеры: лейкоциты, С-реактивный белок, трансаминазы, амилаза, лактат и его изомеры, D-димер, прокальцитонин – относительно и играют лишь вспомогательную роль. Есть сообщения о последних открытиях в сфере лабораторной диагностики. Речь идет о следующих биомаркерах: кишечный белок, связывающий жирные кислоты – I-FABP; белок цитоскелета виллин-1 – VIL-1; маркер гладких мышц – Smooth Muscle 22 (SM22). Отмечается высокая специфичность этих показателей, есть предположения, что именно они станут основными параметрами ранней и безоговорочной диагностики ОНМезК. Также упоминается об анализе летучих органических соединений (ЛОС) в выдыхаемом воздухе. Исследования с описанными биомаркерами и ЛОС еще продолжаются, завершение планируется лишь к 2024 году [Clinical trial, 2022].

Самые распространенные и доступные методы инструментальной диагностики – рентгенография и УЗИ, к сожалению, неспецифичны при ОНМезК. Ангиография, считавшаяся «золотым» стандартом диагностики ОНМезК, сдала свои позиции ввиду инвазивности, длительности процедуры и недоступности в большинстве стационаров [Дарвин и др., 2019]. На сегодняшний день бесспорным лидером среди инструментальных методов диагностики по чувствительности и специфичности является КТ-ангиография (КТА) (трехфазная), способная оценить не только кровоток в сосудах, но и дать некоторую характеристику патологического состояния самого кишечника и других органов [Гафарова, Тимербулатов, 2022; Lim et al., 2019]. Однако неправильно полагаться только на результаты КТА, особенно в вопросах степени поражения кишечника [Bukhari, Kumar, 2021] и диагностики НОМИ. При данном исследовании для полноценной интерпретации радиологом снимков КТА значим направительный диагноз, результативность напрямую зависит от правильного подозрения в направлении [Гафарова, Тимербулатов, 2022]. Минусом КТА является нефротоксичность контрастного вещества. Но даже тогда рекомендуется ее проведение больным с заболеваниями почек при подозрении ОНМезК, так как любые колебания и промедление чреваты катастрофическими последствиями, а польза ранней диагностики и лечения будет превышать риски от КТА [Гафарова, Тимербулатов, 2022]. Есть предположения, что в будущем МР-ангиография станет эталоном диагностики ОНМезК ввиду возможности избежать рисков ионизирующей радиации, аллергической реакции и исключения нефротоксичности, ну а пока этот метод не столь распространен из-за неспособности пространственного разрешения и длительности обследования [Lim et al., 2019].

Диагностическая лапароскопия – отдельный предмет для обсуждения. Малоинформативность лапароскопии способна снизить настороженность лечащей команды и повлечь серьезные последствия. На практике же диагностическая лапароскопия полезна при многоэтапном лечении ОНМезК через 12–24–48 часов после проведенной реканализации сосуда, при резекции некротизированного участка кишечника с или без наложения анастомоза. Обретает популярность так называемый метод «прикроватной лапароскопии», позволяющий избежать транспортировки критических больных с возможностью проведения процедуры непосредственно в ОРИТ [Bala et al., 2022].

Лечение. В определении тактики ведения больных с ОНМезК важную роль играет совокупность различных факторов. Если раньше о лечении инфарктов кишечника судили как о «бесполезном и малоперспективном деле», то сегодня мы наблюдаем пусть и не же-



лаемую, но положительную динамику. ОНМезК – состояние, для благополучного исхода которого требуется не только комплекс мероприятий, но и согласованная командная работа разнопрофильных специалистов.

С развитием медицины изменились взгляды и подходы к хирургическому лечению ОНМезК, однако основные принципы неизменны: скорейшая реваскуляризация и удаление некротизированных сегментов кишечника [Sakamoto et al., 2021]. Споры относительно лучшего метода лечения в пользу одного и в ущерб другого совсем неуместны, ведь тактика лечения должна основываться на индивидуальности конкретного клинического случая [Bala et al., 2022]. Современные методы, бесспорно, малоинвазивные и щадящие в отношении пациентов, однако не все новое и современное означает лучшее и незаменимое для всех и каждого. При принятии решения о выборе тактики ведения нужно уметь строго различать грань между актуальным, допустимым, возможным и целесообразным, а не заикливаться на «современности». Алгоритм ведения подобных больных должен быть обширным и всеобъемлющим, значим мультидисциплинарный подход, важно учесть все возможные клинические формы ОНМезК, необходимо предположить всяческие варианты отклонения от прописанных пунктов с предложенными альтернативными выходами из любой потенциально возможной ситуации вплоть до конкретного исхода (желательно, благополучного), что будет способствовать незамедлительной реакции и действиям медицинского персонала без лишнего колебания ни на одном из этапов лечения.

Выбор хирургической тактики при окклюзии мезентериальных артерий напрямую зависит от длительности патологического процесса. Ранняя диагностика и начало лечения требуют щадящих подходов в лечении и связаны с благополучным исходом [Bukhari, Kumar, 2021]. Чем дольше длится процесс ишемии, тем сложнее подходы в лечении и, соответственно, стремительнее приближение осложнений, несовместимых с жизнью. Согласно исследованиям, временной диапазон обратимости ишемии условно варьирует в пределах первых 6–12 часов от момента появления симптомов. Считается, что в рамках этого отрезка времени достаточно лишь реваскуляризации без дополнительных вмешательств [Jagielski et al., 2020]. При длительности заболевания более 24 часов стоит задача посерьезнее, включающая реваскуляризацию и лапаротомию с целью оценки жизнеспособности кишечника с последующей, при необходимости, резекцией некротического участка. Ну а промежуток времени между 12 и 24 часами – дилемма, требующая реваскуляризацию, но вызывающая сомнения по поводу лапаротомии [Jagielski et al., 2020].

В последнее время популярность обрели эндоваскулярные вмешательства, зарекомендовавшие себя ввиду меньшей травматичности [Дарвин и др., 2019] и, согласно исследованиям, меньшей кровопотери и потребности в лапаротомии, значительно меньшего объема резекции кишечника, сокращения сроков пребывания в стационаре, низкой смертности [Агасян и др., 2020; Bala et al., 2022]. Среди эндоваскулярных методов региональный и локальный тромболизис, реолитическая/аспирационная тромб-/эмболэктомия, баллонная ангиопластика со стентированием, анте-/ретроградная реканализация со стентированием, чрескожные чреспеченочные тромболизис/тромбэктомия. Проводятся описанные процедуры (за исключением чреспеченочных методов) через бедренный или плечевой артериальные доступы, может потребоваться и их комбинация. В частности, по сообщениям авторов, показатели технического успеха довольно высоки. Но при неудачных попытках или невозможности проведения эндоваскулярных операций возникает потребность в открытой реканализации сосудов, что приводит к временным задержкам [Li et al., 2022]. Противопоказаниями к проведению подобных операций являются некроз и перфорация кишечника, сепсис, перитонит [Luther et al., 2018]. Однако есть утверждения, что даже перитонит не является помехой, так как не всегда свидетельствует о необратимости кишечной ишемии [Hayashi et al., 2020]. Крайне опасное потенциальное осложнение эндоваскулярных вмешательств – дистальная эмболизация [Агасян и др., 2020; Luther et al., 2018; Kärkkäinen, 2021]. В сущности, эндоваскулярные вмешательства способны обеспечить

только восстановление кровотока, поэтому являются методом выбора у больных относительно стабильных, без признаков ишемии или в стадии обратимой ишемии кишки [Sakamoto et al., 2021; Li et al., 2022]. Самый значимый недостаток – отсутствие возможности оценки жизнеспособности кишечника. Поэтому крайне важен процесс отбора соответствующих пациентов для эндоваскулярного вмешательства.

При длительном пребывании кишечника в условиях нарушенного кровотока тактика лечения не столь банальна, а ожидаемые исходы менее обнадеживающие. Тромбоэмболия мезентериальных артерий наряду с признаками развитой ишемии кишечника предполагает следующие варианты хирургического лечения: стандартное эндоваскулярное вмешательство с последующей лапаротомией и резекцией кишечника; обретающая популярность гибридная операция; открытая реваскуляризация с резекцией по требованию.

Гибридные операции подразумевают одномоментное проведение эндоваскулярной реваскуляризации и лапаротомии в условиях гибридных операционных [Дарвин и др., 2019]. Реваскуляризация осуществляется путем ретроградного открытого мезентериального стентирования (РОМС). Преимуществами гибридной операции являются работа на «открытом» животе и возможность проведения открытой реканализации сосудов без прерывания операции и лишних трат времени при неудаче попыток устранения причины окклюзии методом РОМС [Tolonen et al., 2021]. Считается, что гибридная операция предпочтительна при тромботической окклюзии, в сложных клинических ситуациях, когда стандартные методы лечения не способны справиться. Но проведенные ретроспективные исследования в определенной когорте не выявили статистически значимых преимуществ РОМС над мезентериальным шунтированием. Единственной доказанной положительной отличительной характеристикой стал показатель продолжительности оперативного вмешательства, который короче при РОМС [Sakamoto et al., 2021; Bala et al., 2022]. Важным препятствием является отсутствие гибридных операционных при большом количестве стационаров хирургического профиля, что делает данный метод лечения невозможным к применению.

Открытые методы реваскуляризации включают открытые эмболэктомии, тромбартерэктомии, артериальное мезентериальное шунтирование. Исследования повествуют большую вероятность 1- и 2-годичной проходимости сосудов при мезентериальном шунтировании по сравнению с эндоваскулярными вмешательствами [Lim et al., 2019], особенно со стентированием. Главное преимущество открытых методов – возможность оценки жизнеспособности кишечника [Bala et al., 2022; Li et al., 2022]. Наряду с методом РОМС у шунтирования есть преимущества над чрескожными вмешательствами – работа на перекрытом сосуде, что отменяет риски дистальной эмболизации разрушенными частицами тромба или атеросклеротической бляшки. Недостатки шунтирования: необходимость и трудность выделения мезентериальных артерий, технические сложности и невозможность выполнения при выраженной кальцификации сосудов, длительность процедуры, большая кровопотеря.

Подходы в реваскуляризации пораженных сосудов при остром мезентериальном венозном тромбозе и НОМИ масштабно отличаются от вышеописанных методов. Тромбоз мезентериальных вен, в частности, лечится консервативно [Bala et al., 2022], проводятся антикоагулянтная, антиагрегантная и системная тромболитическая терапия. При неэффективности консервативной терапии применяются чрескожные вмешательства [Дарвин и др., 2019], а именно селективный/региональный тромболизис, чрескожный чреспеченочный/трансяремный катетерный тромболизис, сочетание этих методов с тромбоаспирацией. Необходимость длительного лечения и применения высоких доз тромболитических препаратов является значимым недостатком катетерного тромболизиса, также имеется немало противопоказаний.

С неокклюзионной формой дела обстоят гораздо сложнее, так как первостепенным шагом в лечении является устранение триггера вазоспазма [Sakamoto et al., 2021; Bala et al., 2022]. Есть сообщения об эффективности непосредственного введения в пораженный



сосуд папаверина, нитроглицерина, простагландина Е [Luther et al., 2018; Kärkkäinen, 2021]. Однако эти сообщения основаны лишь на небольших клинических испытаниях, и нет официальных рекомендаций в пользу внутриартериальной терапии.

В отношении резекции кишечника важен учет понятий физиологической и хирургической радикальности. К сожалению, на практике не всегда удается обеспечить физиологическую радикальность ввиду обширного инфаркта кишечника, что впоследствии приводит к развитию «Синдрома короткой кишки». Спорные вопросы, связанные с резекцией, касаются многих аспектов. Сравнивая результаты исследований, можно сказать, что при ОНМезК с признаками ишемии/некроза кишечника и перитонита больше сторонников многоэтапного лечения с плановой релапаротомией согласно принципам «контроля повреждений» («Damage Control») [Панкратов и др., 2020; Luther et al., 2018; Bala et al., 2022]. Данная стратегия оправдана ввиду большого риска несостоятельности первично-наложенного межкишечного анастомоза из-за загрязненности брюшной полости и воспалительных изменений самой стенки кишки [Lim et al., 2019]. Следование тактике «контроля повреждений» подразумевает максимальное сокращение длительности первой операции с выполнением только крайне необходимых для выживания больного манипуляций: реваскуляризации и резекции некротического участка кишечника [Атаян и др., 2019]. Реконструктивная операция должна выполняться в плановом порядке после коррекции состояния больного в ОРИТ [Gupta, Tomar, 2020]. Описаны следующие варианты временного закрытия концов резецированного кишечника: закрытие концов приводящей и отводящей участков наглухо, выведение дистальной части приводящей кишки в виде стомы с закрытием конца отводящей кишки наглухо, У-образный межкишечный анастомоз (с выведением дистального участка приводящей кишки наружу в виде стомы). Важным пунктом при резекции кишечника является сохранение брыжейки, а не ее удаление по принципам онкологической хирургии [Атаян и др., 2019; Kärkkäinen, 2021]. Вопросы временного закрытия лапаротомной раны с целью меньшей травматизации пациента и профилактики абдоминального компартмент-синдрома до сих пор не решены, не существует единого оптимального метода временного закрытия брюшной полости, в разных исследованиях применяются абсолютно разные подходы: закрытие протезной сеткой, вакуум-ассистированными повязками, провизорными швами. Критической точкой в вопросе резекции является объем, так как определение четкой зоны некроза – понятие субъективное и сложная задача даже для опытного хирурга [Атаян и др., 2019]. Описанные методы интраоперационной оценки степени кровотока в капиллярах – флоуметрия и ICG-технология – не получили широкого применения. При последнем имеется ряд факторов, влияющих на результаты с возможной неверной интерпретацией истинного положения, в числе которых гемодинамическая нестабильность пациентов, обученность и опыт оперирующей бригады, способность к расшифровке полученных данных. Этот вопрос остается открытым по сей день, но принципы резекции неизменны: сохранение по возможности максимального участка жизнеспособного кишечника наряду с возможным полным удалением некротического участка с целью минимизации осложнения в виде «синдрома короткой кишки» [Панкратов и др., 2020].

К сожалению, бывают безвыходные неоперабельные ситуации на фоне ОНМезК, когда единственным подходом в лечении является паллиативная терапия [Gupta, Tomar, 2020; Bala et al., 2022].

На этапе лечения ОНМезК обязательным считаются разгрузка ЖКТ, покой кишечника с применением назогастроюнального зонда [Gupta, Tomar, 2020; Bala et al., 2022], вне зависимости от предшествующей лапаротомии. Начало антибиотикотерапии на дооперационном этапе является неоспоримым [Bala et al., 2022]. Рекомендуются эмпирическая антибиотикотерапия [Lim et al., 2019] до определения чувствительности присутствующей бактериальной флоры к антибиотикам. До-, интра-, послеоперационная коррекция состояния пациента значимы для снижения анестезиологических рисков. Крайне важна профилактика развития реперфузионного синдрома, предотвращение которого достигает-

ся путем стабилизации состояния и функции внутренних органов. Есть предположения, что с данным нарушением помогает справляться антиоксидантная терапия, но нет доказанных клинических исследований [Luther et al., 2018]. Вопросы антикоагулянтной терапии, парентерального питания, необходимости нутритивной поддержки требуют мультидисциплинарного подхода для благополучия лечения.

В современном мире существуют специализированные «центры кишечного инсульта» для лечения больных с ОНМезК, обеспечивающие мультидисциплинарный подход [Chou et al., 2021]. Имеются сообщения об эффективности работы данных центров с тенденцией к снижению показателей смертности, однако открыты они лишь в определенных уголках мира.

В процессе диагностики ОНМезК мы не обходимся без упоминания сопутствующих патологий и факторов риска, которые определяют развитие ишемии по той или иной причине, что следует брать во внимание для выявления группы риска пациентов, предрасположенных к ОНМезК, чтобы усилить мероприятия на стадии профилактики заболевания, ведь, как говорится, «легче предупредить, чем лечить». Возможно, акцент внимания именно на профилактике приведет к глобальным переменам в исходе ОНМезК.

Выводы:

1. ОНМезК сквозь десятилетия были и остаются масштабной проблемой экстренной хирургии со многими спорными моментами.
2. Диагностика ОНМезК сложна, степень подозрительности низка, что напрямую коррелирует с конечными результатами.
3. Лечение ОНМезК не всегда успешно несмотря на прогрессы в медицине, что скажется на высокой летальности.
4. Возможно, успех предотвращения фатальных последствий патологии кроется именно в профилактике развития ОНМезК у лиц в группе риска.

Список литературы

- Агасян Г.А., Миронков А.Б., Пряников А.Д., Хрипун А.И. 2020. Эндоваскулярные методики в лечении острой ишемии кишечника (обзор литературы). Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 179 (4): 102–108. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-102-108
- Атаян А.А., Косенков А.Н., Кузнецов М.Р. и др. 2019. Гибридная тактика в лечении острого нарушения мезентериального кровообращения. Русский Медицинский Журнал, 8 (II): 83–88.
- Гафарова А.Р., Тимербулатов Ш.В. 2022. Острая мезентериальная ишемия: этиология и современные методы ранней диагностики. Медицинский вестник Башкортостана, 17 (1): 58–65.
- Дарвин В.В., Мазайшвили К.В., Климова Н.В., Васильев В.В. 2019. Современные возможности и перспективы организации неотложной ангиохирургической помощи больным с острой мезентериальной ишемией. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, 14 (2): 89–93. doi: 10.25881/BPNMSC.2019.80.36.019
- Панкратов А.А., Переходов С.Н., Зеленин Д.А., Израилов Р.Е., Матков И.В. 2020. Острая мезентериальная ишемия – инкурабельная ситуация? Современное состояние проблемы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 12: 105–110. doi: 10.17116/hirurgia2020121105
- Резниченко А.М., Михайличенко В.Ю., Бутырский А.Г. 2022 Острое нарушение мезентериального кровообращения: нерешенные проблемы в диагностике и лечении. Таврический медико-биологический вестник, 25 (2): 198–204. doi: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-198-204
- Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под редакцией В.С. Савельева: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2014: 239.
- Bala M. et al. 2022. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World journal of emergency surgery, 17 (1): 54. doi: 10.1186/s13017-022-00443-x
- Björck M., Koelemay M., Acosta S. et al. 2017. Editor's Choice – Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). European journal of vascular and endovascular surgery, 53 (4): 460–510. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010



- Bukhari H.A., Kumar A. 2021. Early Surgical Intervention Improves Survival in Acute Intestinal Ischemia in the Intensive Care Unit. *BioMed research international*, 2021. doi: 10.1155/2021/6672591
- Chou E.L., Wang L.J., McLellan R.M., Feldman Z.M., Latz C.A., LaMuraglia G.M., Clouse W.D., Eagleton M.J., Conrad M.F. 2021. Evolution in the Presentation, Treatment, and Outcomes of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *Annals of vascular surgery*, 74: 53–62. doi: 10.1016/j.avsg.2021.01.116
- Clinical trial. 2022. The Detrimental Course of Acute Intestinal Ischemia: Improvement of the Diagnosis.
- Eltzschig H.K., Eckle T. 2011. Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nature medicine*, 17 (11): 1391–1401. doi: 10.1038/nm.2507
- Hayashi K., Hayashi K., Narita M., Tsunoda A., Kusanagi H. 2020. Still time to perform intestinal revascularization in patients with acute mesenteric ischemia with peritonitis: An analysis of bowel viability in resections. *SAGE open medicine*, 8. doi: 10.1177/2050312120923227
- Jagielski M., Piątkowski J., Jackowski M. 2020. Challenges Encountered during the Treatment of Acute Mesenteric Ischemia. *Gastroenterology research and practice*, 2020. doi: 10.1155/2020/5316849
- Kärkkäinen J.M. 2021. Acute Mesenteric Ischemia: A Challenge for the Acute Care Surgeon. *Scandinavian journal of surgery*, 110 (2): 150–158. doi: 10.1177/14574969211007590
- Li W., Cao S., Zhang Z., Zhu R., Chen X., Liu B., Feng H. 2022. Outcome Comparison of Endovascular and Open Surgery for the Treatment of Acute Superior Mesenteric Artery Embolism: A Retrospective Study. *Frontiers in surgery*, 9. doi: 10.3389/fsurg.2022.833464
- Lim S., Halandras P.M., Bechara C., Aulivola B., Crisostomo P. 2019. Contemporary Management of Acute Mesenteric Ischemia in the Endovascular Era. *Vascular and Endovascular Surgery*, 53 (1): 42–50. doi: 10.1177/153857441880
- Luther B., Mamopoulos A., Lehmann C., Klar E. 2018. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visceral medicine*, 34 (3): 217–223. doi: 10.1159/000490318
- Sakamoto T., Kubota T., Funakoshi H., Lefor A.K. 2021. Multidisciplinary management of acute mesenteric ischemia: Surgery and endovascular intervention. *World journal of gastrointestinal surgery*, 13 (8): 806–813. doi: 10.4240/wjgs.v13.i8.806
- Tolonen M., Lemma A., Vikatmaa P., Peltola E., Mentula P., Björkman P., Leppäniemi A., Sallinen V. 2021. The implementation of a pathway and care bundle for the management of acute occlusive arterial mesenteric ischemia reduced mortality. *The journal of trauma and acute care surgery*, 91 (3): 480–488. doi: 10.1097/TA.0000000000003305
- Yu H., Kirkpatrick I.D.C. 2022. An Update on Acute Mesenteric Ischemia. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 0 (0). doi: 10.1177/08465371221094
- Gupta S., Tomar D.S. 2020. Ischemic Gut in Critically Ill (Mesenteric Ischemia and Nonocclusive Mesenteric Ischemia). *Indian journal of critical care medicine*, 24 (4): 157–161. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23611

References

- Agasyan G.A., Mironkov A.B., Pryamikov A.D., Khripun A.I. 2020. Endovaskulyarnyye metodiki v obkhod ostroy ishemii kishechnika (obzor literatury) [Endovascular techniques in the treatment of acute mesenteric ischemia (review of literature)]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*, 179 (4): 102–108. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-102-108
- Atayan A.A., Kosenkov A.N., Kuznetsov M.R. et al. 2019. Gibradnaya taktika v lechenii ostrogo narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashcheniya [Hybrid treatment tactics in acute mesenteric ischemia]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal RMJ*, 8 (II): 83–88.
- Gafarova A.R., Timerbulatov Sh.V. 2022. Ostraya mezenterial'naya ishemiya: etiologiya i sovremennyye metody ranney diagnostiki [Acute mesenteric ischemia: etiology and modern methods of early diagnosis]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, 17 (1): 58–65.
- Darvin V.V., Mazayshvili K.V., Klimova N.V., Vasil'ev V.V. 2019. Sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy organizatsii neotlozhnoy angiokhirurgicheskoy pomoshchi bol'nym s ostroy mezenterial'noy ishemiey [Modern possibilities and prospects for organizing emergency angiosurgical care for patients with acute mesenteric ischemia]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*, 14 (2): 89–93. doi: 10.25881/BPNMSC.2019.80.36.019

- Pankratov A.A., Perehodov S.N., Zelenin D.A., Izrailov R.E., Matkov I.V. 2020. Ostraya mezenterial'naya ishemiya – inkurabel'naya situatsiya? [Is acute mesenteric ischemia incurable situation?] *Sovremennoye sostoyaniye problemy. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 12: 105–110. doi: 10.17116/hirurgia2020121105
- Reznichenko A.M., Mikhaylichenko V.Yu., Butyrskiy A.G. 2022 Ostroe narushenie mezenterial'nogo krovoobrashcheniya: nereshennye problemy v diagnostike i lechenii [Acute violation of mesenteric circulation: unresolved problems in diagnosis and treatment]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*, 25 (2): 198–204. doi: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-198-204
- Rukovodstvo po neotlozhnoi khirurgii organov bryushnoi polosti. Pod redaktsiei V.S. Savel'eva [Guidelines for emergency surgery of the abdominal cavity. Edited by V.S. Savelyeva]. Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2014: 239.
- Bala M. et al. 2022. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World journal of emergency surgery*, 17 (1): 54. doi: 10.1186/s13017-022-00443-x
- Björck M., Koelemay M., Acosta S. et al. 2017. Editor's Choice – Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery*, 53 (4): 460–510. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010
- Bukhari H.A., Kumar A. 2021. Early Surgical Intervention Improves Survival in Acute Intestinal Ischemia in the Intensive Care Unit. *BioMed research international*, 2021. doi: 10.1155/2021/6672591
- Chou E.L., Wang L.J., McLellan R.M., Feldman Z.M., Latz C.A., LaMuraglia G.M., Clouse W.D., Eagleton M.J., Conrad M.F. 2021. Evolution in the Presentation, Treatment, and Outcomes of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *Annals of vascular surgery*, 74: 53–62. doi: 10.1016/j.avsg.2021.01.116
- Clinical trial. 2022. The Detrimental Course of Acute Intestinal Ischemia: Improvement of the Diagnosis.
- Eltzschig H.K., Eckle T. 2011. Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nature medicine*, 17 (11): 1391–1401. doi: 10.1038/nm.2507
- Hayashi K., Hayashi K., Narita M., Tsunoda A., Kusanagi H. 2020. Still time to perform intestinal revascularization in patients with acute mesenteric ischemia with peritonitis: An analysis of bowel viability in resections. *SAGE open medicine*, 8. doi: 10.1177/2050312120923227
- Jagielski M., Piątkowski J., Jackowski M. 2020. Challenges Encountered during the Treatment of Acute Mesenteric Ischemia. *Gastroenterology research and practice*, 2020. doi: 10.1155/2020/5316849
- Kärkkäinen J.M. 2021. Acute Mesenteric Ischemia: A Challenge for the Acute Care Surgeon. *Scandinavian journal of surgery*, 110 (2): 150–158. doi: 10.1177/14574969211007590
- Li W., Cao S., Zhang Z., Zhu R., Chen X., Liu B., Feng H. 2022. Outcome Comparison of Endovascular and Open Surgery for the Treatment of Acute Superior Mesenteric Artery Embolism: A Retrospective Study. *Frontiers in surgery*, 9. doi: 10.3389/fsurg.2022.833464
- Lim S., Halandras P.M., Bechara C., Aulivola B., Crisostomo P. 2019. Contemporary Management of Acute Mesenteric Ischemia in the Endovascular Era. *Vascular and Endovascular Surgery*, 53 (1): 42–50. doi: 10.1177/153857441880
- Luther B., Mamopoulos A., Lehmann C., Klar E. 2018. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visceral medicine*, 34 (3): 217–223. doi: 10.1159/000490318
- Sakamoto T., Kubota T., Funakoshi H., Lefor A.K. 2021. Multidisciplinary management of acute mesenteric ischemia: Surgery and endovascular intervention. *World journal of gastrointestinal surgery*, 13 (8): 806–813. doi: 10.4240/wjgs.v13.i8.806
- Tolonen M., Lemma A., Vikatmaa P., Peltola E., Mentula P., Björkman P., Leppäniemi A., Sallinen V. 2021. The implementation of a pathway and care bundle for the management of acute occlusive arterial mesenteric ischemia reduced mortality. *The journal of trauma and acute care surgery*, 91 (3): 480–488. doi: 10.1097/TA.0000000000003305
- Yu H., Kirkpatrick I.D.C. 2022. An Update on Acute Mesenteric Ischemia. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 0 (0). doi: 10.1177/08465371221094
- Gupta S., Tomar D.S. 2020. Ischemic Gut in Critically Ill (Mesenteric Ischemia and Nonocclusive Mesenteric Ischemia). *Indian journal of critical care medicine*, 24 (4): 157–161. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23611



Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.
Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 14.03.2023
Поступила после рецензирования 21.05.2023
Принята к публикации 23.05.2023

Received 14.03.2023
Revised 21.05.2023
Accepted 23.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исабаева Жылдыз Нариманбековна, аспирант кафедры госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0001-6597-9000](https://orcid.org/0000-0001-6597-9000)

Ярош Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-3574-7887](https://orcid.org/0000-0003-3574-7887)

Солошенко Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-8543-3723](https://orcid.org/0000-0002-8543-3723)

Олейник Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, врач-хирург колопроктологического отделения, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-1390-073X](https://orcid.org/0000-0003-1390-073X)

Аль-Канани Эдрис Сабах Халаф, врач-хирург отделения хирургических инфекций, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-4475-5467](https://orcid.org/0000-0003-4475-5467)

Ксенофонтов Андрей Олегович, ординатор кафедры госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0001-7292-4155](https://orcid.org/0000-0001-7292-4155)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Zhyldyz N. Isabaeva, postgraduate student of the department of hospital surgery, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Andrey L. Yarosh, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Aleksandr V. Soloshenko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Natalia V. Oleinik, Doctor of Medical Sciences, surgeon Of the Coloproctology Department of the Belgorod Regional Clinical hospital Prelate Ioasaf, Belgorod, Russia

Edres S. Al-Kanani, surgeon of the Department of Surgical Infections of the Belgorod Regional Clinical Hospital Prelate Ioasaf, Belgorod, Russia

Andrey O. Ksenofontov, resident of the Department of Hospital Surgery, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

УДК 616.002-194

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-307-316

Обзорная статья

Клинический случай выполнения радикальной операции по поводу местнораспространенной опухоли толстой кишки в экстренном порядке

Вайнер Ю.С.^{1,2} , Атаманов К.В.¹

¹) Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52;

²) ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, Россия, 630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6

E-mail: doctorenc@rambler.ru

Аннотация. К urgentным осложнениям колоректального рака относятся кишечное кровотечение, острая кишечная непроходимость и распад опухоли с абсцедированием. Подавляющее большинство таких пациентов госпитализируются в общехирургические стационары. Объем операций, выполняемых в этих учреждениях, не всегда является онкологически адекватным, значительная часть вмешательств нерадикальна как по объему резекции кишки, так и по лимфодиссекции, методами которой врачи urgentных стационаров часто не владеют. Часто встречаются случаи выполнения R1 и R2-резекций. Наша клиника представляет для ознакомления клинический случай – у пациентки 71 года, поступившей в экстренном порядке, выполнен радикальный объем вмешательства. Опухоль располагалась в слепой кишке с инвазией в правые придатки и тело матки, тонкую кишку, клетчатку правого паранефрия, параканкротный абсцесс у верхушки мочевого пузыря. Проведено удаление опухолевого конгломерата с резекцией всех вовлеченных структур и мочевого пузыря со стенкой абсцесса. Послеоперационный период без осложнений. Пациентка далее направлена на системное лечение.

Ключевые слова: колоректальный рак, тонко-толстокишечный анастомоз, несостоятельность, перитонит, распад опухоли

Для цитирования: Вайнер Ю.С., Атаманов К.В. Клинический случай выполнения радикальной операции по поводу местнораспространенной опухоли толстой кишки в экстренном порядке. Актуальные проблемы медицины. 2023. 46 (3): 307–316. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-307-316

A Clinical Case of Emergency Radical Surgery for a Locally Advanced Tumor of the Colon

Yury S. Vainer,^{1,2} , Konstantin V. Atamanov¹

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 52 Krasniy prospect St., Novosibirsk 630091, Russia;

²GBUZ Novosibirsk City Clinical Hospital № 1, 6 Zalesky St., Novosibirsk 630075, Russia

E-mail: doctorenc@rambler.ru

Abstract. Urgent complications of colorectal cancer include intestinal bleeding, acute intestinal obstruction, and tumor disintegration with abscess formation. A significant number of such patients are hospitalized in general surgical hospitals. The volume of operations performed in these institutions is not always oncologically adequate, a significant part of the interventions is not radical both in terms of the volume of bowel resection and lymph node dissection, the methods of which doctors in urgent hospitals often do not know. Often there are cases of R1 and R2 resections. Our clinic presents a clinical case for review – a 71-year-old patient, who was admitted on an



emergency basis, underwent a radical intervention. The tumor was located in the caecum with invasion into the right adnexa and the body of the uterus, small intestine, right paranephric tissue, paracancer abscess at the top of the bladder. The tumor conglomerate was removed with resection of all involved structures and the bladder with the abscess wall. Postoperative period without complications. The patient is then referred for systemic treatment.

Key words: colorectal cancer, small-colonic anastomosis, incompetence, peritonitis, tumor disintegration

For citation: Vainer Yu.S., Atamanov K.V. 2023. A Clinical Case of Emergency Radical Surgery for a Locally Advanced Tumor of the Colon. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 307–316 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-307-316

Введение

По данным ежегодных отчетов онкологической службы РФ, наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки [Каприн и др., 2020]. В статистике онкологических заболеваний эта патология стабильно занимает одно из первых мест [Алексеев и др., 2015; Кондратюк, Коврыга, 2018]. Количество пациентов увеличилось с 55,6 человек на 100 тысяч населения в 1997 году до 157,7 в 2019 году, т. е. почти в 3 раза [Каприн и др., 2020]. В соответствии с этими цифрами ежегодно нарастает число обратившихся в общехирургические стационары по поводу осложненных опухолей ободочной и прямой кишки. Наиболее частым осложнением рака ободочной кишки является кишечная непроходимость (60 %), на втором месте находится кровотечение из опухоли (до 20 %), 10–15 % составляют пациенты с параканкротным воспалением и развитием абсцессов. Опухоли правой половины ободочной кишки с осложненным течением составляют 22–44,4 % от общего количества [Спирев и др., 2010; Nordholm-Carstensen et al., 2019]. При резектабельных опухолях правых отделов ободочной кишки операцией выбора является одномоментная правосторонняя гемиколэктомия. Однако, учитывая высокую летальность, некоторые авторы предлагают в ургентной хирургии ограничиться формированием обходных анастомозов [Крочек и др., 2015]. Одним из факторов, стимулирующим хирурга к принятию такого решения, может являться выявленная во время лапаротомии местнораспространенная опухоль. При этом в ближайшем послеоперационном периоде требуется выполнение резекционного вмешательства, что является затруднительным в ранние сроки после первичной лапаротомии из-за дополнительного развития спаечного процесса. Несостоятельность кишечных анастомозов в колоректальной хирургии является основной причиной ранней послеоперационной смертности, несмотря на своевременные повторные оперативные вмешательства [Bakker et al., 2014; Biondo et al., 2019; Espin et al., 2020; Golda et al., 2020].

По данным различных исследователей, высказаны предположения, что применение ручного шва при формировании тонко-толстокишечных анастомозов даже в условиях неотложной хирургии способствует снижению частоты несостоятельности [Gustafsson et al., 2022]. Основной ее причиной является, как правило, некроз в шовной полосе, причины которого могут включать технические погрешности, сахарный диабет, перитонит, возраст более 50 лет [Kjaer et al., 2018; Liu et al., 2018; Saur, Paulson, 2019; Spence et al., 2020; al., 2020]. Все эти факторы в своей основе несут редукцию кровообращения в кишечной стенке.

Описание клинического случая

Пациентка Ш., 71 год, обратилась в приемный покой хирургического корпуса ГБУЗ НСО ГКБ № 1 30.12.2020 г. с жалобами на боли в правой половине живота, выраженную слабость, запоры до 2–3 суток. Газы отходят. Лихорадку отрицает, при обращении t тела 36,8 °С. На руках имеются обследования, выполненные амбулаторно в декабре 2020 г. Фиброколоноскопия – бугристая опухоль восходящего отдела ободочной кишки, далее аппарат провести невозможно из-за стеноза, по данным биопсии – умеренно дифференцированная аденокарцинома. МСКТ

органов брюшной полости и малого таза – имеется опухоль слепой кишки с инвазией в правые придатки матки, четкой границы с телом матки не определяется. Имеется увеличение околоободочных лимфоузлов до 13 мм по короткой оси. В печени метастазов не выявлено. Подвздошные сосуды интактны, мочеточники не расширены. Расхождение в локализации опухоли, по данным МСКТ и фиброколоноскопии, является частым явлением, это связано с индивидуальным расположением физиологических изгибов ободочной кишки. В целом более достоверными обычно являются данные томографии. По данным общего анализа крови, уровень гемоглобина составлял 61 г/л. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, на рентгенограмме органов брюшной полости – пневматизация единичных петель тонкой кишки. ИМТ – 28. Объективный статус: живот умеренно вздут, болезненный в правом мезогастрii и правой подвздошной области, где пальпируется неподвижная опухоль более 15 см.

Здесь следует отметить, что в большинстве общехирургических стационаров РФ больные с осложненными опухолями толстой кишки традиционно госпитализируются в отделения хирургической инфекции, так как всегда заранее предполагается стомирующее оперативное вмешательство. Наличие свежесформированной кишечной стомы обычно делает нежелательным нахождение такого пациента в отделении чистой хирургии по эпидемиологическим показаниям. В представленной ситуации пациентка госпитализирована в отделение гнойной хирургии ГБУЗ НСО ГКБ № 1 (база кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО НГМУ). В структуре отделения (50 коек) с 2008 по 2022 гг. (до вступления в силу приказа МЗ РФ № 116н) имелось 10 онкологических коек, врача имеют сертификаты по специальности «Онкология».

В приемном покое пациентке был выставлен диагноз: Рак слепой кишки cT4bN+M0, частичная кишечная непроходимость. Проведение пробы Напалкова было признано нецелесообразным в связи с четко известной локализацией уровня обструкции и отсутствием абдоминальных оперативных вмешательств в анамнезе. Была назначена инфузионная терапия, проведено 2 гемотрансфузии (30 и 31 декабря), выполнена очистительная клизма, после которой был стул, вздутие живота уменьшилось. В связи с купированием явлений кишечной непроходимости, стабильным состоянием коллегиально решено было отложить выполнение операции до окончания новогодних праздников, за это время провести корректную предоперационную подготовку. Однако утром 2 января у больной усилились боли в животе, повысилась температура тела до 38,5 °С. При контроле общего анализа крови – уровень гемоглобина 89 г/л, лейкоцитоз 18,3, сдвиг влево до юных форм лейкоцитов. Ситуация расценена как развитие параканкрозного воспаления с возможным абсцедированием. После кратковременной инфузионной терапии пациентка подана в операционную. Анестезиологом установлен эпидуральный катетер и освоена центральная вена. Запланирована гемотрансфузия. Выполнена широкая срединная лапаротомия. В брюшной полости до 400 мл мутного выпота с гноем, взят посев. При ревизии установлено: в печени очаговых образований не пальпируется, тонкая кишка умеренно эктазирована до 4 см, петли кишечника и париетальная брюшина гиперемированы, отечны – распространенный гнойный перитонит. В правой половине брюшной полости имеется опухолевый конгломерат до 15 см в диаметре, исходящий из слепой кишки и вовлекающий правые придатки матки (визуально не дифференцируются), тело матки по правой стороне, петлю тонкой кишки в 40 см от илеоцекального угла, клетчатку правого паранефрия. По передней стенке инфильтрат плотно фиксирован к верхушке и дну мочевого пузыря. Конгломерат неподвижен. В связи с отсутствием явных признаков нерезектабельности, инвазии в головку поджелудочной железы и костные структуры решено выполнить резекционный объем вмешательства. В соответствии с техникой **no touch** начата медиальная (**medial to lateral**) мобилизация правой половины ободочной кишки. Поэтапно выделены у основания и лигированы подвздошно-ободочные сосуды, освобождена от клетчатки правая и передняя поверхность верхнебрыжеечной вены. Далее идентифицированы правые ободочные сосуды, лигированы у основания, выполнена

лимфодиссекция по стволу Генле. Правая ветвь средней ободочной артерии выделена на уровне устья, скелетирована и лигирована на 1 см дистальнее. В связи с тем, что опухоль располагалась в слепой кишке, необходимости в обработке правых желудочно-сальниковых сосудов не было, они сохранены, желудок отведен вверх, мобилизована правая половина большого сальника. Таким образом, выполнена лимфодиссекция в объеме D3. После полной сосудистой изоляции опухоли начато поэтапное выделение конгломерата: выделен из подпеченочного пространства угол ободочной кишки, выполнено пересечение ее по линии середины colon transversum, срез обработан по Мойнигану. Тонкая кишка пересечена на 10 см проксимальнее уровня инвазии в нее опухоли, т. е. в 50 см от илеоцекального угла. Петли кишки, относящиеся к препарату, прошиты и перевязаны, укрыты марлевыми салфетками с подшиванием. Далее вскрыта фасция Героты, с отступом на 2 см от края опухолевого инфильтрата удалена паранефральная клетчатка, при этом оголен нижний полюс правой почки. Визуализирован и прослежен правый мочеточник, отведен в сторону. Лигирована правая воронко-тазовая связка, уходящая в опухоль. Правые подвздошные сосуды не вовлечены в инфильтрат. Таким образом, выделение опухоли по верхней, латеральной и медиальной сторонам завершено. Начато отсечение конгломерата по передне-нижней стенке над мочевым пузырем, при этом вскрылся параканкротный абсцесс, содержащий 50 мл серого гноя с детритом и колибациллярным запахом. Передней стенкой абсцесса является верхушка мочевого пузыря. Для повышения радикальности операции абсцесс полностью убран на препарат, при этом выполнена сквозная резекция мочевого пузыря в зоне верхушки (5×5 см) с отступом от края абсцесса по 1 см. Визуально слизистая оболочка гиперемирована с мелкими кровоизлияниями. Мочевой пузырь ушит 2-рядным непрерывным швом викрил 3/0. Для дренирования оставлен постоянный уретральный катетер Фолея № 18, по нему проверена герметичность швов введением 200 мл 0,9 % NaCl, герметизм подтвержден. Эпицистостому решено не формировать. Далее лигирована левая воронко-тазовая связка, пересечены круглые связки матки с обеих сторон, лигированы маточные сосуды, шеечные ветви, крестцово-маточные связки, вагина пересечена в верхней трети, выполнена экстирпация матки с придатками, опухолевый конгломерат удален. Вагина ушита Z-образными швами викрилом № 0.

Реконструктивный этап выполнен по принятой на кафедре методике – сформирован однорядный непрерывный илеотрансверзоанастомоз нитью моносорб 3/0 по типу «конец-в-бок» (Патент РФ № 2709253): приводящий сегмент тонкой кишки пересекают в косо-поперечном направлении под углом 50°–60° к ее брыжеечному краю (рис. 1).

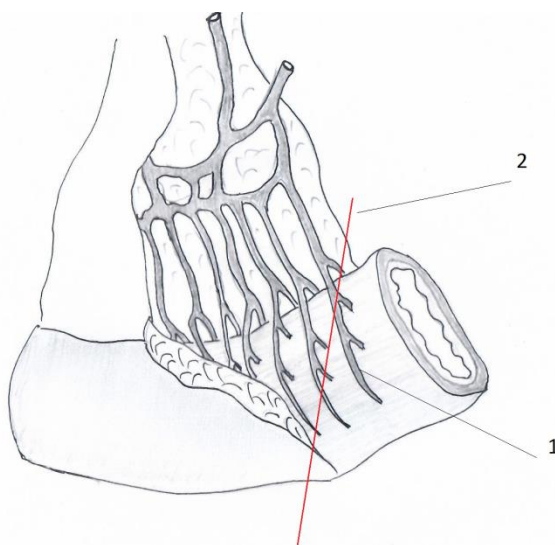


Рис. 1. Схема: 1 – внутрстеночные сосуды тонкой кишки; 2 – линия пересечения кишечной стенки
Fig. 1. Scheme: 1 – intramural vessels of the small intestine; 2 – line of intersection of the intestinal wall

Культию толстой кишки формируют также путем пересечения ее в косо-поперечном направлении под углом 50° – 60° к ее брыжеечному краю (рис. 2); высекают в противобрыжеечной части стенки толстой кишки «окно» – площадку овальной формы площадью, соответствующей площади сечения тонкой кишки, соединяют конец тонкой кишки с овальным отверстием в толстой кишке по типу «конец в бок» с помощью однорядного непрерывного кишечного шва. При этом угол между продольными осями сшиваемых сегментов тонкой и толстой кишки составляет 50° – 60° (рис. 3).

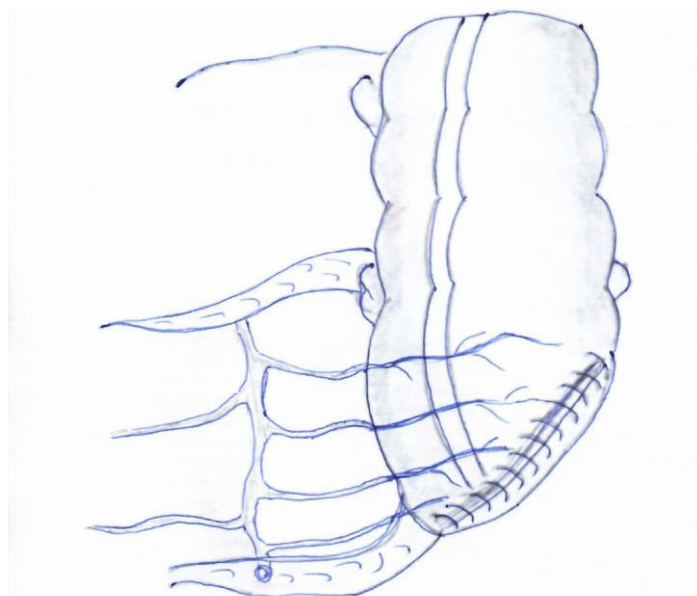


Рис. 2. Линия шва на культе поперечноободочной кишки
Fig. 2. Suture line on the stump of the transverse colon

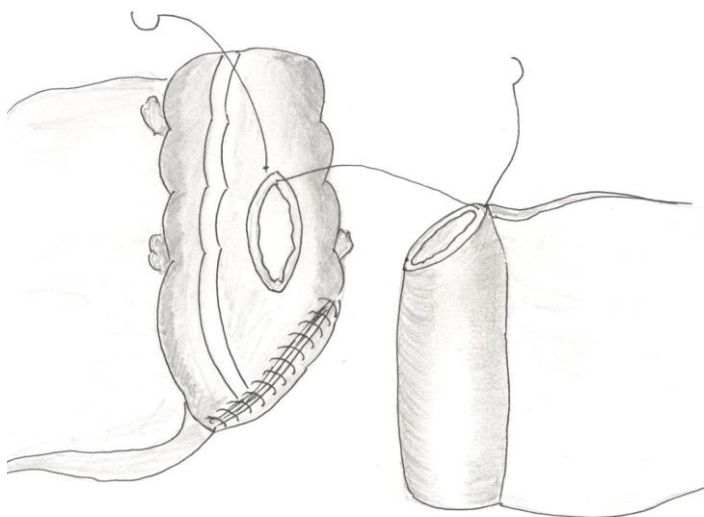


Рис. 3. Схема формирования тонко-толстокишечного анастомоза
Fig. 3. Scheme of formation of small-colonic anastomosis

Брюшная полость дренирована и ушита послойно. Общая продолжительность операции составила 4 часа, кровопотеря 200 мл. При этом специальные лигирующие инструменты не использовали по причине их отсутствия в арсенале отделения. Гемостаз во время мобилизации проводили монополярной коагуляцией и лигатурами. Вазопрессорная поддержка не потребовалась. Интраоперационно перелито 300 мл эритроцитарной массы вследствие наличия исходной анемии. В конце операции уровень гемоглобина 96 г/л.



Результаты

После операции пациентка помещена в отделение интенсивной терапии на 1 сутки, экстубирована через 2 часа после завершения вмешательства по мере элиминации препаратов. Послеоперационный период без осложнений, антибактериальная терапия до 5-х суток – ампициллин+сульбактам 1,5 гр 3 раза в день. Анальгезия – бупивакаин через эпидуральный катетер, он удален на 4 сутки. Пероральное питание со 2 суток. Самостоятельный стул на 3 сутки, на 4 сутки извлечен абдоминальный дренаж. Мочевой катетер удален на 14 сутки, восстановлено мочеиспускание. На 17 сутки больная выписана домой с первичным заживлением раны, кожные швы сняты.

Патогистологическое исследование: умеренно-дифференцированная аденокарцинома, инвазия в тело матки и тонкую кишку. Правые придатки в опухоли не дифференцированы. Выраженное параканкрозное воспаление с абсцедированием, перитонит, по слизистой мочевого пузыря – острый цистит. В 2 лимфоузлах с подвздошно-ободочной артерией – метастазы опухоли, всего исследовано 14 лимфоузлов (по стандарту – требуется не менее 12). Окончательная стадия: pT4bN1bM0 III c. Пациентка направлена в областной онкологический диспансер для проведения адъювантной химиотерапии.

Обсуждение

Таким образом, в сложной ситуации при местнораспространенном опухолевом процессе была выполнена в экстренном порядке обширная радикальная операция, позволившая при этом сохранить хорошее качество жизни больной. Основным и часто фатальным осложнением для таких больных является несостоятельность межкишечного анастомоза [Крочек и др., 2015], для профилактики которой в приведенном примере успешно применена оригинальная методика его формирования. Снижение риска осложнений может быть обусловлено улучшением кровотока в шовной полосе анастомоза. По этому профилю кафедра продолжает проводить экспериментальные исследования.

Стандартным объемом в общехирургическом отделении при такой распространенности процесса обычно является формирование обходного илеотрансверзоанастомоза и вскрытие абсцесса либо же выполнение петлевой илеостомии. Обе эти операции не являются saniрующими, так как в организме остается источник опухолевого распада и интоксикации. Это не позволит в дальнейшем провести пациенту системное лечение, а худший общий соматический статус и спаечный процесс после первичной операции затруднят повторное оперативное вмешательство, если оно вообще будет осуществлено. По данным литературы, подобные расширенные и комбинированные вмешательства имеют право на существование в условиях экстренной хирургии [Maleki et al., 2022].

Заключение

По данным отчета онкологической службы РФ за 2019 год (цифры за 2020 год не отражают истинную картину вследствие пандемии), в Новосибирской области выявлено более 1 500 больных опухолями ободочной и прямой кишки. Ожидается прогрессивный рост этого показателя. До половины из этих пациентов попадут с осложнениями в обычные хирургические стационары, где отсутствуют врачи-онкологи [Bruno Yuki Yoshida et al., 2022]. От объема и качества первой операции, выполненной пациенту, во многом зависит его дальнейшая судьба. При выполнении экстренной операции хирургом, имеющим специальную подготовку по колоректальной хирургии, качество выполнения хирургического этапа значимо не отличается от плановой ситуации [Guidolin et al., 2021]. Общая и канцерспецифичная выживаемость у больных после развития несостоятельности анастомоза достоверно ниже [Cienfuegos et al., 2018]. Способы формирования межкишечных анастомозов в связи с этим имеют большое значение.

Список литературы

- Алексеев М.В., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. 2015. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) Колопроктология. 4 (54): 46–56.
- Есимов Д.Б., Касым К.Т., Нурмахан А.Н., Турсын А.К., Хамидолла А.К., Кумар А.Б. Профилактика несостоятельности кишечных анастомозов. 2020. Вестник Казахского национального медицинского университета. 1: 327–329.
- Кондратюк А.И., Коврыга А.И. 2018. Дифференцированная тактика лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией, с учетом риска несостоятельности межкишечных анастомозов. Наука и Здравоохранение. 20 (3): 45–59.
- Крочек И.В., Сергийко С.В., Ибатуллин Р.Д. 2015. Тактика хирурга при острой obturatorной кишечной непроходимости опухолевого генеза. Непрерывное медицинское образование и наука. 10 (S3): 95–96.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. / Под редакцией МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
- Спирев В.В., Кочева В.В., Гибер Ю.Б. 2010. Способы формирования первичных тонкокишечных анастомозов при осложненном раке правой половины ободочной кишки. Медицинская наука и образование Урала. 11. 2–2 (62): 94–96.
- Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Бакиров Э.Р., Ямалова Г.Р. 2020. Несостоятельность швов толстокишечных анастомозов. Медицинский вестник Башкортостана. 15. 1 (85): 75–79.
- Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е. 2017. Анализ осложнений после абдоминальных операций на толстой кишке. Современные проблемы науки и образования. 2: 78.
- Щаева С.Н. 2015. Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики. Онкологическая колопроктология. 5 (4): 38–41. doi: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-38-41
- Bakker I.S., Grossmann I., Henneman D., Havenga K., Wiggers T. 2014. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. Br. J. Surg. 101 (4): 424–32. doi: 10.1002/bjs.9395
- Biondo S., Gálvez A., Ramírez E., Frago R., Kreisler E. 2019. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. E. Tech. Coloproctol. 23 (12): 1141–1161. doi: 10.1007/s10151-019-02110-x
- Cienfuegos J.A., Baixauli J., Beorlegui C., Ortega P.M., Granero L., Zozaya G., Hernández Lizoáin J.L. 2018. The impact of major postoperative complications on long-term outcomes following curative resection of colon cancer. Int. J. Surg. 52: 303–308. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.03.001
- Espin E., Vallribera F., Kreisler E., Biondo S. 2020. Clinical impact of leakage in patients with handsewn vs stapled anastomosis after right hemicolectomy: a retrospective study. Colorectal. Dis. 22 (10): 1286–1292. doi: 10.1111/codi.15098
- Golda T., Lazzara C., Zerpa C., Sobrino L., Fico V., Kreisler E., Biondo S. 2020. Risk factors for ileocolic anastomosis dehiscence; a cohort study. Am. J. Surg. 220 (1): 170–177 / doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.11.020
- Gustafsson P., Jestin P., Gunnarsson U., Lindfors U. 2015. Higher frequency of anastomotic leakage with stapled compared to hand sewn ileocolic anastomosis in a large population-based study. World J. Surg. 39 (7): 1834–9. doi: 10.1007/s00268-015-2996-6
- Hoshino N., Fukui Y., Hida K., Sakai Y. 2019. Short-term outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in the elderly versus non-elderly: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Colorectal. Dis. 34 (3): 377–386. doi: 10.1007/s00384-019-03234-0
- Italian ColoRectal Anastomotic Leakage (iCral) study group, Borghi F., Migliore M., Cianflocca D., Ruffo G., Patriti A., Delrio P., Scatizzi M., Mancini S., Garulli G., Lucchi A., Carrara A., Pirozzi F., Scabini S., Liverani A., Baiocchi G., Campagnacci R., Muratore A., Longo G., Caricato M., Macarone Palmieri R., Vettoretto N., Ciano P., Benedetti M., Bertocchi E., Ceccaroni M., Pace U., Pandolfini L., Sagnotta A., Pirrera B., Alagna V., Martorelli G., Tirone G., Motter M., Sciuto A., Martino A., Scarinci A., Molfino S., Maurizi A., Marsanic P., Tomassini F., Santoni S., Capolupo G.T., Amodio P., Arici E., Cicconi S., Marziali I., Guercioni G., Catar. 2020. Management and 1-year outcomes of anastomotic leakage after elective colorectal surgery. Int. J. Colorectal. Dis. 29. doi: 10.1007/s00384-020-03777-7



- Kjaer M., Kristjánsdóttir H., Andersen L., Heegaard A.M., Ågren M.S., Jorgensen L.N. 2018. The effect of gender on early colonic anastomotic wound healing. *Int. J. Colorectal. Dis.* 33 (9): 1269–1276. doi: 10.1007/s00384-018-3089-4
- Lawler J., Choynowski M., Bailey K., Bucholz M., Johnston A., Sugrue M. 2020. Meta-analysis of the impact of postoperative infective complications on oncological outcomes in colorectal cancer surgery. *BJS Open.* 4 (5): 737–747. doi: 10.1002/bjs5.50302
- Liu Q., Li X., Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2018. Evolution and prospect of colorectal anastomosis. 25; 21 (4): 470–475. PMID: 29682719.
- Nordholm-Carstensen A, Schnack Rasmussen M, Krarup P.M. 2019. Increased Leak Rates Following Stapled Versus Handsewn Ileocolic Anastomosis in Patients with Right-Sided Colon Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Dis Colon Rectum.* 62 (5): 542–548. doi: 10.1097/DCR.0000000000001289
- Rajan R., Arachchi A., Metlapalli M., Lo J., Ratinam R., Nguyen T.C., Teoh W.M.K., Lim J.T., Chouhan H. 2022. Ileocolic anastomosis after right hemicolectomy: stapled end-to-side, stapled side-to-side, or handsewn? *Int. J. Colorectal. Dis.* 37 (3): 673–681. doi:10.1007/s00384-022-04102-0.
- Saur N.M., Paulson E.C. 2019. Operative Management of Anastomotic Leaks after Colorectal Surgery. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 32 (3): 190–195/ doi: 10.1055/s-0038-1677025
- Spence R.T., Hirpara D.H., Doshi S., Quereshy F.A., Chadi S.A. 2020. Will My Patient Survive an Anastomotic Leak? Predicting Failure to Rescue Using the Modified Frailty Index. *Ann. Surg. Oncol.* 23. doi: 10.1245/s10434-020-09221-y
- Wiseman J.T., Kimbrough C., Beal E.W., Zaidi M.Y., Staley C.A., Grotz T., Leiting J., Fournier K., Lee A.J., Dineen S., Powers B., Veerapong J., Baumgartner J.M., Clarke C., Patel S.H., Dhar V., Hendrix R.J., Lambert L., Abbott D.E., Pokrzywa C., Raoof M., Lee B., Fackche N., Greer J., Pawlik T.M., Abdel-Misih S., Cloyd J. 2020. Predictors of Anastomotic Failure After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Does Technique Matter? *M. Ann. Surg. Oncol.* 27 (3): 783–792. doi: 10.1245/s10434-019-07964-x
- Maleki A., Layegh P., Seddighian S.H., Khosravi M., Ariamanesh M., Dehghani M. 2022. A perforated sigmoid colon cancer initially diagnosed as a tubo-ovarian abscess: A teaching case. *Clin. Case. Rep.* Jun 26; 10 (6): e5982. doi: 10.1002/ccr3.5982
- Bruno Yuki Yoshida, Raphael L. C. Araujo, José Francisco M. Farah and Alberto Goldenberg. 2022. Is it possible to adopt the same oncological approach in urgent surgery for colon cancer? *World J. Clin. Oncol.* Nov 24; 13 (11): 896–906. doi: 10.5306/wjco.v13.i11.896
- Guidolin K., Withers R., Shariff F., Ashamalla S., Nadler A. 2021. Quality of Colon Cancer Care in Patients Undergoing Emergency Surgery. *Curr. Oncol.* Jun 3; 28 (3): 2079–2086. doi: 10.3390/currenocol28030192

References

- Alekseev M.V., Shelygin Ju.A., Rybakov E.G. 2015. Metody profilaktiki nesostojatel'nosti kolorektal'nogo anastomoza [Methods for the prevention of colorectal anastomosis failure] (obzor literatury). *Koloproktologija.* 4 (54): 46–56.
- Esimov D.B., Kasym K.T., Nurmahan A.N., Tursyn A.K., Hamidolla A.K., Kumar A.B. Profilaktika nesostojatel'nosti kishhechnyh anastomozov [Prevention of insolvency of intestinal anastomoses]. 2020. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 1: 327–329.
- Kondratjuk A.I., Kovryga A.I. 2018. Differencirovannaja taktika lechenija raka obodochnoj kishki, oslozhnennogo perforaciej, s uchetom riska nesostojatel'nosti mezhekshhechnyh anastomozov [Differentiated tactics for the treatment of colon cancer complicated by perforation, taking into account the risk of failure of interintestinal anastomoses]. *Nauka i Zdravoohranenie.* 20 (3): 45–59.
- Krochek I.V., Sergijko S.V., Ibatullin R.D. 2015. Taktika hirurga pri ostroj obturacii kishki [Tactics of the surgeon in acute obstructive intestinal obstruction of tumor genesis]. *Nepreryvnoe medicinskoe obrazovanie i nauka.* 10 (S3): 95–96.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2019]. *MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2020.* 239 s.
- Spirev V.V., Kocheva V.V., Giber Ju.B. 2010. Sposoby formirovaniya pervichnyh tonkotsistolicheskikh anastomozov pri oslozhnennom rake pravoj poloviny obodochnoj kishki

- [Methods for the formation of primary small-colon anastomoses in complicated cancer of the right half of the colon]. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 11. 2–2 (62): 94–96.
- Hasanov A.G., Sufijarov I.F., Bakirov Je.R., Jamalova G.R. 2020. Nesostojatel'nost' shvov tolstokishechnyh anastomozov [Failure of the sutures of the colonic anastomoses]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 15. 1 (85): 75–79.
- Cherdancev D.V., Pozdnjakov A.A., Shpak V.V., Rjabkov Ju.V., Popov A.E. 2017. Analiz oslozhnenij posle abdominal'nyh operacij na tolstoj kishke [Analysis of complications after abdominal operations on the colon]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2: 78.
- Shhaeva S.N. 2015. Kolorektal'nyj rak, oslozhnennyj perforaciej. Osobennosti hirurgicheskoy taktiki [Colorectal cancer complicated by perforation. Features of surgical tactics]. *Onkologicheskaja koloproktologija*. 5 (4): 38–41. doi: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-38-41
- Bakker I.S., Grossmann I., Henneman D., Havenga K., Wiggers T. 2014. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br. J. Surg.* 101 (4): 424–32. doi: 10.1002/bjs.9395
- Biondo S., Gálvez A., Ramírez E., Frago R., Kreisler E. 2019. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *E. Tech. Coloproctol.* 23 (12): 1141–1161. doi: 10.1007/s10151-019-02110-x
- Cienfuegos J.A., Baixauli J., Beorlegui C., Ortega P.M., Granero L., Zozaya G., Hernández Lizoáin J.L. 2018. The impact of major postoperative complications on long-term outcomes following curative resection of colon cancer. *Int. J. Surg.* 52: 303–308. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.03.001
- Espin E., Vallribera F., Kreisler E., Biondo S. 2020. Clinical impact of leakage in patients with handsewn vs stapled anastomosis after right hemicolectomy: a retrospective study. *Colorectal. Dis.* 22 (10): 1286–1292. doi: 10.1111/codi.15098
- Golda T., Lazzara C., Zepa C., Sobrino L., Fico V., Kreisler E., Biondo S. 2020. Risk factors for ileocolic anastomosis dehiscence; a cohort study. *Am. J. Surg.* 220 (1): 170–177 / doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.11.020
- Gustafsson P., Jestin P., Gunnarsson U., Lindforss U. 2015. Higher frequency of anastomotic leakage with stapled compared to hand sewn ileocolic anastomosis in a large population-based study. *World J. Surg.* 39 (7): 1834–9. doi: 10.1007/s00268-015-2996-6
- Hoshino N., Fukui Y., Hida K., Sakai Y. 2019. Short-term outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in the elderly versus non-elderly: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Colorectal. Dis.* 34 (3): 377–386. doi: 10.1007/s00384-019-03234-0
- Italian ColoRectal Anastomotic Leakage (iCral) study group, Borghi F., Migliore M., Cianflocca D., Ruffo G., Patriti A., Delrio P., Scatizzi M., Mancini S., Garulli G., Lucchi A., Carrara A., Pirozzi F., Scabini S., Liverani A., Baiocchi G., Campagnacci R., Muratore A., Longo G., Caricato M., Macarone Palmieri R., Vettoretto N., Ciano P., Benedetti M., Bertocchi E., Ceccaroni M., Pace U., Pandolfini L., Sagnotta A., Pirrera B., Alagna V., Martorelli G., Tirone G., Motter M., Sciuto A., Martino A., Scarinci A., Molfini S., Maurizi A., Marsanic P., Tomassini F., Santoni S., Capolupo G.T., Amodio P., Arici E., Cicconi S., Marziali I., Guercioni G., Catar. 2020. Management and 1-year outcomes of anastomotic leakage after elective colorectal surgery. *Int. J. Colorectal. Dis.* 29. doi: 10.1007/s00384-020-03777-7
- Kjaer M., Kristjánssdóttir H., Andersen L., Heegaard A.M., Ågren M.S., Jorgensen L.N. 2018. The effect of gender on early colonic anastomotic wound healing. *Int. J. Colorectal. Dis.* 33 (9): 1269–1276. doi: 10.1007/s00384-018-3089-4
- Lawler J., Choynowski M., Bailey K., Bucholz M., Johnston A., Sugrue M. 2020. Meta-analysis of the impact of postoperative infective complications on oncological outcomes in colorectal cancer surgery. *BJS Open.* 4 (5): 737–747. doi: 10.1002/bjs5.50302
- Liu Q., Li X., Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2018. Evolution and prospect of colorectal anastomosis. 25; 21 (4): 470–475. PMID: 29682719.
- Nordholm-Carstensen A, Schnack Rasmussen M, Krarup P.M. 2019. Increased Leak Rates Following Stapled Versus Handsewn Ileocolic Anastomosis in Patients with Right-Sided Colon Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Dis Colon Rectum.* 62 (5): 542–548. doi: 10.1097/DCR.0000000000001289



- Rajan R., Arachchi A., Metlapalli M., Lo J., Ratinam R., Nguyen T.C., Teoh W.M.K., Lim J.T., Chouhan H. 2022. Ileocolic anastomosis after right hemicolectomy: stapled end-to-side, stapled side-to-side, or handsewn? *Int. J. Colorectal. Dis.* 37 (3): 673–681. doi:10.1007/s00384-022-04102-0.
- Saur N.M., Paulson E.C. 2019. Operative Management of Anastomotic Leaks after Colorectal Surgery. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 32 (3): 190–195/ doi: 10.1055/s-0038-1677025
- Spence R.T., Hirpara D.H., Doshi S., Quereshey F.A., Chadi S.A. 2020. Will My Patient Survive an Anastomotic Leak? Predicting Failure to Rescue Using the Modified Frailty Index. *Ann. Surg. Oncol.* 23. doi: 10.1245/s10434-020-09221-y
- Wiseman J.T., Kimbrough C., Beal E.W., Zaidi M.Y., Staley C.A., Grotz T., Leiting J., Fournier K., Lee A.J., Dineen S., Powers B., Veerapong J., Baumgartner J.M., Clarke C., Patel S.H., Dhar V., Hendrix R.J., Lambert L., Abbott D.E., Pokrzywa C., Raoof M., Lee B., Fackche N., Greer J., Pawlik T.M., Abdel-Misih S., Cloyd J. 2020. Predictors of Anastomotic Failure After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Does Technique Matter? *M. Ann. Surg. Oncol.* 27 (3): 783–792. doi: 10.1245/s10434-019-07964-x
- Maleki A., Layegh P., Seddighian S.H., Khosravi M., Ariamanesh M., Dehghani M. 2022. A perforated sigmoid colon cancer initially diagnosed as a tubo-ovarian abscess: A teaching case. *Clin. Case. Rep.* Jun 26; 10 (6): e5982. doi: 10.1002/ccr3.5982
- Bruno Yuki Yoshida, Raphael L. C. Araujo, José Francisco M. Farah and Alberto Goldenberg. 2022. Is it possible to adopt the same oncological approach in urgent surgery for colon cancer? *World J. Clin. Oncol.* Nov 24; 13 (11): 896–906. doi: 10.5306/wjco.v13.i11.896
- Guidolin K., Withers R., Shariff F., Ashamalla S., Nadler A. 2021. Quality of Colon Cancer Care in Patients Undergoing Emergency Surgery. *Curr. Oncol.* Jun 3; 28 (3): 2079–2086. doi: 10.3390/currenol28030192

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 09.04.2023

Поступила после рецензирования 04.07.2023

Принята к публикации 26.07.2023

Received 09.04.2023

Revised 04.07.2023

Accepted 26.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вайнер Юрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Новосибирск, Россия

 [ORCID: 0000-0002-8742-0424](https://orcid.org/0000-0002-8742-0424)

Атаманов Константин Викторович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Новосибирск, Россия

 [ORCID: 0000-0002-4315-7484](https://orcid.org/0000-0002-4315-7484)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yury S. Vainer, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Konstantin V. Atamanov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia