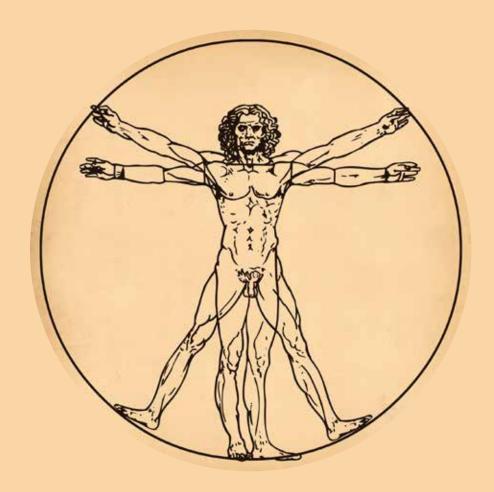


НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

SCIENTIFIC JOURNAL

# CHALLENGES IN MODERN MEDICINE



2022. T. 45, № 3

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ 2022. Том 45, № 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. Камышникова, 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. Бузиашвили*, 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, членкорреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, научный руководитель Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, Россия) 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 медикостоматологического 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, членкорреспондент 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)

#### 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. 8,6. Дата выхода 30.09.2022. Оригинал-макет подготовлен отделом объединенной редакции научных журналов НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

#### СОДЕРЖАНИЕ

#### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

237 Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Obolonkova N.I., Sviridova M.S., Golivets T.P., Khamnagadayev I.I. Mechanisms of Development of Heart Failure in Chronic Kidney Disease

#### КАРДИОЛОГИЯ

- **253 Михайлова Л.В., Шелег Д.О., Полякова А.П., Воскобойникова А.Ю., Федосеенко Д.Е.** Тест 6-минутной ходьбы в оценке сердечно-сосудистого риска у лиц старше 55 лет с абдоминальным ожирением: результаты одномоментного амбулаторного исследования
- **263** Панина Ю.Н., Вишневский В.И., Громнацкий Н.И. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Кто нуждается в усилении антитромботической терапии?

#### СТОМАТОЛОГИЯ

- 273 Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Трунин Д.А., Постников М.А., Миронюк О.А. Проявление агранулоцитоза в полости рта (случай из клинической практики)
- 281 Шауки Ал-Тайиб Абашар Ал-Бахари Эстетические осложнения в имплантационной стоматологии
- **291** Кадыров М.Х., Ворисов А.А., Кадыров М.М., Сальников А.Н., Кадырова С.М. Ортопедическая реабилитация больных со сложносоставными дефектами средней зоны лица

#### ХИРУРГИЯ

302 Аль-Канани Э.С., Шевченко Е.Г., Гостищев В.К., Ярош А.Л., Карпачев А.А., Солошенко А.В., Олейник Н.В., Бондаренко Н.И.

Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей

## CHALLENGES IN MODERN MEDICINE 2022. Volume 45, № 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)

S.V. Villevalde, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of

#### Responsible secretary

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

#### **Technical Secretary**

I.I. Dmitrienko

(BSU, Belgorod, Russia)

#### **Members of editorial board:**

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. Chemousov, 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 77-77960 from 30.01.2020.
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 8,6. Date of publishing: 30.09.2022. Dummy layout is replicated at Publishing House «BelSU» Belgorod National Research University. Address: 85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia

#### **CONTENTS**

#### **INTERNAL DISEASES**

237 Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Obolonkova N.I., Sviridova M.S., Golivets T.P., Khamnagadayev I.I. Mechanisms of Development of Heart Failure in Chronic Kidney Disease

#### **CARDIOLOGY**

- 253 Mikhailova L.V., Sheleg D.O., Polyakova A.P., Voskoboynikova A.Y., Fedoseenko D.E.
  6-minute Walk Test in Cardiovascular Risk Assessment in Over 55-year-olds with Abdominal Obesity: Results of a One-Stage Outpatient Study
- **263** Panina J.N., Vishnevskij V.I., Gromnatskij N.I. Chronic Coronary Heart Disease. Who Needs Enhanced Antithrombotic Therapy?

#### **STOMATOLOGY**

- 273 Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Trunin D.A., Postnikov M.A., Mironuk O.A. Manifestation of Agranulocytosis in the Oral Cavity (Clinical Case)
- 281 Shauki Al-Tayyib Abashar Al-Bahari Aesthetic Complications in Implant Dentistry
- 291 Kadyrov M. Ch., Vorisov A.A., Kadyrov M.M., Salnykov A.N., Kadyrova S.M.
  Orthopedic Rehabilitation of Patients with Complex Defects of the Middle Zone of the Face

#### **SURGERY**

302 Al-Kanani E.S., Shevchenko E.G., Gostishev V.K., Yarosh A.L., Karpachev A.A., Soloshenko A.V., Olejnik N.V., Bondarenko N.I.

Evaluation of the Effectiveness of Silver-Modified Monthmorillonitis in Treatment of Patients with Skin and Soft Tissue Infection



### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 616.6-002.3-092-052 DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-237-252 Оригинальное исследование

# Mechanisms of Development of Heart Failure in Chronic Kidney Disease

Olga A. Efremova<sup>®</sup>, Lyudmila A. Kamyshnikova<sup>®</sup>, Natalya I. Obolonkova<sup>®</sup>, Maria S. Sviridova<sup>®</sup>, Tatiana P. Golivets<sup>®</sup>, Igor I. Khamnagadayev<sup>®</sup>

Belgorod National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Annotation. Heart failure is widespread and associated with a high mortality rate in chronic kidney disease. However, the pathophysiology of cardiac dysfunction in chronic kidney disease, especially in latent renal disease, is poorly understood. Disability and high mortality in patients with cardiorenal syndrome dictate the need to study the mechanisms of development of heart failure in chronic kidney disease. This literature search review used PubMed and Google Scholar to identify the mechanisms of heart failure in chronic kidney disease. The study of scientific data over the past 5 years has shown that cardiorenal syndrome, which has a complex and multifactorial pathophysiology, is a clinical problem. Diagnostic, prognostic, and therapeutic measures for cardiorenal syndrome are limited. Modern pharmacological methods of treatment are effective, but insufficient to satisfactorily influence or mitigate the progression of cardiorenal syndrome, therefore, the discovery of new drugs and new therapeutic strategies for cardiorenal syndrome is a high priority task. Treatment of patients with cardiorenal syndrome should be comprehensive and continuous, aimed at eliminating physical and psychosocial symptoms.

Keywords: chronic heart failure; cardiorenal syndrome, pathogenesis, comorbid pathology

**For citation:** Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Obolonkova N.I., Sviridova M.S., Golivets T.P., Khamnagadayev I.I. 2022. Mechanisms of Development of Heart Failure in Chronic Kidney Disease. Challenges in Modern Medicine. 45 (3): 237–252. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-237-252

#### Механизмы развития сердечной недостаточности при хронической болезни почек

Ефремова О.А.<sup>©</sup>, Камышникова Л.А.<sup>©</sup>, Оболонкова Н.И.<sup>©</sup>, Свиридова М.С.<sup>©</sup>, Голивец Т.П.<sup>©</sup>, Хамнагадаев И.И<sup>©</sup>.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85 E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Аннотация. Сердечная недостаточность (СН) широко распространена и связана с высокой смертностью при хронических заболеваниях почек (ХБП). Тем не менее патофизиология сердечной дисфункции при ХБП, особенно при латентном течении болезни почек, недостаточно изучена. Инвалидизация и высокая смертность больных с кардиоренальным синдромом (КРС) диктует необходимость изучения механизмов развития сердечной недостаточности при хронической болезни почек. В этом обзоре поиска литературы использовалась база данных



РиbMed и Google Scholar для выявления механизмов развития сердечной недостаточности при хронической болезни почек. Изучение научных данных за последние 5 лет показало, что кардиоренальный синдром, имеющий сложную и многофакторную патофизиологию, представляет собой клиническую проблему. Диагностические, прогностические и терапевтические меры при кардиоренальном синдроме ограничены. Современные фармакологические методы лечения эффективны, но недостаточны для удовлетворительного воздействия или смягчения прогрессирования кардиоренального синдрома, поэтому открытие новых лекарств и новых терапевтических стратегий КРС является высокоприоритетной задачей. Лечение пациентов с кардиоренальным синдромом должно быть комплексным и непрерывным, направленным на устранение физических и психосоциальных симптомов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; кардиоренальный синдром, патогенез, коморбидная патология

Для цитирования: Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Оболонкова Н.И., Свиридова М.С., Голивец Т.П., Хамнагадаев И.И. 2022. Механизмы развития сердечной недостаточности при хронической болезни почек. Актуальные проблемы медицины. 45 (3): 237–252. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-237-252

#### 1. Introduction

The cross-interaction of the heart-kidney-vascular network consists of complex biological processes, in which these organs interact synergistically to maintain basic physiological functions [Raina et al., 2020]. Cardiorenal syndrome (also known as renocardial syndrome) is an umbrella term that includes heart or kidney dysfunction that adversely affects another organ and ultimately leads to failure of both [Chinnappa et al., 2017; Melnyk, 2017; Uduman, 2018]. The harmful effect of one organ on another can be direct or indirect and includes a complex feedback system that includes regulatory hormones, inflammatory molecules, and responses to oxidative stress [Coresh, 2017; Savira et al., 2020]. Although the concept of cardiorenal communication is widespread, the underlying molecular mechanism is not clearly defined. However, accumulating evidence indicates that the nervous system, humoral and cellular immune system are involved [Saito, 2020]. The concept of serious adverse renal cardiovascular events (MARCE) is useful to heal researchers better understand the prevalence of cardiorenal syndrome and its use as an endpoint in current research [Ishigami et al., 2020].

#### 2. Pathophysiology of Cardiorenal syndrome

#### 2.1. Inter-organ changes in the pathophysiology of cardiorenal syndrome

Hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system RAAS, sympathetic nervous system SNS and disruption of the natriuretic peptide system (NPS) initiate phenotypic and other molecular changes in the heart and kidneys vasculature. These changes cause organ dysfunction, which leads to systemic consequences, which, in turn, affect other organs due to bi-directionality [Kamyshnikova et al., 2017; Vakulenko, 2019].

## 2.2. Interaction of neurohormonal pathways and pathways of the sympathetic nervous system

The renin-angiotensin system (RAAS) has long been considered the main regulator of blood pressure, but has recently been recognized as a mechanism for modulating inflammation. During inflammation and oxidative stress in kidney disease, hyperactivation of the classical branch of the renin-angiotensin (Ang) system (RAAS) and the sympathetic nervous system (SNS) occurs [Costanzo, 2020].

Angiotensin II is a major component of the renin-angiotensin system (RAS). The angiotensin-converting enzyme (ACE) produces it from angiotensin I. Remarkably, there is a positive feedback loop in the renin-angiotensin system through which angiotensin II can increase ACE



levels. Angiotensin II also leads to increased secretion of aldosterone, which causes sodium retention and potassium excretion.

Two main angiotensin II receptors that are expressed in many cells. When angiotensin II binds to the first of these receptors, called the angiotensin 1 receptor (AT1), expressed on fibroblast, cardiac myocytes, smooth muscle cells, kidney cells, adrenal cells, macrophages, microglia, hepatocytes, endothelial cells, etc., vasoconstriction occurs and activation of the transcription factor of the nuclear factor NF –Kb (the transcription factor NF-Kb is a universal transcription factor that controls the expression of genes for the immune response, apoptosis and the cell cycle) and the release of pro-inflammatory cytokines [Takahama, Kitakaze, 2017].

When angiotensin II binds type 1-angiotensin receptors AT1 on podocytes, it induces apoptosis. When it activates these receptors (AT1) on endothelial cells, it leads to increased expression of tissue factor (TF), an essential component of the blood coagulation cascade, as well as vascular permeability and extravasation of neutrophils into tissue.

The inclusion of a second angiotensin receptor, AT2, also quite ubiquitously expressed by angiotensin II, leads to vasodilation and suppression of inflammation. In both acute and chronic inflammatory conditions of the kidneys, the level of the AT1 angiotensin-1 receptor increases and the AT2 type-2 receptor decreases.

A second ACE angiotensin-converting enzyme, ACE2, exists as a membrane-bound protease in many cell types, splitting angiotensin II to form a small peptide ang1-7, which binds to the protein of the Mas receptor to induce an anti-inflammatory and anti-apoptotic program also causing vasodilation. Interestingly, a high concentration of aldosterone decreases Mas expression, also disrupting this link in the renin-angiotensin system of the RAS.

Initially, increased activity of the second angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 supposedly helps reduce inflammation, prevent immune damage, and promote renal tissue repair.

However, in a chronic inflammatory process, the compensatory capabilities of the reninangiotensin-aldosterone system of the RAAS are disrupted and all those systemic negative manifestations that we observe in the form of arterial hypertension, the development of CHF, etc., develop [Takahama, Kitakaze, 2017].

Decreased cardiac output leads to renal hypoperfusion. This, in turn, causes sodium retention to maintain plasma volume by activating the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Elevated sodium levels cause constriction of the glomerular arterioles, decreasing the glomerular filtration rate (GFR). In turn, to maintain GFR, vasoconstriction of efferent arterioles is required to increase glomerular filtration pressure [Kumar et al., 2019; Rangaswami et al., 2019]. However, vasoconstriction further reduces renal perfusion and, if prolonged, causes kidney damage due to hypoxia.

Aldosterone production also causes maladaptive sodium reabsorption in the distal renal tubules, resulting in volume overload and expansion of extracellular fluid.

By itself, Angiotensin II (Ang II), as a key neurohormone of the renin-angiotensinaldosterone system of the RAAS, causes water and sodium retention by increasing the expression of sodium transporters in the proximal renal tubules. Ang II also promotes the production of aldosterone, which acts on mineralocorticoid receptors in the distal renal tubules and collecting ducts, promoting sodium retention. In addition, both Ang II and aldosterone stimulate cardiac fibrosis by stimulating fibroblast growth and collagen synthesis. In addition, cardiac myocytes undergo hypertrophy to compensate for hemodynamic disturbances and increased levels of neurohormones [Kumar et al., 2019].

Hyperactivity of sympathetic nervous system (SNS) is the main compensatory mechanism for maintaining cardiac output and inotropic support. As chronic kidney disease progresses, the SNS is over-activated in response to renal ischemia, an increase in angiotensinogen 2 Ang II, and a decrease in nitric oxide (NO), resulting in hypertension, left ventricular hypertrophy (LVH), and left ventricular dilatation. At the molecular level, hypertrophy, apoptosis and necrosis of cardiac myocytes associated with inflammation and activation of free radical oxidation (ROS)



are observed as a direct effect of catecholamines. Persistent activation of myocardial  $\beta$  1 – adrenergic receptors leads to impaired transmission of the receptor signal. The increased SNS activity also causes vasoconstriction and decreases renal blood flow, which triggers the release of renin. Moreover, the transport of sodium in the proximal tubules is increased due to the enhancement of the apical Na +/ H + antiporter through the simulation of  $\beta$ -adrenergic receptors.

The antidiuretic hormone (or vasopressin), is released through the activation of baroreceptors or indirectly through the sympathetic nervous system (SNS), is another vital hormone that leads to fluid retention. Antidiuretic hormones activates vasopressin 1A (V 1A) receptors on vascular smooth muscle cells to cause vasoconstriction and activates vasopressin 2 (V 2) receptors in the distal tubules to facilitate diffusion of water from the tubular lumen into the interstitium [Savira et al., 2020].

Increased salt/water retention due to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system RAAS/SNS also leads to increased intra-abdominal pressure and venous congestion [Agrawal et al., 2019]. Venous congestion in the form of increased central venous pressure reduces the pressure gradient in the capillary network, reducing perfusion. In the context of cardiorenal syndrome, this leads to congestion, glomerular dysfunction and impaired natriuresis. Increased intra-abdominal pressure also decreases renal function by decreasing GFR and plasma flow [Kumar et al., 2019].

Together with the renin-angiotensin-aldosterone system RAAS and SNS, the natriuretic peptide system is also recognized as an important neurohormonal system that maintains cardiorenal homeostasis. In particular, the natriuretic peptide system consists of four endogenous hormones: atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), and urodilatin [Han et al., 2020]. Atrial natriuretic peptide ANP and brain natriuretic peptide BNP are mainly produced in the heart with urodilatin synthesized in the kidney, and these natriuretic peptides (NP) activate the transcriptional receptor  $\gamma$ -coactivator- $1\alpha$  (PGC- $1\alpha$ ) or receptor-peroxisome alpha (pGC-A), while type C natriuretic peptide (CNP) is mainly synthesized in the endothelium and kidneys and activates the beta peroxisome receptor (pGC-B) [Seliger, 2020]. Upon activation of the pGC peroxisome receptor, a second messenger, cyclic guanosine monophosphate (cGMP), is produced, which produces widespread beneficial cardiovascular and renal effects, including vasodilation, natriuresis, diuresis, and inhibition of fibrosis, and cardiomyocyte hypertrophy.

The natriuretic peptide system, the renin-angiotensin-aldosterone system RAAS and SNS are highly integrated systems between which there are significant cross-links, and the natriuretic peptide system is counter-regulating for both the renin-angiotensin-aldosterone system RAAS and SNS, which usually work together. Indeed, the natriuretic peptide system has the ability to inhibit RAAS and SNS and vice versa (Fig. 1) [Savira et al., 2020]. Thus, the pathophysiology of cardiorenal syndrome is classically viewed as a result of an imbalance between the RAAS and/SNS and the natriuretic peptide system.

#### 2.3. Inflammation

Along with hemodynamic and neuroendocrine mechanisms, the main links involved in the development of kidney damage are oxidative stress, activation of the inflammation system, and apoptosis.

In inflammatory kidney diseases, tissue damage attracts inflammatory cells, i.e. monocytes, and increases the production of cytokines, especially IL-1, IL-6 and TNF-  $\alpha$ , to the damaged area [Harrison et al., 2020]. Physiologically pro-inflammatory molecules are required to stabilize the site of injury and the formation of scar tissue. However, prolonged activation can lead to pathological fibrosis and endothelial dysfunction, aggravating renal vasoconstriction and leading to glomerulosclerosis and arterial hypertension. Increased expression of tumor necrosis factor (TNF-  $\alpha$ ) and IL-6 in the kidney is associated with the activation of the signaling pathways of the nuclear factor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) transcription factor, the main regulator of cellular inflammation.



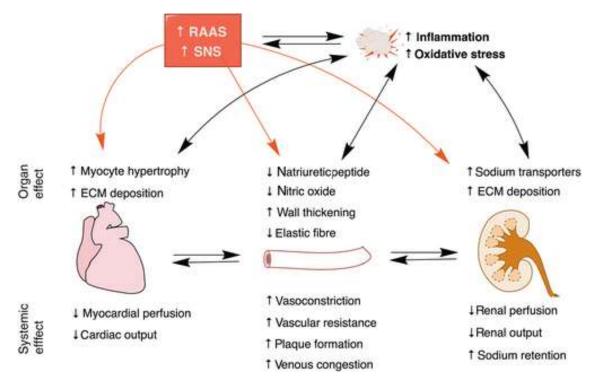


Fig. 1. Interaction of neurohormonal pathways and pathways of the sympathetic nervous system [Savira et al., 2020]

Рис. 1. Взаимодействие нейрогормональных путей и путей симпатической нервной системы [Savira et al., 2020]

#### 2.4. Oxidative stress

The inflammatory process in the kidneys stimulates oxidative stress (OS), that is, excess production of oxidants compared to stabilizing antioxidants (nitric oxide) [Sagoo, Gnudi, 2018].

The kidneys are a very energetic organ. This makes them more vulnerable to damage by the OS. In turn, OS is associated with the progression of kidney disease. In addition, complications of chronic kidney disease (CKD), such as inflammation and cardiovascular disease (CVD), the leading cause of death in CKD patients, are also associated with increased OS levels.

The so-called "oxidative" link between CKD and its complications is achieved through several mechanisms, such as uncoupling of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) caused by uremic toxin and increased activity of nicotine amide adenine dinucleotide phosphate oxidase [NADPH oxidase (NOX)], also loss of antioxidants due to dietary restrictions, use of diuretics, loss of energy with protein and/or decreased intestinal absorption [Virzì et al., 2015; Daenen et al., 2019].

Extensive experimental and clinical data accumulated over the past 3 decades have demonstrated that increased oxidative stress in CKD occupies a key position as a central link in complex and interrelated pathways involved in the pathogenesis of CKD [Duni et al., 2017; Barrows et al., 2019]. Excessive production of reactive oxygen species (ROS) under conditions of activation of several enzyme systems such as nicotine amide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, lipoxygenase, xanthene oxidase, unbound nitric oxide synthase (NOS), and mitochondrial respiratory chain along with impaired mechanisms antioxidant defenses (for example, superoxide dismutase (SOD), catalase, selenium-containing glutathione peroxidase and paraoxonase (PON)) underlie the imbalance between enhanced prooxidant and insufficient antioxidant capacity that occurs in CKD, further leading to oxidation of macromolecules, tissue damage and dysfunction. [Pavlakou et al., 2017; Zhang et al., 2017]. Thus, the excessive production of reactive oxygen species by ROS was directly associated with the initiation and progression of CKD, which subsequently leads to arterial hypertension and diabetes mellitus. In addi-



tion, the triad of oxidative stress, chronic micro-inflammation (which implies a state of persistent subclinical inflammation) and endothelial dysfunction as a hallmark of CKD supports and perpetuates the vicious circle in which chronic kidney damage occurs, leading to systemic complications of CKD, in particular, cardiovascular dysfunction.

Increased oxidative stress in CKD is traditionally associated with loss of renal function and the use of renal replacement therapy (hemodialysis or peritoneal dialysis) in patients with end-stage CKD [Liakopoulos et al., 2019; Roumeliotis et al., 2019; Chrysohoou et al., 2020]. Thus, both increased production of reactive oxygen species (ROS) and decreased clearance of prooxidant substances under conditions of renal dysfunction, together with impaired antioxidant arsenal, are responsible for the pro-oxidant environment that characterizes CKD.

However, it should be noted that oxidative stress is already present even in the early stages of CKD with increased production of nicotine-amide-adenine-dinucleotide-phosphate-oxide-dependent superoxide NADPH-oxidase-dependent superoxide by inflammatory cells in the circulation. Moreover, research models of ischemic reperfusion injury suggest that oxidative stress may also act as a link between acute kidney injury (AKI) and the progression of CKD. Biomarkers that characterize the transition of acute renal injury from acute renal failure to CKD, such as urine thioredoxin, a protein that regulates redox potential, or serpin A3/alpha-1-antichymotripsin and angiotensin in urine, are the subject of extensive ongoing research [Zhang et al., 2017].

Oxidative stress markers such as plasma F2-isoprostanes, 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, malonyl dialdehyde (MAD), advanced oxidation protein products (AOPP) and carbamylated proteins, and asymmetric dimethylarginine (ADMA) show that particles of oxidized lipoproteins accumulates in CKD as renal dysfunction progresses [Schei et al., 2017; Efremova et al., 2020].

Albuminuria is a well-known marker of kidney damage. It occurs in the early stages of many forms of CKD and is the main factor in the progression of the disease due to the induction of both mesangial and tubular toxicity, as well as the activation of internal renal and systemic inflammatory pathways [Ronco et al., 2018; Coresh et al., 2019]. A dysfunctional glomerular filtration barrier with damage to podocytes underlies the development of proteinuria and subsequent glomerulosclerosis. The mechanisms underlying podocyte damage are complex and include hemodynamic and metabolic pathways, as well as interactions between vasoactive molecules, growth factors, and cytokines. Accumulating experimental and clinical evidence suggests that podocytes are highly vulnerable to oxidative damage, and increased oxidative stress appears to be the last and common pathway shared by various aggressors at the cellular level.

A key event in the development and progression of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the activation of transforming growth factor beta – a protein (representative of cytokines) TGF-  $\beta$  in podocytes. Recent evidence suggests that activation of transforming growth factor beta TGF-  $\beta$  is associated with enhanced cross-interaction between podocytes and glomerular endothelium through endothelin signaling. The result of the interaction of endothelin with its receptors is the suppression of mitochondrial function and the induction of oxidative stress in the endothelium of the glomeruli, while oxidative damage to mitochondrial DNA becomes evident before podocyte damage. Moreover, specific endothelin-1 and its receptor antagonists or antioxidants targeting mitochondria appear to reverse mitochondrial oxidative stress, endothelial cell dysfunction, and podocyte depletion in this experimental model of focal segmental FSGS glomerulosclerosis. The mechanisms by which endothelial mitochondrial damage and cellular dysfunction promote podocyte apoptosis and progression of FSGS glomerulosclerosis to overt renal failure remain to be elucidated; however, this may be due to decreased levels of nitric oxide NO, which occurs in diabetic neuropathy [Petra et al., 2019].

In the glomeruli, reactive oxygen species ROS are known to mediate cell proliferation and cause glomerular hypertrophy and scarring, impairing renal function. Reactive oxygen species ROS are also associated with upregulation of chemokines and cytokines through the activation of the nuclear factor  $\kappa B$  NF- $\kappa B$  transcription factor and hence inflammation. Indeed, patients with



type-1 cardiorenal syndrome exhibit higher levels of circulating IL-6 and reactive oxygen species ROS compared to patients with acute heart failure [Lv et al., 2018].

These data support the fact that proteinuric kidneys are highly susceptible to oxidative stress. In addition, severe proteinuria is associated with increased glomerular filtration of plasminogen, which is activated to plasmin by the urokinase-type-plasminogen activator (uPA). Human podocytes express plasminogen receptors and urokinase-type plasminogen uPA. It has been shown that treatment of podocytes with plasminogen increases the regulation of nicotine amide adenine dinucleotide phosphate oxide-dependent superoxide NADPH oxidases NOXX2 and NOX4 isoforms and increases the production of free radicals, especially superoxide anion, by mitochondria [Caio-Silva et al., 2020]. Superoxide anion promotes the synthesis of endothelin-1 and the expression of the β-scavenger receptor CD36, which leads to apoptosis of podocytes.

#### 2.5. Fibrosis

Kidney fibrosis is the last common pathological denominator in chronic kidney damage that occurs regardless of the underlying disorder. The degree of tubulointerstitial fibrosis is the best indicator of renal survival in patients with CKD. Kidney fibrosis is characterized by excessive deposition of extracellular matrix, which destroys and replaces the normal renal parenchyma and, consequently, leading to progressive loss of renal function. The renal scarring process, more understood in recent years, involves a complex interaction of molecular pathways, growth factors, cytokines, and cells [Djudjaj, Boor, 2019].

Kidney myofibroblasts, derived from resident renal fibroblasts and hematopoietic cells migrating to the kidney, are key collagen-producing cells that are involved in fibrosis. Transforming growth factor beta 1 TGF-  $\beta 1$  is a key molecule responsible for myofibroblast differentiation into a profibrotic phenotype characterized by  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) expression and contractile properties. Both isoforms of nicotine amide adenine dinucleotide phosphate oxide-dependent superoxide NADPH oxidase and their byproducts such as superoxide appear to play a dominant role in the phenotypic transition of fibroblasts to myofibroblasts and fibrogenesis [Chu et al., 2017].

Nox4 oxidase has been recognized as an important mediator in uremic toxin-induced epithelial damage in the proximal renal tubules. More specifically, experimental models show that a p-cresyl sulfate, a uremic toxin that accumulates with the progression of CKD, increases the activity of No4-, p22phox-NADPH oxidase and the production of reactive oxygen species ROS in renal tubular cells, which in turn induces the expression of inflammatory cytokines and profibrotic factors, which ultimately lead to a decrease in cell viability [Chu et al., 2017; Li et al., 2017; Gonzalez-Vicente et al., 2019]. Likewise, indoxyl sulfate, another uremic toxin that accumulates as early as stages 3-4 of CKD, is associated not only with the progression of glomerulo-sclerosis and interstitial renal fibrosis, but also with cardiac fibrosis.

Autophagy is a physiological process that involves the degradation and recycling of intracellular components and serves as an auxiliary mechanism for the removal of damaged or old macromolecules or organelles. It is believed that autophagy plays a protective role in both acute and chronic kidney disease. New data suggest that oxidative stress autophagy are interrelated, and that reactive oxygen species ROS together with reactive nitrogen species (RNS) induce autophagy and vice versa [Caio-Silva et al., 2020].

Thus, it is assumed that fibrosis is one of the main factors of cardiorenal syndrome, but treatment aimed at this pathophysiology remains clinically unmet. In general, the regulation and dysregulation of collagen synthesis and degradation (and therefore of the extracellular matrix) are fundamental to alleviate physiological and pathological fibrosis [Junho et al., 2017]. Collagen synthesis is stimulated by pathophysiology and tissue damage, while collagen degradation is caused by matrix metallopeptidases (TIMPs) [Wong et al., 2019]. An imbalance in the activity of the matrix metallopeptidases and their tissue inhibitors leads to pathological fibrosis. These events are also associated with the trans-differentiation of vascular smooth muscle and endothelial cells into a profibrotic phenotype (i.e. myofibroblasts), which is also well characterized in



cardiac and renal fibroblasts. Fibrosis is also mediated by a variety of intracellular and extracellular growth factors and cytokines.

Transforming growth factor beta 1 TGF-  $\beta 1$  is one of the most prominent growth factors involved in the production, proliferation and differentiation of the extracellular matrix, as well as in immune modulation, Angiotensin 2 Ang II has profibrotic effects through the activation of transforming growth factor beta 1 TGF-  $\beta 1$ , and the Ang II-TGF-  $\beta 1$  interaction is associated with chronic hypertension and myocardial fibrosis. Aldosterone is associated with cardiorenal matrix metallopeptidases and tissue inhibitors of metalloproteinase imbalance through activation of nuclear factor  $\kappa B$  NF- $\kappa B$  and transforming growth factor beta 1 TGF-  $\beta 1$ . In addition, uremic toxins, chronic inflammation, and metabolic disorders such as dyslipidemia are also associated with cardiac, renal, and vascular fibrosis by similar mechanisms.

#### 2.6. Dysfunction of the endothelial vascular system

The endothelium is an important component in the regulation and maintenance of normal kidney function. It is well known that the vascular endothelium is particularly vulnerable to oxidative stress, and vascular oxidative stress is thought to play a critical role in the progression of CKD. One of the most important functions of the endothelium is the release of nitric oxide (NO), a relatively unstable diatomic free radical involved in several biological processes, including vasodilation mediated by cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in smooth muscle cells, inflammation and immune responses [Fujii et al., 2019]. Nitric oxide NO is synthesized from arginine by the enzyme nitric oxide synthase (NOS), which is expressed in various isoforms-inducible (iNOS), constitutive (cNOS), neural (nNOS), and endothelial (eNOS) – in endothelial cells and some other cell types. Accordingly, in renal tissue, the constitutive isoform (cNOS) is expressed in vessels, glomeruli, and tubules; isoform inducible iNOS is mainly found in vascular smooth muscle cells (VSMC) and mesangium; whereas the endothelial isoform of eNOS is specifically associated with the vascular endothelium. In endothelial cells, eNOS is present on the cell membrane and on the cytosolic surface of the outer mitochondrial membrane. Nitric oxide NO is considered a key molecule directly involved in the pathogenesis of renal failure mediated by oxidative stress [Liu H.J., Liu B., 2018]. The relationship between nitric oxide NO and reactive oxygen species ROS is bidirectional, with low levels of nitric oxide NO in the endothelium triggering the expression of antioxidant genes and protecting renal endothelial and mesangial cells from apoptosis and fibrosis, while, on the other hand, increased levels of reactive oxygen species ROS decreases endothelial production [Sárközy et al., 2018; Medvedeva, 2021]. Under normal conditions, nitric oxide NO in cells is assumed to inhibit cytochrome C oxidase, a mitochondrial membrane-bound terminal enzyme in the electron transport chain, thereby potentially altering the production of mitochondrial reactive oxygen species by ROS. Subsequently, renal endothelial dysfunction and increased vascular resistance occur with a loss of the ability of nitric oxide NO to induce vasodilation and to balance vasoconstrictors such ass angiotensin II, endothelin-1, and sympathetic nervous system factors. In addition, peroxynitrites cause further tissue damage by interacting with various target molecules, including thiols, lipids, and proteins containing aromatic amino acids.

Thus, oxidative stress and inflammation, as well as their interaction, are considered the main pillars of the pathogenesis and progression of CKD (Fig. 2) [Dhaun et al., 2006]. Oxidative stress promotes inflammation through the formation of proinflammatory oxidized lipids, AOPP and AGE (advanced glycation end products), while activation of the nuclear factor  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ) transcription factor in the prooxidant environment promotes the expression of proinflammatory cytokines as well as the activation of leukocytes and other resident proinflammatory cells. Similarly, pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) bind to their receptors on tubules and other renal cells and trigger signaling pathways that activate nuclear factor  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ) transcription factors. In addition, in conditions of chronic inflammation, activated leukocytes generate reactive oxygen species ROS, chlorine and nitrogen, thus enhancing and maintaining oxidative stress. Indeed, initial renal damage mediated by ROS oxidative stress triggers the subsequent renal and systemic inflammatory response.



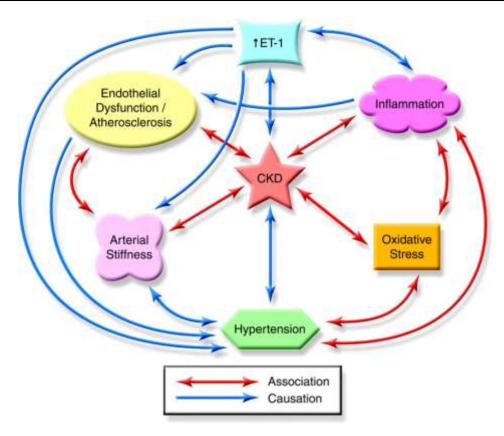


Fig. 2. The role of endothelin-1 in chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease. ET-1 – endothelin-1 [Dhaun et al., 2006]

Рис. 2. Роль эндотелина-1 при хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых заболеваниях. ЭТ-1 – эндотелин-1 [Dhaun et al., 2006]

#### 2.7. Role of uremic toxins

Intestinal dysbiosis is observed both in patients with heart failure and in patients with chronic kidney disease. Intestinal dysbiosis caused by chronic kidney disease is thought to be the result of altered nutrient bioavailability and an increase in luminal pH due to increased ammonia levels. It is unclear whether intestinal dysbiosis is a potential "cause" or a consequence of cardiorenal syndrome. Nevertheless, there is no doubt that the gut-heart-kidney axis exists and is of great importance for the treatment of cardiorenal syndrome, which is now being actively studied. One of the key factors affecting intestinal dysbiosis in cardiorenal syndrome is the accumulation of uremic toxins, by-products of the microbial metabolism of food proteins in the intestine. Impaired renal excretory function leads to the accumulation of these solutes, which affect the heart, kidneys and blood vessels [Nallu et al., 2017].

#### 3. Diagnostic and prognostic measures

Traditional cardiac indicators such as leukocytosis, C-reactive protein, and troponins are nonspecific markers of the myocardium [Fan et al., 2018]. For the kidney, serum creatinine and calculated GFR play a central role in the diagnosis of renal injury. Clinical understanding for interpretation and widespread availability, but lack precision in terms of injury site or disease type supports these markers. Cardiac troponin is an excellent marker of myocardial injury and can predict cardiovascular and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure (ESRF) [Fu et al., 2018].

IL-18, a soluble tumorigenicity inhibitor 2, a kidney damage molecule [Ronco, Di Lullo, 2014]. Cystatin-C, lipocalin associated with neutrophil gelatinase, sodium uretic peptides are new, promising and highly specialized biomarkers that are sensitive to both kidney and heart dis-



ease. Cystatin-C is also predictive of mortality from heart failure and is a good predictor of kidney damage.

More recently, urinary CNP has been identified as a potential biomarker for kidney remodeling and damage in cardiovascular disease [Chen et al., 2019]. MicroRNA (miRNA) is another potentially useful new biomarker in the setting of cardiorenal syndrome with unique profiles specific to heart, kidney and vascular function [Huang et al., 2018; Wang et al., 2018].

Overall, given the complex pathophysiology of cardiorenal syndrome, a multi-marker approach is likely to be required to obtain a better diagnostic/prognostic profile. New biomarkers are limited by their low availability in the clinic and the lack of universal recommendations on cut-off values and proper use.

#### 3.1. Visualization modes

Imaging techniques play an important role in cardiorenal syndrome to assess the structure and function of organs for diagnostic purposes, as well as in research. Ultrasound examination of the kidneys and heart is most often used in practice [Efremova et al., 2019].

MRI is useful for assessing ventricular size, function, and fibrosis, renal blood flow, and renal oxygenation [Chacon-Portillo et al., 2021].

Renal CT, coronary angiography of the heart, PET are rarely used to assess renal function due to contrast-induced renal toxicity [Grande et al., 2017; Hur et al., 2017].

#### 3.2. External and implanted devices

Bioelectric devices are just beginning to enter healthcare practice. Used as an indicator of rehydration in hemodialysis patients. Intra-abdominal pressure measurements can be obtained using a bladder catheter equipped with a transducer. However, such devices are yet to be evaluated in the case of cardiorenal syndrome [Vamos et al., 2018; Rangaswami et al., 2019].

#### 4. Treatment methods

Of course, treatment of the underlying disease is key to cardiorenal syndrome. In case of kidney inflammation, this includes early antibiotics, antispasmodics, detoxification therapy, if necessary, hormones, and vasopressor therapy. Attention should also be paid to anemic conditions in patients with cardiorenal syndrome [McCullough, 2021]. Although in studies, drugs that stimulate erythropoiesis did not improve cardiovascular outcomes in a cohort of patients with chronic kidney disease. However, iron supplementation is encouraged and has been shown to improve symptoms and hospitalization in patients with heart failure [Orvalho, Cowgill, 2017].

Decongestants are needed to regulate volume overload and increased intra-abdominal pressure, and to relieve symptoms. Diuretics remain the primary treatment for volume overload, especially in cardiorenal syndrome of cardiac origin [Rubinstein, Sanford, 2019]. Patients with cardiorenal syndrome may require a much higher dose due to diuretic resistance. High doses of diuretics, of course, leads to increased urine output and a decrease in edema, but can cause temporary impairment of renal function. Inotropes are useful for treating hypotension and low cardiac output [Cowger, Radjef, 2018]. For patients with congestive symptoms without a significant decrease in cardiac output, inotropes are potentially proarrhythmic, have no survival benefit, and should be avoided. Dobutamine and milrinone improve cardiac index in proportion to renal blood flow, although their effect on mortality or clinical outcome is unclear. The combination of low-dose dopamine and a diuretic, as well as levosimendan (a PDE inhibitor), has shown conflicting results in various studies in terms of functional improvement of the kidneys. β-adrenergic receptor blockers may be helpful in improving renal blood flow. Adjunctive use of beta-blockers (metoprolol, bisoprolol, and nebivolol in heart failure and carvedilol in patients with end-stage renal failure) is renoprotective and is associated with reduced hospital admissions and mortality [Rangaswami et al., 2019]. It should be noted that β-blockers are contraindicated in decompensated heart failure due to the potential side effects of hypotension and bradycardia. However, their withdrawal is associated with mortality and therapy should be continued if considered pos-



sible. However, their withdrawal is associated with mortality and treatment should be continued if considered possible.

Inhibition of the renin-angiotensin system is one of the main pharmacological treatments for CRS. Angiotensin II receptor antagonists (AT 2) and angiotensin-converting enzyme (ACE-Is) inhibitors are known to cause temporary and reversible impairment or renal function; therefore patient monitoring is necessary [Rubinstein, Sanford, 2019]. The use of these drugs is recommended with the lowest dose, while avoiding non-steroidal anti-inflammatory drugs. RAAS inhibitors can also be limited to hyperkalemia, which can lead to harmful arrhythmias [Clegg et al., 2017]. Given the therapeutic success of sacubitril-valsartan, which increases the natriuretic peptide, natriuretic peptide analogs such as cenderitide, a drug undergoing preliminary preclinical and clinical development, have now been developed [Jing et al., 2017]. In addition, inhibitors of the sodium glucose cotransporter type 2, increasing the excretion of glucose by the kidneys, have recently been of great clinical interest for the treatment of cardiorenal syndrome.

In addition to inhibiting the RAAS, other forms of treatment are needed that can be used alongside the standard regimen. Savira F., et al. Suggest that pharmacological inhibition of ASK1 kinase may help treat cardiorenal syndrome [Savira et al., 2020].

Mitigation strategies for uremic toxins PBUT can be summarized as follows: inhibition of PBUT production in the intestine; inhibition of targeting pathways activated by PBUT that have entered cells; and improved dialysis techniques to remove PBUT [Savira et al., 2020].

A low protein diet has been shown to limit internal production of uremic solutes, which lowers indoxyl sulfate levels in patients with chronic kidney disease [Black et al., 2018]. However, there are also health problems with prolonged low protein intake. The use of symbiotic therapy (prebiotic and probiotic) showed a positive modification of the stool microbiome and a decrease in the level of circulating indoxyl sulfate; but further evaluation is required in a larger study. AST-120, a carbon adsorbent of indole (a precursor of indoxyl sulfate), has shown tremendous potential as a therapeutic strategy agai8nst protein-bound uremic toxins [Cha et al., 2016]. However, its application requires further research.

Lipid metabolism is an integral part of cardiac function. Oxidized LDL levels are markedly elevated in patients with chronic kidney disease, probably due to increased oxidative stress [Peterson et al., 2020].

The main lipid-lowering treatment is the administration of statins (HMG-CoA reductase inhibitors). HDL agonists such as niacin and fibrates are also promising lipid-lowering therapy strategies. Fibrates are commonly prescribed to modulate triglycerides, but there are far fewer clinical studies involving fibrates than statins. Fibrates are beneficial in reducing the risk of cardiovascular disease in mild to moderate chronic kidney disease, but the effect is unclear in the later stages. Niacin is not excreted by the kidneys and may be safe for chronic kidney disease, but is poorly tolerated. PCSK9 (monoclonal antibody) inhibitors have been shown to be more effective than statins in reducing LDL cholesterol and cardiovascular events [Dincer et al., 2019].

An imbalance of sphingolipids can have negative consequences for the heart, kidneys and blood vessels. It has been suggested that RAAS, especially angiotensin II interacts with sphingolipids, although the mechanisms remain unclear. Further research detailing the behavior of the various forms of sphingolipids is needed to understand the benefits of sphingolipid-targeted therapy for diseases including cardiorenal syndrome [Magaye et al., 2019].

Thus, the pathophysiology of CRS is complex and includes interactions between neuro-hormones, inflammatory processes, oxidative stress, and metabolic disturbances. Therapy remains inadequate currently, mainly symptomatic therapy with minimal chances of full recovery.

#### Conclusion

Cardiorenal syndrome, which has a complex and multifactorial pathophysiology, is a clinical problem. Diagnostic, prognostic and therapeutic measures for cardiorenal syndrome are lim-



ited. Current pharmacological treatments are effective but insufficient to satisfactorily treat or mitigate the progression of cardiorenal syndrome, so they are a high priority area for drug discovery and new therapeutic strategies. Treatment of patients with cardiorenal syndrome should be comprehensive and continuous, aimed at eliminating physical and psychosocial symptoms.

#### References

- Agrawal A., Naranjo M., Kanjanahattakij N., Rangaswami J., Gupta Sh. 2019. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. Heart Failure Reviews. 24: 421–437. doi: 10.1007/s10741-018-09768-9.
- Barrows I.R., Ramezani A., Raj D.S. 2019. Inflamation, Immuninty, and Oxidative Stress in Hypertension-Partners in Crime? Advances in Chronic Kidney Disease. 26: 122–130. doi: 10.1053/j.ackd.2019.03.001.
- Black A.P., Anjos J.S., Cardozo L., Carmo F.L., Dolenga C.J., Nakao L.S., de Carvalho Ferreira D., Rosado A., Carraro Eduardo J.C., Mafra D. 2018. Does low-protein diet influence theuremic toxin serum levels from the gut microbiota in nondialysischronic kidney disease patients? Journal of Renal Nutrition. 28: 208–214. doi: 10.1053/j.jrn.2017.11.007.
- Caio-Silva W., da Silva Dias D., Junho C.V.C., Panico K., Neres-Santos R.S., Pelegrino M.T., Pieretti J.C., Seabra A.B., De Angelis K., Carneiro-Ramos M.S. 2020. Characterization of the Oxidative Stress in Renal Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiorenal Syndrome Type 3. Bio Med Research International. 2020: 1605358. doi: 10.1155/2020/1605358.
- Cha R.H., Kang S.W., Park C.W., Cha D.R., Na K.Y., Kim S.G., Yoon S.A., Han S.Y., Chang J.H., Park S.K., Lim C.S., Kim Y.S. 2016. A randomized, controlled trial of oral intestinal sor-bent AST-120 on renal function deterioration in patients with advanced renal dysfunction. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 11: 559–567. doi: 10.2215/CJN.12011214.
- Chacon-Portillo M.A., Acharya T., Janardhanan R. 2021. Imaging in heart failure with preserved ejection fraction: insights into echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Rev. Cardiovascular Medicine. 22 (1): 11–24. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.134.
- Chen Y., Zheng Y., Iyer S.R., Harders G.E., Pan S., Chen H.H., Ichiki T., Burnett J.C. Jr., Sangaralingham S.J. 2019. C53: A novel particulate guanylyl cyclaseB receptor activator that has sustained activity in vivo with anti-fibrotic actions in human cardiac and renal fibroblasts. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 130: 140–150. C53: doi: 10.1016/j.vjmcc.2019.03.024.
- Chinnappa S., White E., Lewis N., Baldo O., Tu Y.K., Glorieux G., Vanholder R., El Nahas M., Mooney A. 2018. Early and asymptomatic cardiac dysfunction in chronic kidney disease, Nephrology Dialysis Transplantation. 33: 450–458. doi: 10.1093/ndt/gfx064.
- Chrysohoou C., Bougatsos G., Magkas N., Skoumas J., Kapota A., Kopelias J., Bliouras N., Tsioufis K., Petras D., Tousoulis D. 2020. Peritoneal dialysis as a therapeutic solution in elderly patients with cardiorenal syndrome and heart failure: A case-series report. The Hellenic Journal of Cardiology. 61 (2): 73–77. doi: 10.1016/j.hjc.2019.04.010.
- Chu S., Mao X., Guo H., Wang L., Li Z., Zhang Y., Wang Y., Wang H., Zhang X., Peng W. 2017. Indoxyl sulfate potentiates endothelial dysfunction via reciprocal role for reactive oxygen species and RhoA/ROCK signaling in 5/6 nephrectomized rats. Free Radical Research. 51: 237–252. doi: 10.1080/10715762.2017.1296575.
- Clegg D.J., Cody M., Palmer B.F. 2017. Challenges in treating cardio-vascular disease: Restricting sodium and managing hyperkalemia. Mayo Clinic Proceedings. 92: 1248–1260. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.006.
- Coresh J., Heerspink H.J.L., Sang Y., Matsushita K., Arnlov J., Astor B.C., Black C., Brunskill N.J., Carrero J.J., Feldman H.I., Fox C.S., Inker L.A., Ishani A., Ito S., Jassal S., Konta T., Polkinghorne K., Romundstad S., Solbu M.D., Stempniewicz N., Stengel B., Tonelli M., Umesawa M., Waikar S.S., Wen C.P., Wetzels J.F.M., Woodward M., Grams M.E., Kovesdy C.P., Levey A.S., Gansevoort R.T. 2019. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of endstage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 7: 115–127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.



- Coresh J., 2017. Update on the Burden of CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 28: 1020–1022. doi: 10.1681/ASN.2016121374.
- Costanzo M.R. 2020. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. Heart Failure Clinics. 16: 81–97. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.010.
- Cowger J.A., Radjef R. 2018. Advanced heart failure therapies and cardiorenal syndrome. Advances in Chronic Kidney Disease. 25: 443–453 doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.012.
- Daenen K., Andries A., Mekahli D., Van Schepdael A., Jouret F., Bammens B. 2019. Oxidative stress in chronic kidney disease. Pediatric nephrology. 34 (6): 975–991. doi: 10.1007/s00467-018-4005-4.
- Dhaun N., Goddard J., Webb D.J. 2006. The Endothelin System and Its Antagonism in Chronic Kidney Disease. JASN. 17 (4): 943–955. doi: 10.1681/ASN.2005121256.
- Dincer N., Dagel T., Afsar B., Covic A., Ortiz A., Kanbay M. 2019. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. International Urology and Nephrology. 51: 265–277. doi: 10.1007/s11255-018-2047-y.
- Djudjaj S., Boor P. 2019. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. Molecular Aspects of Medicine. 65: 16–36. doi: 10.1016/j.mam.2018.06.002.
- Duni A., Liakopoulos V., Rapsomanikis K.P., Dounousi E. 2017. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017: 9036450. doi: 10.1155/2017/9036450.
- Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Veysalov S.E., Sviridova M.S., Obolonkova N.I., Maslennikov A.A., Wuraola M. 2020. Imbalance in the oxidative stress system antioxidant protection in patients with chronic pyelonephritis depending on the course of the disease. International journal of pharmaceutical research. 12: 1086–1091. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP1.161
- Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Weisalov S.E., Sviridova M.S. 2019. Parameters of structural and functional condition of the heart and great vessels in patients with chronic pyelonephritis, depends on the course of the disease. Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series. 42 (4): 375–389 (in Russ., English abstract). doi 10.18413/2075-4728-2019-42-4-375-389
- Fan P.C., Chang C.H., Chen Y.C. 2018. Biomarkers for acute cardio-renal syndrome. Nephrology (Carlton). 23 (14): 68–71. doi: 10.1111/nep.13473. PMID: 30298648.
- Fu S., Zhao S., Ye P., Luo L. 2018. Biomarkers in cardiorenal syn-dromes. Bio Med Research International. 9617363. doi: 10.1155/2018/9617363.
- Fujii H., Kono K., Nishi S. 2019. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease. Journal of Clinical & Experimental Nephrology. 23: 725–732. doi: 10.1007/s10157-019-01718-5.
- Gonzalez-Vicente A., Hong N.J., Garvin J.L. 2019. Effects of reactive oxygen species on renal tubular transport. The American Journal of Physiology: Renal Physiology. 317 (2): F444-F455. doi: 10.1152/ajprenal.00604.2018.
- Grande D., Terlizzese P., Iacoviello M. 2017. Role of imaging in theevaluation of renal dysfunction in heart failure patients. World Journal of Nephrology. 6: 123–131. doi: 10.5527/wjn.v6.i3.123.
- Han X., Zhang S., Chen Z., Adhikari B.K., Zhang Y., Zhang J., Sun J., Wang Y. 2020. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. Clinica Chimica Acta. 510: 298–310. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.040.
- Harrison J.C., Smart S.D.G., Besley E.M.H., Kelly J.R., Read M.I., Yao Y., Sammut I.A. 2020. A Clinically Relevant Functional Model of Type-2 Cardio-Renal Syndrome with Paraventricular Changes consequent to Chronic Ischaemic Heart Failure. Scientific Reports. 10: 1261. doi: 10.1038/s41598-020-58071-x.
- Huang Y.M., Li W.W., Wu J., Han M., Li B.H. The diagnostic value of circulating microRNAs in heart failure. Experimental and Thera-peutic Medicine. 2019; 17: 1985–2003. doi: 10.3892/etm.2019.7177.
- Hur J., Choi B.W. 2017. Cardiac CT imaging for ischemic stroke: Cur-rent and evolving clinical applications. Radiology. 283: 14–28. doi: 10.1148/radiol.2016152043.
- Ishigami J., Cowan L.T., Demmer R.T., Grams M.E., Lutsey P.L., Carrero J.J., Coresh J., Matsushita K. 2020. Incident Hospitalization with Major Cardiovascular Diseases and Subsequent Risk of ESKD: Implications for Cardiorenal Syndrome. JASN. 31 (2): 405–414. doi: 10.1681/ASN.2019060574.
- Jing W., Vaziri N.D., Nunes A., Suematsu Y., Farzaneh T., Khazaeli M., Moradi H. 2017. LCZ696 (Sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal



- function beyond angiotensin receptor blockade in CKD. American Journal of Translational Research. 9: 5473–5484. PMID: 29312499; PMCID: PMC5752897.
- Junho C.V.C., Caio-Silva W., Trentin-Sonoda M., Carneiro-Ramos M.S. 2020. An Overview of the Role of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase in Cardiorenal Syndrome. Frontiers in Physiology. 11: 735. doi: 10.3389/fphys.2020.00735.
- Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Pivovar R.S. 2017. Features of cardiorenal relationship at patients with the chronic disease of kidneys. The current state of the problem. Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy. 5 (254): 13–21 (in Russ., English abstract).
- Kumar U., Wettersten N., Garimella P.S. 2019. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. Cardiology Clinics. 37 (3): 251–265. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
- Li L., Lai E.Y., Luo Z., Solis G., Griendling K.K., Taylor W.R., Jose P.A., Wellstein A., Welch W.J., Wilcox C.S. 2017. Superoxide and hydrogen peroxide counterregulate myogenic contractions in renal afferent arterioles from a mouse model of chronic kidney disease. Kidney International. 92: 625–633. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.009.
- Liakopoulos V., Roumeliotis S., Zarogiannis S., Eleftheriadis T., Mertens P.R. 2019. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. Semin Dial. 32 (1): 58–71. doi: 10.1111/sdi.12745.
- Liu H.J., Liu B. 2018. Inhibition of MicroRNA-23 contributes to the isoflurane-mediated cardioprotection against oxidative stress. Cardiovascular Toxicology. 18: 450–458. doi: 10.1007/s12012-018-9455-1.
- Lu W., Booz G.W., Fan F., Wang Y., Roman R.J. 2018. Oxidative stress and Renal Fibrosis: Recent Insights for the Development of Novel Therapeutic Strategies. Frontiers in Physiology. 16: 105. doi: 10.3389/fphys.2018.00105.
- Magaye R.R., Savira F., Hua Y., Kelly D.J., Reid C., Flynn B., Liew D., Wang B.H. 2019. The role of dihydrosphingolipids in disease. Cellular and Molecular Life Sciences. 76 (6): 1107–1134. doi: 10.1007/s00018-018-2984-8.
- McCullough P.A. 2021. Anemia of cardiorenal syndrome. Kidney International Supplements. 11 (1): 35–45. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.001.
- Medvedeva M.V. 2021. Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (KDR) gene with the risk of coronary heart disease. Research Results in Biomedicine. 7 (1): 32–43 (in Russian). doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3
- Melnyk A.A. Cardiorenal syndrome: diagnosis and treatment. Pochki. 2017. 6: 2–14 (in Russ., English abstract).
- Nallu A., Sharma S., Ramezani A., Muralidharan J., Raj D. 2017. Gutmicrobiome in chronic kidney disease: Challenges and opportunities. Translational Research. 179: 24–37. doi: 10.1016/j.trsl.2016.04.007.
- Orvalho J.S., Cowgill L.D. 2017. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Management. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 47 (5): 1083–1102. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.05.004.
- Pavlakou P., Liakopoulos V., Eleftheriadis T., Mitsis M., Dounousi E. 2017. Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Critical Illness: Pathophysiologic Mechanisms-Biomarkers-Interventions, and Future Perspectives. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017: 6193694. doi: 10.1155/2017/6193694.
- Peterson S.J., Choudhary A., Kalsi A.K., Zhao Sh., Alex R., Abraham N.G. 2020. OX-HDL: A Starring Role in Cardiorenal Syndrome and the Effects of Heme Oxygenase-1 Intervention. Diagnostics. 10 (11): 976. doi: 10.3390/diagnostics10110976.
- Petra E., Zoidakis J., Vlahou A. 2019. Protein biomarkers for cardiorenal syndrome. Expert Rev Proteomics. 16 (4): 325–336. doi: 10.1080/14789450.2019.1592682.
- Raina R., Nair N., Chakraborty R., Nemer L., Dasgupta R., Varian K. 2020. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. Cardiology Research. 11 (2): 76–88. doi: 10.14740/cr955.
- Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., Chang T.I., Costa S., Lentine K.L., Lerma E.V., Mezue K., Molitch M., Mullens W., Ronco C., Tang W.H.W., McCullough P.A. 2019. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 139 (16): e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.



- Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. 2018. Cardiorenal Syndrome: An Overview. Adv. Chronic. Kidney Dis. 25 (5): 382–390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004.
- Ronco C., Di Lullo L. 2014. Cardiorenal syndrome. Heart Failure Clinics. 10: 251–280. doi: 10.1016/j.hfc.2013.12.003.
- Roumeliotis S., Eleftheriadis T., Liakopoulos V. 2019. Is oxidative stress an issue in peritoneal dialysis? Semin Dial. 32 (5): 463–466. doi: 10.1111/sdi.12818.
- Rubinstein J., Sanford D. 2019. Treatment of cardiorenal syndrome. Cardiology Clinics. 37: 267–273. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.002.
- Sagoo M.K., Gnudi L. 2018. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? Free Radical Biology and Medicine. 20: 50–63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.
- Saito Yo. 2020. The role of the PIGF/Flt-1 signaling pathway in the cardiorenal connection, Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 151: 106–112. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.001.
- Sárközy M., Kovács Z.Z.A., Kovács M.G., Gáspár R., Szűcs G., Dux L. 2018. Mechanisms and Modulation of Oxidative/Nitrative Stress in Type 4 Cardio-Renal Syndrome and Renal Sarcopenia. Frontiers in Physiology. 9: 1648. doi: 10.3389/fphys.2018.01648.
- Savira F., Kompa A.R., Edgley A.J., Jucker B.M., Willette R.N., Kelly D.J., Wang B.H. 2020 RE: ASK1, a new target in treating cardiorenal syndrome (CRS). International Journal of Cardiology. 316: 207. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.050.
- Savira F., Magaye R., Liew D., Reid C., Kelly D.J., Kompa A.R., Sangaralingham S.J., Burnett J.C. Jr., Kaye D., Wang B.H. 2020. Cardiorenal syndrome: multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. British Journal of Pharmacology. 177 (13): 2906–2922. doi: 10.1111/bph.15065.
- Schei J., Fuskevåg O.M., Stefansson V.T.N., Solbu M.D., Jenssen T.G., Eriksen B.O., Melsom T. 2017. Urinary markers of oxidative stress Are Associated with Albuminuria but Not GFR Decline. Kidney International Reports. 3: 573–582. doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.020.
- Seliger S. 2020. The Cardiorenal Syndrome: Mechanistic Insights and Prognostication with Soluble Biomarkers. Current Cardiology Reports. 22: 114. doi: 10.1007/s11886-020-01360-8.
- Takahama H., Kitakaze M. 2017. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 313 (4): H715–H721. doi: 10.1152/ajpheart.00215.2017.
- Uduman J. 2018. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. Advances in Chronic Kidney Disease. 25 (5): 391–399. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.009.
- Vakulenko L.I. 2019. 24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease stages I–III. Počki. 8 (3): 139–145. doi: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176451
- Vamos M., Nyolczas N., Bari Z., Bogyi P., Muk B., Szabo B., Ancsin B., Kiss R.G., Duray G.Z. 2018. Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. Cardiol. J. 25 (2): 236–244. doi: 10.5603/CJ.a2017.0077.
- Virzì G.M., de Cal M., Day S., Brocca A., Cruz D.N., Castellani C., Cantaluppi V., Bolin C., Fedrigo M., Thiene G., Valente M., Angelini A., Vescovo G., Ronco C. 2015. Pro-apoptotic effects of plasma from patients with cardiorenal syndrome on human tubular cells. American Journal of Nephrology. 41: 474–484. doi: 10.1159/000438459.
- Wang Y., Zhao R., Liu D., Deng W., Xu G., Liu W., Rong J., Long X., Ge J., Shi B. 2018. Exosomes Derived from miR-214-Enriched Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulate Oxidative Damage in Cardiac Stem Cells by Targeting CaMKII. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018: 4971261. doi: 10.1155/2018/4971261.
- Wong M.H., Samal A.B., Lee M., Vlach J., Novikov N., Niedziela-Majka A., Feng J.Y., Koltun D.O., Brendza K.M., Kwon H.J., Schultz B.E., Sakowicz R., Saad J.S., Papalia G.A. 2019. The KN-93 molecule inhibits Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity by binding to Ca2+/CaM. Journal of Molecular Biology. 431: 1440–1459. doi: 10.1016/j.jmb.2019.02.001.
- Zhang S., Tan X., Chen Y., Zhang X. 2017. Postconditioning protects renal fibrosis by attenuation oxidative stress-induced mitochondrial injury. The Nephrology Dialysis Transplantation. 32: 1628–1636. doi: 10.1093/ndt/gfw469.

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



Поступила в редакцию 16.08.2022 Поступила после рецензирования 29.08.2022 Принята к публикации 29.08.2022 Received 16.08.2022 Revised 29.08.2022 Accepted 29.08.2022

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Olga A. Efremova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia ORCID: 0000-0002-6395-1626

**Lyudmila A. Kamyshnikova,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute of Belgorod National Research University, Belgorod, Russia ORCID: 0000-0002-6129-0625

**Natalya I. Obolonkova,** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute of Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

ORCID: 0000-000<u>3-1595-3501</u>

Maria S. Sviridova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute of Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

ORCID: 0000-0003-3898-1417

**Tatiana P. Golivets,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

ORCID: 0000-0002-5308-8072

**Igor I. Khamnagadayev,** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

ORCID: 0000-0001-8541-0364

**Ефремова Ольга Алексеевна,** доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

**Камышникова Людмила Александровна,** кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Оболонкова Наталья Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Свиридова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Голивец Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

**Хамнагадаев Игорь Иосифович,** доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия



### КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

УДК 616.12-008.1+616-056.52 DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-253-262 Оригинальное исследование

# Тест 6-минутной ходьбы в оценке сердечно-сосудистого риска у лиц старше 55 лет с абдоминальным ожирением: результаты одномоментного амбулаторного исследования

Михайлова Л.В.<sup>®</sup>, Шелег Д.О.<sup>®</sup>, Полякова А.П.<sup>®</sup>, Воскобойникова А.Ю.<sup>®</sup>, Федосеенко Д.Е.<sup>®</sup>

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Россия, 236041, Калининград, ул. А. Невского, 14 E-mail: LVMikhailova@kantiana.ru, DSHeleg1@kantiana.ru

**Аннотация.** Абдоминальное ожирение (АО) связано с большой распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска и способствует увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Целью данного исследования явилась оценка информативности теста 6-минутной ходьбы в определении сердечно-сосудистого риска у лиц старше 55 лет с абдоминальным ожирением.

Объекты и методы исследования: В исследование включено 70 пациентов, среди которых было 17 мужчин (24 %) и 53 женщины (76 %) старше 55 лет. Всем исследуемым проведен сбор жалоб и анамнеза, произведена антропометрия, тест с 6-минутной ходьбой, выполнено биохимическое исследование крови на глюкозу, креатинин, липопротеины и общий холестерин, проведено триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, неинвазивное ангиосканирование на диагностическом комплексе «АнгиоСкан-01».

Результаты: Все исследуемые были разделены на 2 подгруппы: с наличием AO – 52 человека, и без него – 18 человек. Исследуемые пациенты с AO имеют большее количество состояний, связанных с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений. У них статистически значимо чаще встречается курение, гипергликемия, гипертриглицеридемия, общее ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек 3 стадии. Исследование показало, что дистанция в тесте 6-минутной ходьбы снижается у пациентов с AO, причём снижение этой дистанции коррелирует с более низкими показателями эндотелий-зависимой вазодилатации.

Заключение: тест 6-минутной ходьбы является простым функциональным тестом, который можно использовать в амбулаторных условиях в качестве дополнительного критерия оценки сердечно-сосудистого риска. Особенное значение его определение приобретает у лиц с абдоминальным ожирением, которые входят в группу повышенного сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** тест 6-минутной ходьбы, абдоминальное ожирение, эндотелий-зависимая вазодилатация, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые осложнения

Для цитирования: Михайлова Л.В., Шелег Д.О., Полякова А.П., Воскобойникова А.Ю., Федосеенко Д.Е. 2022. Тест 6-минутной ходьбы в оценке сердечно-сосудистого риска абдоминальным у лиц старше 55 лет с ожирением: результаты одномоментного амбулаторного исследования. Актуальные проблемы медицины. 45 (3): 253-262. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-253-262



# 6-minute Walk Test in Cardiovascular Risk Assessment in Over 55-year-olds with Abdominal Obesity: Results of a One-Stage Outpatient Study

Larisa V. Mikhailova<sup>®</sup>, Dmitry O. Sheleg<sup>®</sup>, Alina P. Polyakova<sup>®</sup>, Anna Y. Voskoboynikova<sup>®</sup>, Dina E. Fedoseenko<sup>®</sup>

Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevsky St., Kaliningrad 236041, Russia E-mail: LVMikhailova@kantiana.ru, DSHeleg1@kantiana.ru

**Abstract.** Abdominal obesity (AO) is associated with a high prevalence of cardiovascular risk factors and contributes to increased cardiovascular morbidity and mortality worldwide. The aim of this study was to assess the informative value of the 6-minute walk test in determining cardiovascular risk in persons over 55 years of age with abdominal obesity.

Subjects and methods: The study enrolled 70 patients, including 17 men (24%) and 53 women (76%) over 55 years of age. All subjects under study had collection of complaints and anamnesis, anthropometry, 6-minute walking test, biochemical blood tests for glucose, creatinine, lipoproteins and total cholesterol were performed, triplex scanning of brachiocephalic arteries, echocardiography, noninvasive angioscans on the diagnostic complex «AngioScan-01» were performed.

Results: All subjects were divided into 2 subgroups: with AO - 52 patients, and without it -18 patients. Patients with AO had a greater number of conditions associated with increased risk of death from cardiovascular complications. Smoking, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, general obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic kidney disease stage 3 were statistically significantly more common in them. The study showed that distance in the 6-minute walk test is decreased in patients with AO, and the decrease in this distance correlates with lower indices of endothelium-dependent vasodilation.

Conclusions: the 6-minute walk test is a simple functional test that can be used as an additional criterion of cardiovascular risk assessment in outpatient settings. Its determination is especially important in abdominal obese patients who are at high cardiovascular risk.

**Keywords:** 6-minute walk test, abdominal obesity, endothelium-dependent vasodilation, cardiovascular risk, cardiovascular complications

**For citation:** Mikhailova L.V., Sheleg D.O., Polyakova A.P., Voskoboynikova A.Y., Fedoseenko D.E. 2022. 6-minute Walk Test in Cardiovascular Risk Assessment in Over 55-year-olds with Abdominal Obesity: Results of a One-Stage Outpatient Study. 45 (3): 253–262 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-253-262

#### Введение

В настоящее время в мире зарегистрировано более 2 млрд человек с ожирением. Россия занимает 4 место в мире по числу людей, страдающих избыточным весом. Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 году избыточной массой тела и ожирением будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин. Ожирение связано с большой распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска и способствует увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Значительное влияние на сердечно-сосудистый риск оказывает не количество жировой массы как таковой, а именно характер распределения жира. Абдоминальное ожирение (АО) входит в кластер так называемого метаболического синдрома (МС), который характеризуется набором кардиометаболических факторов риска, включая наряду с АО гипергликемию/СД 2 типа атерогенную дислипидемию и артериальную гипертензию. Компоненты МС вносят значительный вклад в смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Абдоминальное ожирение является основным прогностическим фактором метаболического синдрома,



поэтому несомненно, что оно представляет собой лучший маркер сердечно-сосудистого риска, чем ИМТ [Rhee, 2018].

Необходимость проведения теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) обычно возникает в практической медицине в тех ситуациях, когда нужно оценить степень переносимости физической нагрузки, дальнейший прогноз, а также эффективность лечения и реабилитации у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем [Будневский и др., 2020; Matos Casano et al., 2022]. В российских клинических рекомендациях и учебных руководствах рекомендуется использование полученной дистанции Т6МХ в рутинной клинической практике для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Российское кардиологическое общество, 2020]. Т6МХ изучался на группах населения с различными заболеваниями, включая заболевания легких, ИБС, сердечную недостаточность, заболевания периферических артерий и перед трансплантацией органов [Lipkin et al., 1986; Stringer et al., 2018; Fresiello et al., 2020; Nayak et al., 2020; Lenasi et al., 2022]. Его способность прогнозировать исходы была установлена у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и легочными заболеваниями [Lipkin et al., 1986; Swiston et al., 2010; Stringer et al., 2018; Giannitsi et al., 2019; Fresiello et al., 2020; Lenasi et al., 2022].

Учитывая относительную простоту выполнения Т6МХ, а также хорошую доказательную базу по нему в определении функционального резерва и прогноза пациентов, стоит рассмотреть возможность расширения сферы клинического использования Т6МХ не только на этапе реабилитации или диспансерного наблюдения у пациентов с установленным диагнозом, но и на этапе первичной клинической диагностики в амбулаторном звене или при проведении диспансеризации. Установление значимой взаимосвязи между результатами Т6МХ с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений могло бы позволить использовать Т6МХ для оценки сердечно-сосудистого риска наряду с имеющимися общепризнанными факторами риска. Это будет способствовать более качественному определению необходимости дальнейшей, более углубленной диагностической тактики для каждого конкретного пациента.

**Целью** данного исследования явилась оценка информативности теста 6-минутной ходьбы в определении сердечно-сосудистого риска у лиц старше 55 лет с абдоминальным ожирением.

#### Объекты и методы исследования

Проведено обсервационное одномоментное некогортное исследование методом поперечного среза. Набор добровольцев проводился на базе Клинико-диагностического центра ФГАОУ ВО «БФУ имени И. Канта» с марта по октябрь 2021 года, предварительно было получено одобрение независимого этического комитета ЦКИ ФГАОУ ВО «БФУ имени И. Канта». В исследовании могли принять участие мужчины и женщины старше 55 лет, подписавшие согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Всем исследуемым проведен сбор жалоб и анамнеза, произведена антропометрия, выполнен анализ венозной крови на глюкозу, креатинин, липопротеины и общий холестерин, проведено триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, неинвазивное ангиосканирование на диагностическом комплексе «АнгиоСкан-01». Также все исследуемые были подвергнуты тесту с 6-минутной ходьбой.

При оценке данных анамнеза обращалось внимание на курение, при антропометрии оценивались окружность талии и индекс массы тела. При анализе анамнестических, лабораторных и инструментальных данных выявлялось наличие дислипидемии, а также наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, стабильной стенокардии напряжения, рассчитывался показатель 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE. Проведен расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-ЕРІ. Проведена



оценка наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в брахиоцефальных артериях и измерена толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) в сонных артериях, оценен индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). При ангиосканировании определены показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и жесткости сосудистой стенки (SI).

Тест 6-минутной ходьбы проводился по методике, принятой Американским торакальным обществом [Старо et al., 2002]. Каждому пациенту ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 минут по коридору длиной 30 метров, размеченному через каждые 1,5 метра, после чего пройденное расстояние регистрировалось.

Участниками клинического исследования стали 70 добровольцев. Среди них было 17 мужчин (24 %) и 53 женщины (76 %) старше 55 лет. Количество женщин-участников исследования превышало по численности количество мужчин. Большее число женщин среди участников исследования, вероятно, обусловлено различиями в комплаентности пациентов разного пола к участию в медицинских взаимодействиях, что демонстрируется в различных исследованиях [Сорокина, 2018; Chylińska et al., 2017]. Все включенные в исследование пациенты, имеющие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, получали стабильную терапию и находились в состоянии компенсации.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Ме, 25 %; 75 %), а достоверность различий таких данных оценивали с помощью Mann-Whitney U-test. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий номинальных данных использовался Fisher test. За критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (р) принимали значение 0,05. При р < 0,05 различия считались статистически значимыми. При проведении корреляционного анализа за умеренную силу связи принимались значения коэффициента корреляции от 0,30 до 0,70, при коэффициенте менее 0,30 сила связи оценивалась как слабая.

#### Результаты

Все исследуемые были разделены на 2 подгруппы. Исследуемую группу составили лица с наличием абдоминального ожирения (AO), остальные участники были определены в группу сравнения. Наличие или отсутствие AO определялось по длине окружности талии, за пограничное значение которой был выбран показатель 88 см для женщин и 102 см для мужчин. Необходимо отметить, что подавляющее число исследуемых имели признаки AO, их доля составила 74 % (n = 52). Обе подгруппы статистически значимо не различались по возрасту и полу (табл. 1).

Проведён анализ наличия факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поражения органов-мишеней, наличия сердечно-сосудистых заболеваний, а также расчёт показателя SCORE в обеих подгруппах (табл. 1). В подгруппе исследуемых с АО было больше курящих, а также лиц, имеющих артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Все обследованные с сахарным диабетом 2 типа оказались в подгруппе лиц с АО. Также среди лиц с АО отмечен более неблагоприятный метаболический профиль, проявляющийся более высокими уровнями триглицеридов и глюкозы плазмы крови. Примечательно, что уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в обеих подгруппах был выше нормы и в среднем не различался между подгруппами. Результаты эхокардиографии и ультразвукового исследования сосудов не показали статистически значимых различий между подгруппами: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, а также количество пациентов с наличием атеросклеротических бляшек были сравнимы у лиц с АО и без него. При подсчете риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE в подгруппе исследуемых с АО показатели были закономерно выше.



Таблица 1 Table 1

### Клиническая характеристика пациентов с абдоминальным ожирением и без него Clinical characteristics of patients with and without abdominal obesity

Показатель	Подгруппа с AO, n=52	Подгруппа без AO, n=18
Возраст, лет	67 (62; 72)	65 (59; 70)
Мужчины, n ( %)	12 (23)	5 (28)
Женщины, n ( %)	29 (77)	13 (72)
Окружность талии, см	101 (94; 108)*	82 (76; 87)
Курение, п ( %)	11 (21)*	1 (6)
ОХс, ммоль/л	6,4 (5,5; 7,4)	6,3 (5,3; 7,1)
Хс ЛПНП, ммоль/л	4,3 (3,4; 5,2)	4,3 (3,4; 5,0)
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,1; 2,1)*	1,2 (0,8; 1,4)
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (4,7; 6,0)*	4,7 (4,2; 5,2)
ИМТ, кг/м2	29,7 (27,0; 32,0)*	24,7 (22,3; 27,4)
ИММЛЖ, г/м2	68 (61; 72)	65 (52; 74)
ТИМ, мм	0,87 (0,8; 0,9)	0,84 (0,8; 0,9)
АСБ в сонных артериях, п (%)	33 (63)	9 (50)
СД 2 типа, n ( %)	12 (23)	0 (0)
AΓ, n ( %)	38 (73)*	9 (50)
ИБС, n ( %)	29 (56)*	1 (6)
ХБП С3, n ( %)	16 (31)*	3 (17)
Риск по шкале SCORE, баллы	7,0 (2,6; 10,7)*	3,9 (1,6; 5,0)

Примечание: \* – различия статистически значимы.

Проведено исследование функции эндотелия, а также оценка пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы отдельно для подгрупп с абдоминальным ожирением и без него (табл. 2). При исследовании функции эндотелия методом неинвазивного ангиосканирования в подгруппе лиц с АО ЭЗВД была ниже, при этом показатель жесткости сосудистой стенки сравним в обеих подгруппах. При проведении теста 6-минутной ходьбы отмечены более низкие показатели дистанции в подгруппе лиц с АО, различия статистически значимы.

Таблица 2 Table 2

Результаты неинвазивного ангиосканирования и теста 6-минутной ходьбы у лиц с абдоминальным ожирением и без него

Results of noninvasive angioscans and 6-minute walk test in persons with and without abdominal obesity

Показатель	Подгруппа с AO, n=52	Подгруппа без AO, n=18
ЭЗВД	1,5 (1,1; 1,8)*	1,8 (1,2; 2,1)
SI, M/c	7,7 (7,1; 8,5)	7,7 (7,1; 8,3)
Дистанция в Т6МХ, м	448 (399; 489)*	508 (471; 541)

Примечание: \* – различия статистически значимы.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная положительная связь дистанции в Т6МХ с показателем Э3ВД ( $r=0.37,\ p<0.05$ ) и умеренная отрицательная связь дистанции в Т6МХ с возрастом ( $r=-0.31,\ p<0.05$ ).

На рисунках 1 и 2 представлены результаты корреляционного анализа.



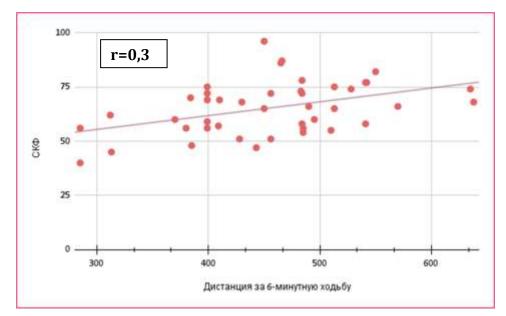


Рис. 1. График корреляции Т6МХ с показателями ЭЗВД

Fig. 1. A graph of the correlation of T6MW with the indicators of endothelium dependent vasodilation

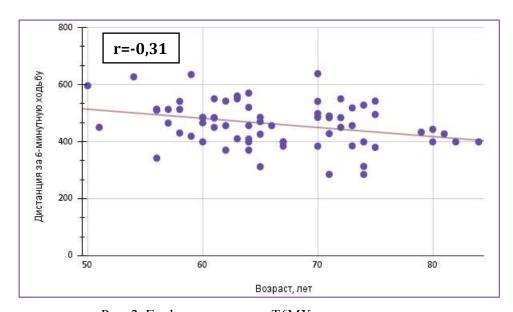


Рис. 2. График корреляции Т6МХ с возрастом

Fig. 2. A graph of the correlation of T6MW with age

#### Обсуждение

Согласно современным представлениям, ключевым связующим фактором между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями признано региональное распределение жира, а не общее ожирение [Piché et al., 2018]. Абдоминальное ожирение является лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем общее ожирение, оцениваемое по индексу массы тела. Висцеральная жировая ткань более тесно связана с неблагоприятным профилем метаболического риска, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом и маркерами воспаления и оксидативного стресса, чем подкожный жир [Pou et al., 2007; Abraham et al., 2015; Neeland et al., 2019].

Было показано, что способность к физическим нагрузкам предсказывает сердечнососудистые события и смертность от всех причин у взрослых [Safdar et al., 2020; Harb et al., 2021]. В то время как тестирование на беговой дорожке с физической нагрузкой является



наиболее часто применяемым методом, пожилые люди сталкиваются с большими ограничениями в своей способности выполнять тест на беговой дорожке [Gill et al., 2000]. Т6МХ может лучше отражать способность к повседневной деятельности и является более практичным для оценки функциональных возможностей у пожилых людей [Peeters et al., 1996].

#### Выводы

Проведенное исследование показало, что пациенты с абдоминальным ожирением имеют большее количество состояний, связанных с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений. У таких пациентов статистически значимо чаще встречается курение, гипергликемия, гипертриглицеридемия, общее ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек 3 стадии. При этом пациенты с абдоминальным ожирением имеют меньшие значения эндотелийзависимой вазодилатации, что свидетельствует о нарушении у них функции эндотелия.

В полученных в настоящем исследовании результатах было показано, что дистанция в Т6МХ снижается у пациентов с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без АО. Снижение этой дистанции коррелирует с более низкими показателями ЭЗВД и позволяет рекомендовать использование данного функционального теста для оценки сердечнососудистого риска, когда определение функции эндотелия недоступно.

Т6МХ можно применять в амбулаторных условиях на первичном приеме до получения результатов лабораторных и ультразвуковых методов исследования сердца и сосудов, особенное значение его определение приобретает у лиц с абдоминальным ожирением, которые входят в группу повышенного сердечно-сосудистого риска.

#### Список литературы

- Будневский А.В., Кравченко А.Я., Токмачев Р.Е., Черник Т.А., Токмачев Е.В., Летникова Ю.Б. 2020. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 19 (6): 109—116. doi:10.15829/1728-8800-2020-2460
- Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» [Electronic resource]. 2020. Российское кардиологическое общество при участии Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, Общества специалистов по сердечной недостаточности. С. 11–12.
- Сорокина А.О. 2018. Комплаенс пациентов с гипертонической болезнью. Устойчивое развитие науки и образования. 5: 102–107.
- Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Fox C.S. 2015. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. Circulation. 132 (17): 1639–1647. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
- Chylińska J., Łazarewicz M., Rzadkiewicz M., Adamus M., Jaworski M., Haugan G., Lillefjel M., Espnes G.A., Włodarczyk D. 2017. The role of gender in the active attitude toward treatment and health among older patients in primary health care-self-assessed health status and sociodemographic factors as moderators. BMC Geriatr. 17 (1): 284.
- Fresiello L., Jacobs S., Timmermans P., Buys R., Hornikx M., Goetschalckx K., Droogne W., Meyns B. 2020. Limiting factors of peak and submaximal exercise capacity in LVAD patients. PLoS One. 9; 15 (7): e0235684. doi: 10.1371/journal.pone.0235684. eCollection 2020.
- Giannitsi S., Bougiakli M., Bechlioulis A., Kotsia A., Michalis L.K., Naka K.K. 2019. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. Ther Adv. Cardiovasc. Dis. 13:1753944719870084.
- Gill T.M., DiPietro L., Krumholz H.M. 2000. Role of exercise stress testing and safety monitoring for older persons starting an exercise program. AMA The Journal of the American Medical Association. 3: 342–349.



- Harb S.C., Wang T.K.M., Cremer P.C., Wu Y., Cho L., Menon V., Jaber W.A. 2021. Associations between cardiorespiratory fitness, sex and long term mortality amongst adults undergoing exercise treadmill testing. Int. J. Cardiol. 1 (342): 103–107.
- Lenasi H., Novak A., Jug B., Dervišević E., Karpljuk D., Videmšek M., Sorić M., Hadžić. 2022. An Alternative Prediction Equation for Evaluation of Six-Minute Walk Distance in Stable Coronary Artery Disease Patients. Front. Physiol. 31 (13): 844–847.
- Lipkin D.P., Scriven A.J., Crake T., Poole-Wilson P.A. 1986. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 8 (292): 6521–6535.
- Matos Casano H.A., Anjum F. 2022. Six Minute Walk Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Jan—. PMID: 35015445
- Nayak P., Guralnik J.M., Polonsky T.S., Kibbe M.R., Tian L., Zhao L., Criqui M.H., Ferrucci L., Li L., Zhang D., McDermott M.M. 2020. Aug Association of six-minute walk distance with subsequent lower extremity events in peripheral artery disease. Vasc Med. 25 (4): 319–327.
- Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zambon A., Barter P., Fruchart J.C., Eckel R.H.; 2019. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. Sep; 7 (9): 715–725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Peeters P., Mets T. 1996. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 4: M147–51.
- Piché M.E., Poirier P., Lemieux I., Després J.P. 2018. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. Prog. Cardiovasc. Dis. 61 (2): 103–113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004.
- Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Vasan R.S., Maurovich-Horvat P., Larson M.G., Keaney J.F. Jr., Meigs J.B., Lipinska I., Kathiresan S., Murabito J.M., O'Donnell C.J., Benjamin E.J., Fox C.S. 2007. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The framingham heart study. Circulation 116 (11): 1234–1241.
- Rhee E.J. 2018. Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health. Diabetes Metab. J. 42 (1): 19–25. doi: 10.4093/dmj.2018.42.1.19.
- Robert O. Crapo, Richard Casaburi, Allan L. Coates, Paul L. Enright, Neil R. Macintyre, Roy T. Mckay, Douglas Johnson, Jack S. Wanger, R. Jorge Zeballos. 2002. Clinical guidelines: American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 166 (1): 111–117.
- Safdar B., Mangi A.A. 2020. Survival of the Fittest: Impact of Cardiorespiratory Fitness on Outcomes in Men and Women with Cardiovascular Disease. Clin. Ther. 42 (3): 385–392. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.014.
- Stringer W., Marciniuk D. 2018. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in Pulmonary Rehabilitation (PR) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. COPD. 15 (6): 621–631. doi: 10.1080/15412555.2018.1550476.
- Swiston J.R., Johnson S.R., Granton J.T. 2010. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. Respir. Med. 104 (11): 1588–1607.

#### References

- Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya., Tokmachev R.E., Chernik T.A., Tokmachev E.V., Letnikova Yu.B. 2020. Diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie vozmozhnosti ispol'zovaniya testa 6-minutnoy khod'by u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Diagnostic, prognostic and therapeutic possibilities of using the test 6-minute walk in patients with chronic heart failure]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 19 (6): 109–116.
- Klinicheskie rekomendatsii «Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'» [Clinical guidelines «Chronic heart failure»] [Electronic resource]. 2020. Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo pri uchastii Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu serdechnoy nedostatochnosti i zabolevaniy miokarda, Obshchestva spetsialistov po serdechnoy nedostatochnosti. S. 11–12.



- Sorokina A.O. 2018. Komplaens patsientov s gipertonicheskoy bolezn'yu [Compliance of patients with essential hypertension]. Ustoychivoe razvitie nauki i obrazovaniya. 5: 102–107.
- Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Fox C.S. 2015. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. Circulation. 132 (17): 1639–1647.
- Chylińska J., Łazarewicz M., Rzadkiewicz M., Adamus M., Jaworski M., Haugan G., Lillefjel M., Espnes G.A., Włodarczyk D. 2017. The role of gender in the active attitude toward treatment and health among older patients in primary health care-self-assessed health status and sociodemographic factors as moderators. BMC Geriatr. 17 (1): 284.
- Fresiello L., Jacobs S., Timmermans P., Buys R., Hornikx M., Goetschalckx K., Droogne W., Meyns B. 2020. Limiting factors of peak and submaximal exercise capacity in LVAD patients. PLoS One. 9; 15 (7): e0235684. doi: 10.1371/journal.pone.0235684. eCollection 2020.
- Giannitsi S., Bougiakli M., Bechlioulis A., Kotsia A., Michalis L.K., Naka K.K. 2019. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. Ther Adv. Cardiovasc. Dis. 13:1753944719870084.
- Gill T.M., DiPietro L., Krumholz H.M. 2000. Role of exercise stress testing and safety monitoring for older persons starting an exercise program. AMA The Journal of the American Medical Association. 3: 342–349.
- Harb S.C., Wang T.K.M., Cremer P.C., Wu Y., Cho L., Menon V., Jaber W.A. 2021. Associations between cardiorespiratory fitness, sex and long term mortality amongst adults undergoing exercise treadmill testing. Int. J. Cardiol. 1 (342): 103–107.
- Lenasi H., Novak A., Jug B., Dervišević E., Karpljuk D., Videmšek M., Sorić M., Hadžić. 2022. An Alternative Prediction Equation for Evaluation of Six-Minute Walk Distance in Stable Coronary Artery Disease Patients. Front. Physiol. 31 (13): 844–847.
- Lipkin D.P., Scriven A.J., Crake T., Poole-Wilson P.A. 1986. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 8 (292): 6521–6535.
- Matos Casano H.A., Anjum F. 2022. Six Minute Walk Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Jan—. PMID: 35015445
- Nayak P., Guralnik J.M., Polonsky T.S., Kibbe M.R., Tian L., Zhao L., Criqui M.H., Ferrucci L., Li L., Zhang D., McDermott M.M. 2020. Aug Association of six-minute walk distance with subsequent lower extremity events in peripheral artery disease. Vasc Med. 25 (4): 319–327.
- Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zambon A., Barter P., Fruchart J.C., Eckel R.H. 2019. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 10 pii: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Peeters P., Mets T. 1996. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 4: M147–51.
- Piché M.E., Poirier P., Lemieux I., Després J.P. 2018. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. Prog. Cardiovasc. Dis. 61 (2): 103–113.
- Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Vasan R.S., Maurovich-Horvat P., Larson M.G., Keaney J.F. Jr., Meigs J.B., Lipinska I., Kathiresan S., Murabito J.M., O'Donnell C.J., Benjamin E.J., Fox C.S. 2007. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The framingham heart study. Circulation 116 (11): 1234–1241.
- Rhee E.J. 2018. Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health. Diabetes Metab. J. 42 (1): 19–25.
- Robert O. Crapo, Richard Casaburi, Allan L. Coates, Paul L. Enright, Neil R. Macintyre, Roy T. Mckay, Douglas Johnson, Jack S. Wanger, R. Jorge Zeballos. 2002. Clinical guidelines: American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 166 (1): 111–117.
- Safdar B., Mangi A.A. 2020. Survival of the Fittest: Impact of Cardiorespiratory Fitness on Outcomes in Men and Women with Cardiovascular Disease. Clin. Ther. 42 (3): 385–392.



Stringer W., Marciniuk D. 2018. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in Pulmonary Rehabilitation (PR) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. COPD. 15 (6): 621–631. doi: 10.1080/15412555.2018.1550476.

Swiston J.R., Johnson S.R., Granton J.T. 2010. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. Respir. Med. 104 (11): 1588–1607.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования. **Financing.** The authors state that there is no funding for the study.

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 20.08.2022 Поступила после рецензирования 29.08.2022 Принята к публикации 29.08.2022

Received 20.08.2022 Revised 29.08.2022 Accepted 29.08.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Михайлова Лариса Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-нефролог, доцент кафедры терапии, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

ORCID: 0000-0001-5070-5955

Шелег Дмитрий Олегович, ассистент кафедры терапии, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

ORCID: 0000-0003-2931-5383

Полякова Алина Павловна, студентка медицинского института, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

ORCID: 0000-0002-9047-751X

Воскобойникова Анна Юрьевна, студентка медицинского института, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

ORCID: 0000-000<u>2-0289-6264</u>

Федосеенко Дина Евгеньевна, студентка медицинского института, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

ORCID: 0000-0002-0385-1471

Larisa V. Mikhailova. Candidate of Medical Sciences, Nephrologist, Associate Professor of the Department of Therapy, I.Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

**Dmitry O. Sheleg**, Assistant of the Department of Therapy, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Alina P. Polyakova, Student of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Anna Y. Voskoboynikova, Student of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Dina E. Fedoseenko, Student of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad,



УДК 616-085 DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-263-272 Обзорная статья

#### Хроническая ишемическая болезнь сердца. Кто нуждается в усилении антитромботической терапии?

Панина Ю.Н. <sup>10</sup>, Вишневский В.И. <sup>10</sup>, Громнацкий Н.И. <sup>2</sup>

1) Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95 2) Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3 E-mail: info@oreluniver.ru; kurskmed@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрено понятие «хроническая ишемическая болезнь сердца», показаны механизмы ее развития, описывается оценка и лечение ишемической болезни сердца, которая значительно изменилась за последнее десятилетие. Исследуется проблема коморбидности, которая является весьма актуальной в контексте ведения пациентов с ИБС. Рассматриваются европейские рекомендации для коморбидных пациентов с ИБС по лечению и профилактике СС-заболеваний у пациентов с СД, разработанные в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета. Рассмотрена необходимость добавления второго антикоагулянта к АСК для пациентов с острым коронарным синдромом без высокого риска кровотечений для длительной вторичной профилактики. В новых рекомендациях описывается необходимость назначения комбинации НОАК и АСК у пациентов с СД и рецидивирующим заболеванием периферических артерий нижних конечностей при условии отсутствия высокого риска кровотечения. Показана роль антитромботической терапии в лечении больных с хронической ИБС. Показано, кому назначается усиленная антитромботическая терапия при ИБС.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, лечение, антитромботическая терапия, коморбидные состояния, ишемический риск

Для цитирования: Панина Ю.Н., Вишневский В.И., Громнацкий Н.И. 2022. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Кто нуждается в усилении антитромботической терапии. Актуальные проблемы медицины. 45 (3): 263–272. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-263-272

### **Chronic Coronary Heart Disease.** Who Needs Enhanced Antithrombotic Therapy?

Julia N. Panina <sup>1</sup>, Valerii I. Vishnevskij <sup>1</sup>, Nikolai I. Gromnatskij <sup>2</sup>

1) Orel State University named after I.S. Turgeney, 95 Komsomolskaya St., Orel 302026, Russia <sup>2)</sup> Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk 305041, Russia

E-mail: info@oreluniver.ru; kurskmed@mail.ru

**Abstract.** The article considers the concept of «chronic coronary heart disease», shows the mechanisms of its development, describes the assessment and treatment of coronary heart disease, which has changed significantly over the past decade. The problem of comorbidity, which is very relevant in the context of the management of patients with coronary heart disease, is investigated. The European recommendations for comorbid patients with coronary heart disease for the treatment and prevention of CV diseases in patients with DM, developed in cooperation with the European Association for the Study of Diabetes Mellitus, are considered. The necessity of adding a second anticoagulant to acetylsalicylic acid for



patients with acute coronary syndrome without a high risk of bleeding for long-term secondary prevention is considered. The new recommendations describe the need to prescribe a combination of new oral anticoagulants and acetylsalicylic acid in patients with DM and recurrent peripheral artery disease of the lower extremities, provided there is no high risk of bleeding. The role of antithrombotic therapy in the treatment of patients with chronic coronary heart disease has been shown. It is shown who is prescribed enhanced antithrombotic therapy for coronary heart disease.

**Keywords:** chronic ischemic heart disease, treatment, antithrombotic therapy, comorbid conditions, ischemic risk

**For citation:** Panina J.N., Vishnevskij V.I., Gromnatskij N.I. 2022. Chronic Coronary Heart Disease. Who Needs Enhanced Antithrombotic Therapy? Challenges in modern medicine. 45 (3): 263–272 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-263-272

#### Введение

Термин «стабильная ишемическая болезнь сердца» (СИБС) часто используется как синоним хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) и охватывает множество состояний, конечным результатом которых является повторяющееся несоответствие между поставкой и потребностью миокарда в кислороде. Это наиболее часто наблюдается, когда длительная атеросклеротическая обструкция в эпикардиальных коронарных артериях приводит к плохому кровотоку и ишемии в дистальном направлении. Однако это не единственный механизм. Различные патофизиологические процессы, такие как вазоспазм коронарной артерии, дисфункция микроциркуляции или врожденные аномалии, могут вызывать такое же несоответствие спроса и предложения и приводить к хронической повторяющейся ишемии [Stankovic, 2009; Anantha-Narayanan et al., 2019; Dababneh, 2022].

Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов (АКК)/Американской кардиологической ассоциации (АКА) 2012 года, стабильная ишемическая болезнь сердца включает взрослых с известной ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых есть стабильные болевые синдромы (например, хроническая стенокардия), или у людей с новой болезнью сердца — начало боли в груди с низким риском (например, нестабильная стенокардия с низким риском). Бессимптомные пациенты, которым был поставлен диагноз с помощью неинвазивных методов или у которых симптомы адекватно контролировались медицинскими средствами или после последующей реваскуляризации, также считаются имеющими стабильную ишемическую болезнь сердца.

Следует различать стабильную ишемическую болезнь сердца и острый коронарный синдром (ОКС), когда более острое проявление с повышением тропонина (т. е. инфаркт миокарда) или боль в груди у пациентов высокого риска без повышения тропонина (т. е. высокий риск) требуется для диагностики. Следует также упомянуть, что у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца может развиться хроническое, медленное ухудшение симптомов стенокардии, что часто лечится медикаментозно, или может развиться ОКС, что потребует срочного вмешательства. Следовательно, возможность отличить стабильную ишемическую болезнь сердца от ОКС в спектре атеросклеротической ИБС имеет первостепенное значение [Kereiakes et al., 2009; Choi et al., 2021; Shafeghat et al., 2021].

#### Анализ современных источников

Наиболее частой причиной хронической ишемии является обструкция коронарной артерии, вторичная по отношению к атеросклеротическому заболеванию. Недавно выявленное заболевание, чаще описываемое у пациентов женского пола, представляет собой



эндотелиальную дисфункцию или нарушение регуляции микроциркуляции, приводящее к сходным симптомам, но без наличия значительного стеноза при ангиографии. Менее распространенная этиология включает коронарный вазоспазм (стенокардия Принцметала) и коронарные аномалии, которые редко могут проявляться схожей картиной.

Наиболее классическим проявлением является стенокардия, при которой пациенты подтверждают дискомфорт в груди, часто левосторонний, который возникает при напряжении или эмоциях и облегчается отдыхом или нитроглицерином. Описание самого дискомфорта в груди может варьироваться от тяжести до давления, сдавливания или стеснения. Также довольно часто бывает иррадиация в левую руку, шею или челюсть. Наличие «боли» в груди само по себе, воспроизводимость при пальпации, вариабельность при дыхании или точная локализация у пациента снижает вероятность ишемии [Аmeri et al., 2021].

Пациенты также могут иметь «эквивалентные стенокардии» симптомы, когда дискомфорт в груди никогда не проявляется, а вместо этого возникает одышка при физической нагрузке или другие атипичные симптомы, которые возникают во время упражнений и ограничивают их функциональные возможности. Типичными факторами риска являются пожилой возраст, женский пол и диабет. Фактически тихая ишемия (или тихий инфаркт миокарда) – не редкое явление в популяции сегодня.

Временно стабильная стенокардия отличается от нестабильной стенокардии по хроническому течению и воспроизводимости при физической нагрузке. Симптомы обычно длятся в течение нескольких минут (а не секунд или часов) после нагрузки, прежде чем исчезнут после отдыха. Если стабильный хронический характер стенокардии меняется, когда она возникает при меньших нагрузках, длится дольше или становится более тяжелой, необходимо срочно провести обследование на предмет нестабильной стенокардии.

Клинически, если соблюдаются все три критерия (боль за грудиной, возникающая при напряжении и эмоциях, облегченная отдыхом или нитроглицерином), это считается типичной стенокардией. Это определение подразумевает высокую вероятность ишемической болезни сердца как причины дискомфорта в груди в правильном клиническом контексте.

Стабильная ишемическая болезнь сердца также может протекать полностью бессимптомно, и на самом деле исследования доказали, что атеросклеротическое заболевание, наиболее частый предшественник ИБС, начинается в детстве и развивается в течение десятилетий, в течение которых пациенты полностью бессимптомны. Симптомы, если таковые имеются, могут развиться только после того, как болезнь достигнет критической степени, когда обструкция коронарной артерии составляет не менее 50 % просвета сосуда. В течение этого периода клиницисты должны будут проявлять инициативу при скрининге пациентов с промежуточным или повышенным риском, чтобы начать терапию раньше [Клесова и др., 2022; Levy et al., 2019].

Проблема коморбидности является весьма актуальной в контексте ведения пациентов с ИБС [Панина и др., 2021]. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), что случается у 28 % больных, нарушение функции почек – в 41 %, ХСН – в 51 %, заболевания периферических артерий (ЗПА) – в 10–15 %, потенцируют вероятность сердечно-сосудистых (СС) осложнений у лиц высокого риска, в частности из-за перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в дополнение к имеющемуся базовому высокому риску. При этом вероятность атеротромботических событий у пациентов с ИБС и коморбидности существует, даже несмотря на оптимизированную антитромбоцитарную терапию, и составляет около 4–5 % в год [Hiatt et al., 2017; Kamyshnikova et al., 2021].

В многоцентровое исследование CAPRIE, где изучали клиническую эффективность клопидогреля в виде монотерапии у больных хронической ИБС, было включено 19 185 человек с клиническими проявлениями атеросклероза, например, ИМ, ишемиче-



ский инсульт, поражение периферических артерий. Пациенты получали 75 мг/сут. клопидогреля или 325 мг/сут. ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение 1–3 лет. Клопидогрел приводил к небольшому, но достоверному снижению частоты новых ишемических осложнений (ИМ, ишемического инсульта, смерти по СС-причинам). Однако, несмотря на полученные результаты, из-за стоимости клопидогреля терапией первой линии в рекомендациях остается АСК, а клопидогрел рассматривается в случае непереносимости АСК (ESC, 2019) [Frelinger et al., 2013; Dayoub et al., 2019].

В проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CHARISMA, проведенном на базе 768 центров в 32 странах, изучали эффективность и безопасность терапии клопидогрелем (75 мг/сут.) + АСК (75–162 мг/сут.) по сравнению с использованием АСК + плацебо для предотвращения ССсобытий. По данным субанализа у пациентов высокого риска, комбинация клопидогреля и АСК оказалась эффективной. Больным, которым было проведено стентирование, назначают двойную антитромботическую терапию АСК и клопидогрелем, которую, при условии ее нормальной переносимости, можно применять в течение 2–3 лет [Кочетков et al., 2019; Ройтберг et al., 2020; Andrade et al., 2018; Knuuti et al., 2020].

Согласно результатам исследования PEGASUS-TIMI, добавление тикагрелора к стандартной терапии АСК у пациентов с перенесенным примерно два года назад ИМ приводило к снижению на 15 % развития повторного ИМ, инсульта или СС-смерти (первичная конечная точка) по сравнению с теми, что получали АСК (период наблюдения составил в среднем 33 месяца) [Dellborg et al., 2019].

Однако наибольший интерес в рамках освещаемой темы представляют результаты исследования COMPASS. Оно было посвящено изучению вазопротекторных доз ривароксабана в популяции больных ИБС с различными сопутствующими патологиями: 69 % пациентов имели перенесенный инфаркт, 62 % — поражение нескольких коронарных сосудов, 37 % — СД, 23 % — СН, 22 % — нарушения функции почек, 20 % — ОПА. Всего было привлечено 27 395 пациентов с ИБС/ОПА на базе 602 исследовательских центров в 33 странах мира. Средний период наблюдения составил 23 месяца на момент досрочного завершения исследования из-за очевидного значительного преимущества в эффективности комбинации вазопротекторной дозы ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки с АСК по 100 мг/сут, над монотерапией АСК [Valgimigli et al., 2018].

Ривароксабан в комбинации с АСК достоверно снижал частоту развития СС-событий (на 26 %) у пациентов с ИБС. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение риска смерти от любой причины на 23 %.

Преимущество в эффективности использования указанной комбинации была однородной во всех подгруппах лиц с ИБС. Следует отметить и то, что все пациенты в исследовании получали современную гиполипидемическую и гипотензивную терапию. Итак, достигнутые снижения рисков неблагоприятных событий при применении ривароксабана с АСК добавляются к пользе контроля других факторов прогрессирования атеросклероза. Указанное лечение показано прежде всего пациентам с ИБС высокого риска (СД, СН, ХБП, ОПА). Они получают наибольшую пользу от совместной терапии ривароксабаном и АСК в течение ≥ 12 месяцев, поскольку риски серьезных ССсобытий продолжают уменьшаться, тогда как вероятность развития кровотечений остается низкой.

Эти результаты нашли отражение в новых установках ESC, где отмечается, что у пациентов с высоким риском ишемических событий и без значительной вероятности кровотечения для длительной профилактики следует рассматривать добавление второго антитромботического препарата к АСК (класс I, уровень доказательности A) [Zhao et al., 2018]. Также такую терапевтическую тактику можно рассматривать у больных, имеющих по крайней мере умеренно повышенный риск ишемических событий (класс IIb, уровень доказательности A).



Пациент высокого ишемического риска — это тот, кто имеет диффузное многососудистое поражения коронарных артерий и хотя бы один из следующих факторов риска: СД, требующий медикаментозной терапии, рецидив ИМ; ОПА; ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15–59 мл/мин/м². У пациента умеренного риска имеется по крайней мере один из следующих факторов: многососудистое/диффузное поражение коронарных артерий, СД, требующий фармакологического лечения; ОПА; СН; ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/м² (класс ІІЬ, уровень доказательности A) [Andreini et al., 2018; Brener et al., 2018].

Рекомендации для коморбидных пациентов с ИБС подтверждают также обновленные европейские установки ESC по лечению и профилактике СС-заболеваний у пациентов с СД, разработанные в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EACД) (ESC/EASD, 2019). В частности, у лиц с хроническим или острым коронарным синдромом без высокого риска кровотечений для длительной вторичной профилактики к АСК следует добавлять второй антикоагулянт (класс I, уровень доказательности А). При этом высокий риск кровотечения определяют как наличие внутричерепного кровоизлияния или ишемического инсульта (до одного месяца), недавнего желудочно-кишечного кровотечения или анемии из-за возможной потери крови в результате такого кровотечения, других желудочно-кишечных заболеваний, связанных с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза или коагулопатии, а также при старческом возрасте или почечной недостаточности, требующей диализа.

Отдельно в новых рекомендациях подчеркивается польза применения комбинации ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки и АСК по 100 мг/сут. у пациентов с СД и рецидивирующим заболеванием периферических артерий нижних конечностей. В них также следует рассмотреть применение указанной комбинации, если нет высокого риска кровотечения (класс I, уровень доказательности В).

#### Выводы

Вероятность атеротромботических событий у пациентов с ИБС и коморбидности существует даже несмотря на оптимизированную антитромбоцитарную терапию.

У пациентов высокого риска комбинация клопидогреля и АСК оказалась эффективной. Больным, которым было проведено стентирование, назначают двойную антитромботическую терапию АСК и клопидогрелем, которую, при условии ее нормальной переносимости, можно применять в течение 2–3 лет.

Добавление тикагрелора к стандартной терапии АСК у пациентов с перенесенным примерно два года назад ИМ приводило к снижению на 15 % развития повторного ИМ, инсульта или СС-смерти по сравнению с теми, что получали АСК.

У пациентов с высоким риском ишемических событий и без значительной вероятности кровотечения для длительной профилактики следует рассматривать добавление второго антитромботического препарата к АСК. Также такую терапевтическую тактику можно рассматривать у больных, имеющих по крайней мере умеренно повышенный риск ишемических событий.

Таким образом, комбинация ривароксабана и ACK – единственный подход в лечении ИБС с применением антикоагулянта и антитромбоцитарного средства с доказанным значительным снижением риска смерти от любой причины.

Ее использование способствует уменьшению вероятности СС-событий (на 26 %) и общей летальности (на 23 %) по сравнению с монотерапией АСК в популяции пациентов с ИБС. Это существенное изменение подхода к терапии ИБС заняло важное место в обновленных рекомендациях ESC. Внедрение такой комбинированной терапии в ежедневную практику позволит не только предупредить СС-события, но и сохранить многие жизни пациентов с ИБС.



#### Список литературы

- Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., Полоников А.В. 2022. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022. 8 (1): 130–138. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10
- Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. 2019. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 56–66. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190194
- Панина Ю.Н., Вишневский В.И. 2021. Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 286–295. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295
- Ройтберг Г.Е., Сластникова И.Д. 2020. Современные подходы к проведению оптимальной антитромботической терапии при стабильной ишемической болезни сердца. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10 (5): 348–356. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-348-356
- Ameri P., De Marzo V., Zoccai G.B., Tricarico L., Correale M., Brunetti N.D., Canepa M., De Ferrari G.M., Castagno D., Porto I. 2021. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2021. Dec 20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab088
- Anantha-Narayanan M., Garcia S. 2019. Contemporary Approach to Chronic Total Occlusion Interventions. Current treatment options in cardiovascular medicine. PubMed. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659365/. doi: 10.1007/s11936-019-0704-9
- Andrade J.G., Deyell M.W., Wong G.C., Macle L. 2018. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Disease Demystified. Can. J. Cardiol. 2018. Nov; 34 (11): 1426–1436. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.028
- Andreini D., Mushtaq S., Pontone G., Conte E., Sonck J., Collet C., Guglielmo M., Baggiano A., Trabattoni D., Galli S., Montorsi P., Ferrari C., Fabbiocchi F., De Martini S., Annoni A., Mancini M.E., Formenti A., Magatelli M., Resta M., Consiglio E., Muscogiuri G., Fiorentini C., Bartorelli A.L., Pepi M. 2018. Rationale and design of advantage (additional diagnostic value of CT perfusion over coronary CT angiography in stented patients with suspected in-stent restenosis or coronary artery disease progression) prospective study. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. 2018 Sep-Oct; 12 (5): 411–417. doi: 10.1016/j.jcct.2018.06.003
- Brener S.J., Kirtane A.J., Rinaldi M.J., Stuckey T.D., Witzenbichler B., Weisz G., Neumann F.J., Metzger D.C., Henry T.D., Cox D.A., Duffy P.L., Mazzaferri E.L. Jr., Gurbel P.A., Brodie B.R., Mehran R., McAndrew T., Stone G.W. 2018. Prediction of Ischemic and Bleeding Events Using the Dual Antiplatelet Therapy Score in an Unrestricted Percutaneous Coronary Intervention Population. Circ. Cardiovasc. Interv. 2018 Oct; 11 (10). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006853
- Choi K.H., Song Y.B., Jeong D.S., Jang Y.H., Hong D., Lee S.Y., Youn T., Bak M., Min K.M., Lee J.M., Park T.K., Yang J.H., Hahn J.Y., Choi J.H., Choi S.H., Chung S.R., Cho Y.H., Sung K., Kim W.S., Gwon H.C., Lee Y.T. 2021. Differential effects of dual antiplatelet therapy in patients presented with acute coronary syndrome vs. stable ischaemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2021 Nov 3; 7 (6): 517–526. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa080. PMID: 33075126.
- Dababneh E., Goldstein S. 2022. Chronic Ischemic Heart Disease Selection of Treatment Modality. StatPearls. URL: https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/176
- Dayoub E.J., Nathan A.S., Khatana S.A.M., Seigerman M., Tuteja S., Kobayashi T., Kolansky D., Groeneveld P., Giri J. 2019. Use of Prasugrel and Ticagrelor in Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, 2009–2016. Circ. Cardiovasc. Interv. 2019; 12 (1). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007434
- Dellborg M., Bonaca M.P., Storey R.F., Steg P.G., Im K.A., Cohen M., Bhatt D.L., Oude Ophuis T., Budaj A., Hamm C., Spinar J., Kiss R.G., Lopez-Sendon J., Kamensky G., Van de Werf F., Ardissino D., Kontny F., Montalescot G., Johanson P., Bengtsson O., Himmelmann A., Braunwald E., Sabatine M.S. 2019. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior



- myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2019 Oct 1; 5 (4): 200–206. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz020
- Frelinger A.L. 3rd, Bhatt D.L., Lee R.D., Mulford D.J., Wu J., Nudurupati S., Nigam A., Lampa M., Brooks J.K., Barnard M.R., Michelson A.D. 2013. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. J. Am. Coll. Cardiol. 2013 Feb 26; 61 (8). doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.040
- Hiatt W.R., Fowkes F.G., Heizer G., Berger J.S., Baumgartner I., Held P., Katona B.G., Mahaffey K.W., Norgren L., Jones W.S., Blomster J., Millegård M., Reist C., Patel M.R. 2017. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. N. Engl. J. Med. 2017 Jan 5; 376 (1): 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
- Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Bondarenko E.V., Obolonkova N.I., Bolkhovitina O.A., Yusuf M.W. 2021. Structural and fucntional parameters of the cardiovascular system during atrial fibrillation in patients after stroke. Wiadomosci Lekarskie. T. 74. № 3 cz 1. C. 465–470. doi: 10.36740/wlek202103115
- Kereiakes D.J. 2009. Ischemia is the critical determinant of revascularization benefit: an interventionalist's perspective of the COURAGE trial. Rev. Cardiovasc. Med. 2009; 10 Suppl 2: S45–52. doi: 10.3909/ricm10S20006
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J., ESC Scientific Document Group. 2020. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477.
- Levy B., Buzon J., Kimmoun A. 2019. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? Curr. Opin. Crit. Care. 2019 Aug; 25 (4): 384–390. doi: 10.1097/MCC.000000000000032
- Shafeghat M., Aminorroaya A., Rezaei N. 2021. How Stable Ischemic Heart Disease Leads to Acute Coronary Syndrome in COVID-19? Acta Biomed. 2021 Nov 3; 92 (5). doi: 10.23750/abm.v92i5.12013
- Stankovic G. 2009. Percutaneous coronary intervention for stable patients: is there any benefit beyond symptom relief? Arq. Bras. Cardiol. 2009 Aug; 93 (2): 196–9. doi: 10.1590/s0066-782x2009000800020
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., Jean-Philippe C., Costa F., Jeppsson A., Juni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Mantalescot G., Neumann F.J., Levine G., ESC Scientific Document Group. 2018. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart. J. 2018; 39 (3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Zhao Q., Zhu Y., Xu Z., Cheng Z., Mei J., Chen X., Wang X. 2018. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319 (16). doi: 10.1001/jama.2018.3197

#### References

Klesova E.Yu., Azarova Yu.E., Sunyakina O.A., Polonikov A.V. 2022. Validaciya kratkogo oprosnika dlya ocenki vklada sredovyh faktorov riska v razvitie vozrast-zavisimyh zabolevanij na primere saharnogo diabeta 2 tipa i ishemicheskoj bolezni serdca [Validation of a short questionnaire to assess the contribution of environmental risk factors to the development of age-dependent diseases on the example of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease]. Scientific results of biomedical research. 2022. 8 (1): 130–138. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10



- Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Kravchenko E.V., Bondarecz O.V., Guseva T.F. 2019. Sochetannaya terapiya ingibitorami protonnoj pompy` i klopidogrelom: fokus na serdechno-sosudisty`j risk [Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel: focus on cardiovascular risk]. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 56–66. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190194
- Panina J.N., Vishnevsky V.I. 2021. Antikoagulyantnaya terapiya pri hronicheskoj bolezni pochek i fibrillyacii predserdij u pacientov pozhilogo vozrasta (obzor literatury) [Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (literature review)]. Actual problems of medicine. 44 (3): 286–295. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295
- Rojtberg G.E., Slastnikova I.D. 2020. Sovremenny'e podxody' k provedeniyu optimal'noj antitromboticheskoj terapii pri stabil'noj ishemicheskoj bolezni serdcza [Modern approaches to optimal antithrombotic therapy in stable coronary heart disease]. Arxiv' vnutrennej mediciny'. 2020; 10 (5): 348–356. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-348-356
- Ameri P., De Marzo V., Zoccai G.B., Tricarico L., Correale M., Brunetti N.D., Canepa M., De Ferrari G.M., Castagno D., Porto I. 2021. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2021. Dec 20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab088
- Anantha-Narayanan M., Garcia S. 2019. Contemporary Approach to Chronic Total Occlusion Interventions. Current treatment options in cardiovascular medicine. PubMed. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659365/. doi: 10.1007/s11936-019-0704-9
- Andrade J.G., Deyell M.W., Wong G.C., Macle L. 2018. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Disease Demystified. Can. J. Cardiol. 2018. Nov; 34 (11): 1426–1436. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.028
- Andreini D., Mushtaq S., Pontone G., Conte E., Sonck J., Collet C., Guglielmo M., Baggiano A., Trabattoni D., Galli S., Montorsi P., Ferrari C., Fabbiocchi F., De Martini S., Annoni A., Mancini M.E., Formenti A., Magatelli M., Resta M., Consiglio E., Muscogiuri G., Fiorentini C., Bartorelli A.L., Pepi M. 2018. Rationale and design of advantage (additional diagnostic value of CT perfusion over coronary CT angiography in stented patients with suspected in-stent restenosis or coronary artery disease progression) prospective study. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. 2018 Sep-Oct; 12 (5): 411–417. doi: 10.1016/j.jcct.2018.06.003
- Brener S.J., Kirtane A.J., Rinaldi M.J., Stuckey T.D., Witzenbichler B., Weisz G., Neumann F.J., Metzger D.C., Henry T.D., Cox D.A., Duffy P.L., Mazzaferri E.L. Jr., Gurbel P.A., Brodie B.R., Mehran R., McAndrew T., Stone G.W. 2018. Prediction of Ischemic and Bleeding Events Using the Dual Antiplatelet Therapy Score in an Unrestricted Percutaneous Coronary Intervention Population. Circ. Cardiovasc. Interv. 2018 Oct; 11 (10). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006853
- Choi K.H., Song Y.B., Jeong D.S., Jang Y.H., Hong D., Lee S.Y., Youn T., Bak M., Min K.M., Lee J.M., Park T.K., Yang J.H., Hahn J.Y., Choi J.H., Choi S.H., Chung S.R., Cho Y.H., Sung K., Kim W.S., Gwon H.C., Lee Y.T. 2021. Differential effects of dual antiplatelet therapy in patients presented with acute coronary syndrome vs. stable ischaemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2021 Nov 3; 7 (6): 517–526. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa080. PMID: 33075126.
- Dababneh E., Goldstein S. 2022. Chronic Ischemic Heart Disease Selection of Treatment Modality. StatPearls. URL: https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/176
- Dayoub E.J., Nathan A.S., Khatana S.A.M., Seigerman M., Tuteja S., Kobayashi T., Kolansky D., Groeneveld P., Giri J. 2019. Use of Prasugrel and Ticagrelor in Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, 2009–2016. Circ. Cardiovasc. Interv. 2019; 12 (1). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007434
- Dellborg M., Bonaca M.P., Storey R.F., Steg P.G., Im K.A., Cohen M., Bhatt D.L., Oude Ophuis T., Budaj A., Hamm C., Spinar J., Kiss R.G., Lopez-Sendon J., Kamensky G., Van de Werf F., Ardissino D., Kontny F., Montalescot G., Johanson P., Bengtsson O., Himmelmann A., Braunwald E., Sabatine M.S. 2019. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2019 Oct 1; 5 (4): 200–206. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz020



- Frelinger A.L. 3rd, Bhatt D.L., Lee R.D., Mulford D.J., Wu J., Nudurupati S., Nigam A., Lampa M., Brooks J.K., Barnard M.R., Michelson A.D. 2013. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. J. Am. Coll. Cardiol. 2013 Feb 26; 61 (8). doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.040
- Hiatt W.R., Fowkes F.G., Heizer G., Berger J.S., Baumgartner I., Held P., Katona B.G., Mahaffey K.W., Norgren L., Jones W.S., Blomster J., Millegård M., Reist C., Patel M.R. 2017. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. N. Engl. J. Med. 2017 Jan 5; 376 (1): 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
- Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Bondarenko E.V., Obolonkova N.I., Bolkhovitina O.A., Yusuf M.W. 2021. Structural and fucntional parameters of the cardiovascular system during atrial fibrillation in patients after stroke. Wiadomosci Lekarskie. T. 74. № 3 cz 1. C. 465–470. doi: 10.36740/wlek202103115
- Kereiakes D.J. 2009. Ischemia is the critical determinant of revascularization benefit: an interventionalist's perspective of the COURAGE trial. Rev. Cardiovasc. Med. 2009; 10 Suppl 2: S45–52. doi: 10.3909/ricm10S20006
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J., ESC Scientific Document Group. 2020. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477.
- Levy B., Buzon J., Kimmoun A. 2019. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? Curr. Opin. Crit. Care. 2019 Aug; 25 (4): 384–390. doi: 10.1097/MCC.000000000000032
- Shafeghat M., Aminorroaya A., Rezaei N. 2021. How Stable Ischemic Heart Disease Leads to Acute Coronary Syndrome in COVID-19? Acta Biomed. 2021 Nov 3; 92 (5). doi: 10.23750/abm.v92i5.12013
- Stankovic G. 2009. Percutaneous coronary intervention for stable patients: is there any benefit beyond symptom relief? Arq. Bras. Cardiol. 2009 Aug; 93 (2): 196–9. doi: 10.1590/s0066-782x2009000800020
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., Jean-Philippe C., Costa F., Jeppsson A., Juni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Mantalescot G., Neumann F.J., Levine G., ESC Scientific Document Group. 2018. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart. J. 2018; 39 (3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Zhao Q., Zhu Y., Xu Z., Cheng Z., Mei J., Chen X., Wang X. 2018. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319 (16). doi: 10.1001/jama.2018.3197

**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 21.12.2021 Поступила после рецензирования 20.02.2022 Принята к публикации 22.02.2022

Received 21.12.2021 Revised 20.02.2022 Accepted 22.02.2022



#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Панина Юлия Николаевна,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

ORCID: 0000-0003-0250-0052

**Вишневский Валерий Иванович,** доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

ORCID: 0000-0001-5406-7065

**Громнацкий Николай Ильич,** доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

**Julia N. Panina,** Candidate of medical sciences, of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

**Valerii I. Vishnevskij,** doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

**Nikolai I. Gromnatskij,** doctor of medical sciences, professor, professor of the Department of Internal Diseases of Kursk State Medical University, Kursk, Russia



# CTOMATOЛОГИЯ STOMATOLOGY

УДК: 616.155.394.5-06:616.311

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-273-280

Клинический случай

## Проявление агранулоцитоза в полости рта (случай из клинической практики)

Костионова-Овод И.А.<sup>©</sup>, Симановская О.Е.<sup>©</sup>, Трунин Д.А.<sup>©</sup>, Постников М.А.<sup>©</sup>, Миронюк О.А.<sup>©</sup>

Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89 E-mail: i.a.kostionova-ovod@samsmu.ru

Аннотация. Острый агранулоцитоз – редкое, потенциально опасное для жизни состояние, которое более чем в 70 % случаев связано с приемом лекарств. Агранулоцитоз характеризуется количеством периферических нейтрофилов < 0,5 × 109/л. В настоящее время в связи с широким использованием в лечебной практике цитотоксической терапии, а также появлением большого количества новых фармакологических средств частота случаев агранулоцитоза значительно увеличилась. Хотя данную патологию можно встретить достаточно редко (1 случай на 1 200 человек), такие ее проявления в полости рта, как язвенно-некротический гингивит и стоматит, герпетические высыпания, некроз миндалин, подвижность зубов являются серьезной проблемой для врача-стоматолога, принимающего участие в лечении данного заболевания. В данной статье будет рассмотрен клинический случай приобретенного агранулоцитоза пациентки молодого возраста на фоне приема тиреостатиков, с яркими проявлениями заболевания в полости рта. Лечение и диагностика проводилось совместно врачами гематологами, эндокринологами и стоматологами на основании осмотра, жалоб, тщательного сбора анамнеза и результатов дополнительных исследований. Несмотря на то, что приобретенный агранулоцитоз – достаточно редкое заболевание, описанные алгоритмы проведенной работы, подкрепленные фотопротоколом и результатами лечения, будут актуальны для врачей-стоматологов всех специальностей, для формирования клинического мышления и насмотренности.

Ключевые слова: агранулоцитоз, язвенно-некротический гингивит, тиреостатики, тиамазол

**Для цитирования:** Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Трунин Д.А., Постников М.А., Миронюк О.А. 2022. Проявление агранулоцитоза в полости рта (случай из клинической практики). Актуальные проблемы медицины. 45 (3): 273–280. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-273-280

#### **Manifestation of Agranulocytosis in the Oral Cavity (Clinical Case)**

Irina A. Kostionova-Ovod<sup>®</sup>, Oksana E. Simanovskaya<sup>®</sup>, Dmitrii A. Trunin<sup>®</sup>, Mihail A. Postnikov<sup>®</sup>, Oksana A. Mironyk<sup>®</sup>

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia E-mail: i.a.kostionova-ovod@samsmu.ru

**Annotation.** Acute agranulocytosis is a rare, potentially life-threatening condition that is associated with taking medications in more than 70 % of cases. Agranulocytosis is characterized by the number of



peripheral neutrophils < 0.5 × 109/l. Currently, due to the widespread use of cytotoxic therapy in medical practice, as well as the emergence of a large number of new pharmacological agents, the frequency of cases of agranulocytosis has increased significantly. Although this pathology can be found quite rarely (1 case per 1 200 people), its manifestations in the oral cavity such as ulcerative-necrotic gingivitis and stomatitis, herpetic rashes, necrosis of the tonsils, tooth mobility are a serious problem for a dentist involved in the treatment of this disease. This article will consider a clinical case of acquired agranulocytosis of a young patient against the background of taking thyrostatics, with vivid manifestations of the disease in the oral cavity. Treatment and diagnosis were carried out conscientiously by hematologists, endocrinologists and dentists, based on examination, complaints, careful collection of anamnesis and the results of additional studies. Despite the fact that acquired agranulocytosis is a rather rare disease, the described algorithms of the work carried out, supported by a photoprotocol and the results of treatment, will be relevant for dentists of all specialties, for the formation of clinical thinking and observation.

**Keywords:** agranulocytosis, ulcerative-necrotic gingivitis, thyrostatics, thiamazole

**For citation:** Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Trunin D.A., Postnikov M.A., Mironuk O.A. 2022. Manifestation of Agranulocytosis in the Oral Cavity (Clinical Case). Challenges in Modern Medicine. 45 (3): 273–280 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-273-280

#### Введение

Агранулоцитоз (тяжелая форма нейтропении) является редким, угрожающим жизни состоянием. В его основе лежит снижение уровня лейкоцитов в крови до 1 × 10<sup>9</sup>/л, а именно за счет фракции гранулоцитов. По происхождению агранулоцитоз делят на врожденный, обусловленный генетической предрасположенностью (встречается крайне редко) и приобретенный [Кılıç et al., 2020; Lopez et al., 2021; Zhu et al., 2021]. Выделяют миелотоксическую (в результате воздействия на организм ионизирующего излучения, цитотоксических препаратов, паров бензола и др.), аутоиммунную, гаптеновую (лекарственную) и идиопатическую формы приобретенного агранулоцитоза. Механизмы развития приобретенной нейтропении, в том числе и крайнего ее варианта – агранулоцитоза, включают нарушение продукции гранулоцитов или их разрушение. Это патологическое состояние встречается достаточно редко, 1 случай на 1 200 человек. Женщины страдают агранулоцитозом в 2 раза чаще мужчин [Lhomme et al., 2015; McCulloch et al., 2021; Schinz et al., 2021].

Лекарственно-индуцированная нейтропения возникает, когда лекарственнозависимые антитела образуются против гликопротеинов мембраны нейтрофилов и вызывают разрушение нейтрофилов [Thompson et al., 2016; Chen et al., 2020]. У пострадавших пациентов наблюдаются лихорадка, озноб и инфекции; тяжелые инфекции, оставленные без лечения, могут привести к смерти [Mijovic et al., 2019; Stern et al., 2019; Garcia Del Campo et al., 2021].

Агранулоцитоз может быть вызван многими лекарственными препаратами. Препараты высокого риска включают антитиреоидные препараты, клозапин, тиклопидин, сульфасалазин, дипирон, триметоприм/сульфаметоксазол, карбамазепин [Vicente et al., 2017; di Fonzo et al., 2018; Ribé Buitrón et al., 2021]. Приблизительно в 5 % случаев лекарственный агранулоцитоз может привести к летальному исходу.

Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз наблюдаются у пожилых пациентов чаще в сравнении с лицами молодого и среднего возраста, поскольку по мере увеличения возраста возрастает количество принимаемых ЛС и шире распространена полиморбидность.

Основные клинические проявления: на фоне ухудшения общего состояния больных (повышение температуры тела, головная боль, боль при глотании, запах изо рта) на слизистой оболочке рта развиваются язвенно-некротические процессы, имеющие тенденцию к быстрому распространению. Возникают легко кровоточащие зловонные язвы.



Возникающие стоматиты не только отягощают состояние больных, но и создают благоприятные условия для присоединения локальных и генерализованных инфекций вследствие проникновения микроорганизмов через поврежденную слизистую оболочку полости рта [Genchanok et al., 2019].

#### Клинический случай

Пациентка М., 25 лет, обратилась на кафедру терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ с жалобами на изменение вкуса, постоянную острую боль в горле и в ротовой полости, изменение цвета и консистенции слизистой полости рта.

За 3 месяца до обращения к стоматологу на основании жалоб (дрожь в теле, одышка, учащенное сердцебиение, периодическая тошнота) и проведенных обследований (ультразвуковое исследование, лабораторная диагностика) врачом-эндокринологом был поставлен диагноз: диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз 2 ст. Проводилась медикаментозная терапаия — тирозол 30 мг в сутки. При контрольном обследовании (биохимический анализ крови) через месяц после начала терапии показатели лейкоцитов  $1,56\times10^9/\pi$ , нейтрофилов 2 %  $(0,03\times10^9/\pi)$ , СОЭ 49 мм/ч (см. таб.). Пациентка отметила общее ухудшение состояния, предъявляла жалобы на постоянную тошноту, рвоту, одышку, раздражительность, учащенное сердцебиение, повышение температуры тела до 38 °C. Также отмечалась бледность кожных покровов, повышенное потоотделение, повышенная возбудимость. Пациентка была направлена к врачу-гематологу, где был поставлен диагноз острый приобретенный агранулоцитоз на фоне приема тиреостатиков. Медикаментозная терапия тиамазолом была срочно отменена. Врачом-гематологом был назначен антибиотик внутривенно.

Таблица Table
Результаты биохимического анализа крови, на момент обращения к врачу-стоматологу
The results of a biochemical blood test, at the time of contacting a dentist

Исследование	Результат	Единицы измерения					
Гемоглобин	11,7	г/дл					
Эритроциты	4,7	млн/мкм					
MCV	71,9	фл					
RDW	15,0	%					
MCH	24,9	ПГ					
MCHC	34,6	г/дл					
Тромбоциты	465	тыс/мкл					
Лейкоциты	1,56	тыс/мкл					
Палочкоядерные нейтрофилы	0	%					
Нейтрофилы (общее число)	2	%					
Лимфоциты	4	%					

При осмотре стоматологом полости рта определялся некроз десневого края во фронтальном отделе верхней и нижней челюсти на вестибулярной поверхности, а также в области премоляров нижней челюсти с язычной поверхности (рис. 1). Осмотр и пальпация слизистой полости рта вызывала сильный болевой синдром у пациента. Слизистая десны была гиперемирована и отечна. Отмечалась неудовлетворительная гигиена полости рта (обильные мягкие наддесневые зубные отложения). За счет сильного болевого синдрома пациентка не могла проводить ежедневную домашнюю гигиену. Прием пищи был затруднен не только за счет сильных болевых ощущений, но и за счет сниженного слюноотделения. На момент обращения слюна была вязкой и пенящейся.





Рис. 1. Пациентка М., проявления агранулоцитоза в полости рта. Первичное обращение к врачу-стоматологу

Fig. 1. Patient M., manifestations of agranulocytosis in the oral cavity. Initial contact with a dentist

#### Обсуждение

Медикаментозный агранулоцитоз — тяжелое осложнение, связанное с большинством классов лекарств. Лекарства, такие как клозапин, триметоприм-сульфаметоксазол и метимазол, чаще вызывают агранулоцитоз, чем другие препараты.

Антитиреоидные препараты могут быть редкой причиной агранулоцитоза. Приостановление приема этих препаратов является обязательным для таких пациентов и может привести к ухудшению гипертиреоза [Fasullo et al., 2018; Wiciński et al., 2018].

Данное осложнение относится к иммунным гаптеновым агранулоцитозам и возникает вследствие гибели нейтрофилов в крови и костном мозге в результате выработки антигранулоцитарных антител к измененным гранулоцитам, приобретающим антигенные свойства под действием лекарственного препарата [Gonnert et al., 2018; Patel et al., 2019; Tunsirimas et al., 2019].

В рассмотренном нами клиническом случае мы наблюдали яркие проявления агранулоцитоза в полости рта. Примечательно, что данная патология характерна для пациентов пожилого возраста, но в нашем случае пациентка весьма молодого возраста. Ключевым моментом в лечении данной патологии являлась отмена тиреостатического препарата. Через 10 дней после прекращения тирозола при повторном биохимическом анализе крови лейкоциты  $-18.2 \times 10^9/\pi$ , нейтрофилы 30 %, лимфоциты 42 %, моноциты 14 %. Пациентка отметила улучшение общего состояния.

На первичном приеме стоматолога была проведена профессиональная гигиена под местной анестезией, медикаментозная обработка хлоргекседином 0,05 % и протеолитическими ферментами для удаления некротизированных тканей, местное применение антибиотиков и противовоспалительных препаратов. Был скорректирован домашний уход за полостью рта, подобраны средства индивидуальной гигиены. Рекомендована мягкая зубная щетка, паста с противовоспалительными веществами без отдушек, аппликации анальгезирующих гелей перед приемом пищи, кератопластики, а также щадящая диета. Подбор медикаментов был осложнен резким извращением вкуса пациента и сильным рвотным рефлексом на запахи.

На пятый день после отмены тиреостатического препарата десневой край покрылся плотным бело-желтым налетом (рис. 2). Поскольку мы смогли грамотно подобрать все средства индивидуального ухода, домашняя гигиена проводилась в полном объеме, пациентка была замотивирована на положительный результат лечения.





Рис. 2. Пациентка М., пять дней после начала симптоматической терапии Fig. 2. Patient M., five days after the start of symptomatic therapy

Через пятнадцать дней после начала симптоматической терапии в полости рта и отмены тиреостатического препарата пациентка практически не предъявляла жалоб на боль в ротовой полости, только незначительный дискомфорт при приеме жесткой пищи (рис. 3). Умеренная гиперемия слизистой полости рта во фронтальном отделе сохранялась, очаги некроза исчезли полностью. Был повторно скорректирован домашний уход. В силу молодого возраста пациента и соблюдения всех данных врачами рекомендаций уже через две недели мы наблюдали активную регенерацию тканей слизистой полости рта. Для получения удовлетворительного эстетического результата пациентке было рекомендовано наблюдение у врача-пародонтолога с периодичностью 1 раз в месяц.



Рис. 3. Пациентка М., пятнадцать дней после начала симптоматической терапии Fig. 3. Patient M., fifteen days after the start of symptomatic therapy



#### Заключение

Медикаментозный агранулоцитоз обычно является самокупирующимся состоянием (при условии отмены токсических препаратов) с полным исчезновением в течение двух недель. После отмены лекарств в большинстве случаев нейтропения со временем проходит и необходима только симптоматическая терапия, такая как антибиотики для лечения и профилактики инфекций и соблюдение правил гигиены. Среднее время полного восстановления числа нейтрофилов составляет 9 дней (диапазон 9–24 дня).

Несмотря на то, что состояние пациента нормализуется после отмены препарата, вызвавшего агранулоцитоз, жалобы на боль в ротовой полости сохраняются до трех недель, что значительно осложняет жизнь пациента. При несвоевременном обращении пациентов к врачу-стоматологу с диагнозом острый агранулоцитоз мы сможем наблюдать такие последствия, как некроз десневых сосочков и их полное исчезновение, с зияющими межзубными промежутками. Не стоит также забывать, что при отсутствии симптоматической терапии и должного соблюдения гигиены ротовой полости мы можем ожидать присоединения локальной инфекции за счет снижения местного и общего иммунитета.

#### References

- Chen W.T., Chi C.C. 2019. Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies. Br. J. Clin. Pharmacol. Sep; 85 (9): 1878–1887. doi: 10.1111/bcp.13989.
- Di Fonzo H., Villegas Gutsch M., Castroagudin A., Cabrera M.V., Mazzei M.E., Rueda D. 2018. Agranulocytosis Induced by Vancomycin. Case Report and Literature Review. Am. J. Case. Rep. Sep 3; 19: 1053–1056. doi: 10.12659/AJCR.909956.
- Fasullo S., Davì S., Cosenza G., Di Franco F., La Manna N., Giubilato A., Vetrano G., Maringhini G. 2018. Acute agranulocytosis after oral administration of dabigatran: a rare case report and a short review of literature. J. Thromb. Thrombolysis. May; 45 (4): 588–592. doi: 10.1007/s11239-018-1624-3.
- Garcia Del Campo C., Murcia Soler M., Martinez-Mir I., Palop Larrea V. 2021. Adecuación de la seguridad del metamizol y agranulocitosis [Adequacy of the safety of metamizole and agranulocytosis]. Aten Primaria. Jun-Jul; 53 (6): 102047. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102047.
- Genchanok Y., Tolu S.S., Wang H., Arora S. 2019. Agranulocytosis from Outpatient Antimicrobial Treatment with Ceftriaxone: A Case Report. Perm. J. 2019; 23: 18–190. doi: 10.7812/TPP/18-190.
- Gonnert F.A., Meißner W. 2018. Kasuistik: Metamizol-induzierte Agranulozytose [Case Report Metamizole-Induced Agranulocytosis]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. May; 53 (5): 388–394 (in German). doi: 10.1055/s-0043-115329.
- Kılıç Ö., İşeri Nepesov M., Ulukapı H.B., Özdemir Z.C., Bör Ö., Dinleyici E.Ç. 2021. Paediatric Agranulocytosis Associated with Metamizole Treatment. Paediatr Drugs. Jan; 23 (1): 105–110. doi: 10.1007/s40272-020-00431-1.
- Lhomme F., Ochmann M., Lamy T. 2015. Agranulocytose médicamenteuse [Drug-induced agranulocytosis]. Rev Prat. May; 65 (5): 697–700 (in French).
- Lopes V., Ramos J., Dias P., Santos A. 2021. Nitrofurantoin-induced agranulocytosis. B.M.J. Case. Rep. Nov 11; 14 (11): e246788. doi: 10.1136/bcr-2021-246788.
- McCulloch J.E., Miller A., Borcea M., Reid J. 2021. Austrian syndrome, ceftriaxone-induced agranulocytosis and COVID-19. B.M.J. Case. Rep. Jan 6; 14 (1): e239355. doi: 10.1136/bcr-2020-239355.
- Mijovic A., MacCabe J.H. 2020. Clozapine-induced agranulocytosis. Ann. Hematol. Nov; 99 (11): 2477–2482. doi: 10.1007/s00277-020-04215-y.
- Patel R., Lima A., Burke C., Hoffman M. 2019. Monocytopenia in clozapine-induced agranulocytosis: insights into pathophysiology and treatment. B.M.J. Case. Rep. Jan 18; 12 (1): bcr-2018-226016. doi: 10.1136/bcr-2018-226016.



- Ribé Buitrón J.M., González Rodríguez M., Barceló Colomer M.E. 2021. Clozapina y agranulocitosis: repensando la utilidad de su monitorización [Clozapine and agranulocytosis: Rethinking the usefulness of its monitoring]. Aten Primaria. Oct; 53 (8): 102114 (in Spanish). doi: 10.1016/j.aprim.2021.102114.
- Schinz K., Waldfahrer F., Wüst W., Iro H. 2020. Agranulozytose nach Metamizol-Einnahme ein unterschätztes Risiko? [Agranulocytosis after use of metamizole an underestimated risk?]. Laryngorhinootologie. Oct; 99 (10): 707–712. (in German). doi: 10.1055/a-1190-4445.
- Stern A., Carrara E., Bitterman R., Yahav D., Leibovici L., Paul M. 2019. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. Cochrane Database Syst. Rev. Jan 3; 1 (1): CD012184. doi: 10.1002/14651858.
- Thompson R.A., Isin E.M., Ogese M.O., Mettetal J.T., Williams D.P. 2016. Reactive metabolites: current and emerging risk and hazard assessments. Chem. Res. Toxicol. 29 (4): 505–533.
- Tunsirimas N., Pariwatcharakul P., Choovanichvong S., Ratta-Apha W. 2019. Clozapine-induced agranulocytosis and leukopenia: Incidence, associated factors, and rate of hematologic adverse-effects monitoring in psychiatric out-patient services in Thailand. Asian J. Psychiatr. Mar; 41: 13–16. doi: 10.1016/j.ajp.2019.03.002.
- Vicente N., Cardoso L., Barros L., Carrilho F. 2017. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. Drugs R. D. Mar; 17 (1): 91–96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1.
- Wiciński M., Węclewicz M.M. 2018. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. Curr. Opin. Hematol. Jan; 25 (1): 22–28. doi: 10.1097/MOH.00000000000391
- Zhu D., Zhang S., Cao X., Xia Q., Zhang Q., Deng D., Gao S., Yu H., Liu Y., Zhou H., Tao F., Sun X. 2021. Thionamide-induced Agranulocytosis: A Retrospective Analysis of 36 Patients With Hyperthyroidism. Endocr. Pract. Dec; 27 (12): 1183–1188. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.017

**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 02.06.2022 Поступила после рецензирования 08.06.2022 Принята к публикации 08.06.2022 Received 02.06.2022 Revised 08.06.2022 Accepted 08.06.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Костионова-Овод Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

ORCID: 0000-0002-6104-3528

Симановская Оксана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

ORCID 0000-0002-7741-272X

**Трунин Дмитрий Александрович,** доктор медицинских наук, профессор, директор института стоматологии, заведующий кафедрой стоматологии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

ORCID 0000-0002-7221-7976

**Irina A. Kostionova-Ovod,** Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia

**Oksana E. Simanovskaya,** Associate professor of the Department of Therapeutic Dentistry of Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Candidate of Medical Sciences, Samara, Russia

**Dmitrii A. Trunin**, Director of the Institute of Dentistry of Samara State Medical University of the Russian Ministry of Health, Head of the IPO Department of Dentistry of Samara State Medical University of the Russian Ministry of Health, Doctor of Medical Sciences, Samara, Russia



**Постников Михаил Александрович,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

©ORCID 0000-0003-3284-5609

**Миронюк Оксана Александровна,** ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

©ORCID 0000-0002-3894-3907

**Mihail A. Postnikov,** Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the department of Therapeutic Dentistry Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia

**Oksana A. Mironuk,** Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia



УДК 614.255.6 DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-281-290 Оригинальное исследование

#### Эстетические осложнения в имплантационной стоматологии

#### Шауки Ал-Тайиб Абашар Ал-Бахари

Саудовская Аравия, Министерство образования, Наджранский университет, Проспект Короля Абдулазиза, Наджран, Саудовская Аравия E-mail: Dr.sha1979@hotmail.com

Аннотация. В настоящее время развитие имплантационной стоматологии стало достаточно популярным в мире и в России. Многие люди желают получить качественные зубные импланты. Но, к сожалению, часто случается, что через некоторое время после установки импланта у пациента наблюдаются эстетические осложнения. Естественный внешний вид мягких тканей вокруг имплантата является важным критерием результата для определения успеха имплантационной терапии. Кроме того, необходимо также отметить, что, несмотря на то что современные технологии позволяют проводить очень качественное зубное протезирование, достаточно частыми осложнениями являются гайморит. периимплантит.

Ключевые слова: зубное протезирование, имплантационная стоматология, эстетические осложнения

Для цитирования: Шауки Ал-Тайиб Абашар Ал-Бахари. 2022. Эстетические осложнения в имплантационной стоматологии. Актуальные проблемы медицины. 45 (3): DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-281-290

#### **Aesthetic Complications in Implant Dentistry**

#### Shauki Al-Tayyib Abashar Al-Bahari



Ministry of Education Najran, University Faculty of Dentistry, King Abdulaziz Rd, Najran, Saudi Arabia E-mail: Dr.sha1979@hotmail.com

**Abstract.** At present, the development of implant dentistry has become quite popular in the world and in Russia. Many people want to get high-quality dental implants. But, unfortunately, it often happens that some time after the installation of the implant, the patient experiences aesthetic complications. The natural appearance of the soft tissues around the implant is an important outcome criterion for determining the success of implant therapy. In addition, it should also be noted that, despite the fact that modern technologies make it possible to carry out very high-quality dental prosthetics, sinusitis, neuritis, and peri-implantitis are quite common complications.

**Keywords:** dental prosthetics, implant dentistry, aesthetic complications

For citation: Shauki Al-Tayyib Abashar Al-Bahari. 2022. Aesthetic Complications in Implant Dentistry. Actual problems of medicine. 45 (3): 281–290 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-281-290

#### Введение

Благодаря достижениям в области дизайна имплантатов и топографии поверхности зубные имплантаты превратились в широко используемый и очень предсказуемый вариант лечения для реконструкции беззубых пространств. За последние два десятилетия та-



кие критерии, как приживаемость имплантата, рентгенологическая стабильность маргинальной кости (потеря кости менее 1,5 мм в течение первого года и менее 0,2 мм ежегодно), отсутствие рентгенопрозрачности парафиксаторов, боли, подвижности и инфекции в мягкие ткани вокруг имплантата использовались для определения успеха имплантата. Сегодня в связи с растущими эстетическими требованиями и ожиданиями пациентов естественный внешний вид мягких тканей вокруг имплантата стал важным критерием результата для определения успеха имплантационной терапии. Следовательно, такие факторы, как наличие или отсутствие сосочка, прилегающего к дентальному имплантату, и/или высота слизистой оболочки средней части лица вокруг имплантата, являются критическими параметрами, влияющими на эстетический результат реставраций с опорой на имплантаты [Остапович и др., 2020].

**Целью** данного исследования явилось изучение эстетических осложнений в имплантационной стоматологии.

#### Материалы и методы

Автором настоящей статьи было проведено исследование эстетических осложнений в имплантационной стоматологии. Данная работа была проведена на основании исследования результатов обследования пациентов, которым была проведена костная пластика.

#### Результаты

В настоящее время развитие имплантационной стоматологии стало достаточно популярным в мире и в России. Многие люди желают получить качественные зубные импланты. Но, к сожалению, часто случается, что через некоторое время после установки импланта у пациента наблюдаются эстетические осложнения. Естественный внешний вид мягких тканей вокруг имплантата является важным критерием результата для определения успеха имплантационной терапии. Кроме того, необходимо также отметить, что, несмотря на то что современные технологии позволяют проводить очень качественное зубное протезирование, достаточно частыми осложнениями являются гайморит, неврит, периимплантит.

Было подсчитано, что за 5-летний период у 9,7 % одиночных коронок с опорой на имплантаты возникли осложнения со стороны мягких тканей, которые в конечном итоге привели к неприемлемому эстетическому виду. Следовательно, для лучшего прогнозирования эстетических результатов необходимо понимание этиологических и предрасполагающих факторов, связанных с недостаточностью мягких тканей вокруг имплантата

Мягкая ткань, окружающая трансмукозную часть зубного имплантата, называется периимплантатной слизистой оболочкой. Её развитие начинается либо после адаптации слизистой оболочки к трансмукозной части имплантата (одноэтапная процедура), либо после установки абатмента (двухэтапная процедура). Этот процесс известен как установление биологической ширины (т. е. супракрестальной мягкой ткани) [Василюк и др., 2019].

Доклинические данные предполагают, что период 6–8 недель необходим для установления стабильной слизистой оболочки вокруг имплантата. Зрелое периимплантатное уплотнение слизистой оболочки состоит из соединительной эпителиальной ткани длиной 1,64–2,35 мм и нижележащей соединительной ткани длиной 0,50–1,80 мм.

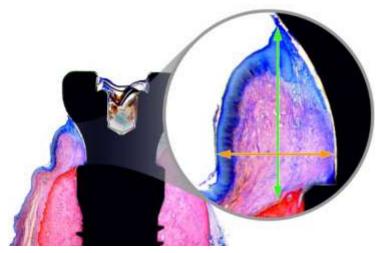
Были установлены сопоставимые размеры слизистой оболочки периимплантата для различных систем имплантатов (системы Astra Tech, BrSnemark и Straumann) и топографии поверхности (шероховатая или точеная, титановая плазменно-напыленная или протравленная кислотой пескоструйная обработка). Эпителиальные и соединительнотканные



компартменты высотой 2 мм и 1–1,5 мм соответственно формируются вокруг керамических и титановых абатментов имплантатов, в то время как на абатментах из золотого сплава или золото-платинового сплава невозможно сформировать соответствующее уплотнение слизистой вокруг имплантата [Розов и др., 2020].

Данные о влиянии схемы заживления (например, одноэтапной или двухэтапной процедуры) на размеры супракрестальных мягких тканей вокруг имплантата остаются спорными. В некоторых исследованиях наблюдались сходные размеры соединительного эпителия и соединительной ткани у погруженных и непогруженных имплантатов, тогда как в одном исследовании авторы обнаружили значительно более длинный соединительный эпителий вокруг имплантатов, установленных по двухэтапному протоколу.

Более того, доклиническое наблюдение показало, что формирование периимплантатной слизистой оболочки на участках альвеолярного гребня с исходной толщиной слизистой оболочки до 2 мм стабильно приводило к резорбции маргинальной кости, хотя размеры прикрепления слизистой оболочки к имплантатам были аналогичны таковым участкам – с толщиной слизистой более 2 мм [Зорина и др., 2019] (рис. 1).



Puc 1. Размеры слизистой оболочки вокруг имплантата Fig. 1. Dimensions of the mucosa around the implant

Размеры супракрестальной слизистой оболочки вокруг имплантата были дополнительно уточнены в гистологических исследованиях человека. По данным доклинических исследований, слизистая оболочка, обращенная к имплантату, состоит из соединительного эпителия (длиной в среднем 1,88–1,96 мм) и соединительной ткани (длиной в среднем 0,45–1,7 мм) [Кулаков и др., 2020] (рис. 2).

Вокруг непогружных имплантатов периимплантатный комплекс мягких тканей полностью развился в течение 8 недель после заживления раны. Не было обнаружено различий в высоте соединительного эпителия и соединительной ткани между абатментами имплантатов с различными характеристиками шероховатости поверхности и гидрофильности.

В соответствии с доклиническими данными, начальное ремоделирование кости привело к значительно большей потере маргинальной кости в местах установки имплантатов с исходной толщиной слизистой оболочки вертикального альвеолярного гребня до 2 мм (средняя потеря кости 1,61 мм мезиально и 1,28 мм дистально) по сравнению с участками, имеющими толщину слизистой оболочки более 2 мм (средняя потеря костной массы 0,26 мм мезиально и 0,09 мм дистально). На потерю маргинальной кости не влияло расположение микрозазора (т. е. поверхность контакта имплантат – абатмент, расположенная супракрестально или на уровне кости) [Походенько-Чудакова, Савич, 2021].



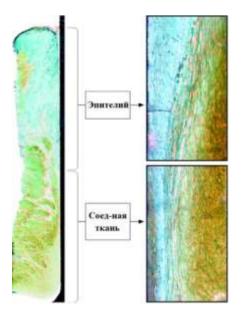


Рис. 2. Гистологический вид компонентов мягких тканей вокруг имплантата (образец человека, окраска по Гольднеру, исходное увеличение ×15)

Fig. 2. Histological view of the peri-implant soft tissue components (human specimen, Goldner stain, original magnification ×15)

Напротив, результаты недавнего 12-месячного рандомизированного клинического исследования указывают на значительную связь между высотой абатмента и степенью начальной потери маргинальной кости, прилегающей к имплантатам с переключением платформы, независимо от начальной вертикальной мягкости вокруг имплантата, толщина ткани (до 2 мм против более 2 мм). Фактически после установки абатментов высотой 1 мм (0,59–0,80 мм) произошла значительно более высокая потеря маргинальной кости, чем при установке абатментов высотой 3 мм (0,28–0,37 мм) [Смоленцев и др., 2019.]

Было показано, что вертикальные размеры мягких тканей вокруг имплантата, измеренные с помощью зондирования кости, зависят от фенотипа мягких тканей (определяемого по прозрачности датчика). Для толстого фенотипа мягких тканей (т. е. контур датчика не виден) вертикальная высота слизистой оболочки вокруг имплантата составила 3,79 мм в средней части лица и 4,45–4,46 мм в интерпроксимальных областях.

Меньшие размеры были зарегистрированы вокруг имплантатов, демонстрирующих тонкий фенотип мягких тканей (т. е. видимый контур датчика; среднее лицо: 3,38 мм; интерпроксимальное: 3,76–3,79 мм).

Экспериментальное исследование с использованием модели выявило обратную корреляцию между горизонтальной толщиной слизистой оболочки в местах установки имплантатов и толщиной щечной костной пластины. В частности, титановые имплантаты, состоящие из двух частей, были помещены в гребни с хроническими латеральными поражениями, что привело к дефектам вестибулярного расхождения, которые остались без лечения.

После скрытого периода заживления в течение 2 и 8 недель самые высокие значения толщины слизистой оболочки были обнаружены в областях остаточных дефектов (т. е. отсутствие костной поддержки) по сравнению с контрольными точками (т. -fect и на костном гребне соответственно). Кроме того, в регионах, где отсутствует лицевая кость, толщина слизистой оболочки имеет тенденцию к увеличению между 2 неделями (медиана: 1,9 мм) и 8 неделями (2,2 мм), что демонстрирует компенсацию дефицита лицевой кости за счет физиологического увеличения толщины слизистой оболочки [Ильин и др., 2021].



В соответствии с вышеупомянутым доклиническим исследованием, одно клиническое исследование показало, что дефицит вестибулярной кости, возникший после удаления зуба, компенсировался физиологическим увеличением горизонтальной толщины мягких тканей.

В частности, на участках с толщиной лицевой кости менее 1 мм в переднем отделе верхней челюсти толщина горизонтальных мягких тканей после удаления значительно увеличилась через 8 недель (0,7 мм сразу после удаления и 8,3 мм через 8 недель). Это увеличение скрывало выраженную нижележащую вертикальную резорбцию кости на 7,5 мм. Напротив, в участках с толщиной кости более 1 мм наблюдалась вертикальная потеря кости на 1,1 мм, а горизонтальная толщина мягких тканей оставалась стабильной (0,8 мм сразу после экстракции против 0,7 мм через 8 недель заживления) [Каримов и др., 2021].

Средняя горизонтальная толщина слизистой оболочки в здоровых местах имплантации, измеренная различными методами (ультразвуковые или цифровые измерения) и в контрольных точках, колебалась от 0,75 до 2,2 мм. Сопоставимые горизонтальные измерения толщины мягких тканей появились в различных местах расположения имплантатов (т. е. верхняя/нижняя челюсть) и положениях (т. е. передних/задних участках).

При наличии периимплантатного заболевания (т. е. периимплантатного мукозита и периимплантита) горизонтальная толщина мягких тканей вокруг имплантата значительно увеличивалась по сравнению со здоровыми участками, но не отличалась между имплантатами, у которых был диагностирован периимплантатный мукозит и периимплантит (здоровые: 1,10 мм, периимплантатный мукозит 1,68 мм; периимплантит: 1,61 мм; р < 0,001).

Не было обнаружено связи между горизонтальной толщиной слизистой оболочки и значениями глубины зондирования в соответствующих местах установки имплантатов как для здоровых, так и для больных мест установки имплантатов [Евтухов и др., 2021].

#### Резюме:

- 1. Мягкотканный комплекс у дентальных имплантатов развивается в течение 8 недель вследствие установления биологической ширины.
- 2. Супракрестальная слизистая оболочка вокруг имплантата состоит из соединительного эпителия длиной 2 мм и соединительной ткани длиной в среднем 1 мм.
- 3. Сходные вертикальные размеры мягких тканей вокруг имплантата были обнаружены независимо от типа имплантата или характеристик поверхности абатмента.
- 4. Было показано, что вертикальная высота мягких тканей зависит от биотипа мягких тканей, при этом меньшие размеры зарегистрированы вокруг имплантатов с тонким биотипом мягких тканей.
- 5. Аналогичные горизонтальные размеры мягких тканей были измерены в различных местах расположения имплантатов (т. е. верхняя/нижняя челюсть) и положениях (т. е. переднем/заднем).
- 6. Горизонтальная толщина мягких тканей значительно увеличилась в местах установки имплантатов с диагнозом периимплантатные заболевания (т. е. периимплантатный мукозит и периимплантит).

Для объективной оценки периимплантатных мягких тканей было предложено несколько индексов. Они включают оценку заполнения интерпроксимального сосочка, высоты мягких тканей средней части лица, а также выпуклости, цвета и текстуры мягких тканей с лицевой стороны, которые характеризуют эстетику тканей вокруг имплантата [Ильин и др., 2021].

На амбразуру межпроксимального пространства вокруг одиночного имплантата может влиять ряд факторов. Было обнаружено, что одним из наиболее важных факторов является расстояние по вертикали от интерпроксимального гребня кости до контактной точки реставрации. В начале 1990-х Тагпоw и коллеги наблюдали полное заполнение сосочка почти во всех случаях, когда расстояние по вертикали от точки контакта до гребня кости составляло 5 мм или менее (рис. 3).







Рис. 3. *а)* Рекомендуемые вертикальные и горизонтальные размеры для установки одиночного имплантата в переднем отделе верхней челюсти: вертикальный размер точки контакта с крестальной костью ≥ 5 мм, горизонтальное расстояние от зуба до имплантата ≥ 1,5 мм *б)* Прикрепление и уровень кости на соседних зубах имеют большое влияние на установление высоты сосочка

Fig. 3. a) Recommended vertical and horizontal dimensions for single implant placement in the anterior maxilla: vertical size of the point of contact with the crestal bone  $\geq 5$  mm, horizontal distance from the tooth to the implant  $\geq 1.5$  mm

b) Attachment and level of bone on adjacent teeth have a major influence on establishing papilla height

Напротив, сосочек присутствовал в 56 % и 27 % или даже меньшем количестве случаев, когда это вертикальное расстояние увеличивалось до 6 мм и не менее 7 мм соответственно. Это наблюдение позднее было подтверждено клиническим исследованием, выявившим регенерацию сосочка рядом с одиночными имплантатами почти во всех случаях, когда точка контакта находилась на расстоянии 5 мм от костного гребня. Однако как только вертикальное расстояние увеличилось, регенерацию сосочка было трудно предсказать [Розов, Трезубов, 2021].

Совсем недавно в систематическом обзоре, включавшем 12 клинических исследований, было обнаружено, что вертикальное расстояние между межпроксимальным уровнем кости и точкой контакта протеза составляет от 2 до 11 мм с частичным или полным заполнением сосочка (оценка по Джемту 2–3) в 56,5–100 % случаев.

Хотя установить идеальное пороговое значение, которое коррелирует с полным наличием сосочка, было невозможно, общая тенденция показала, что меньшее расстояние по вертикали от точки контакта до костного гребня приводит к более высокому проценту заполнения сосочка.



Основываясь на выводах вышеупомянутого систематического обзора, в отчете второй консенсусной встречи Фонда остеологии сделан вывод о том, что в настоящее время «существует ограниченное количество доказательств того, что вертикальное расстояние от крестальной кости до основания межпроксимальной контактной точки у одиночных имплантатов, влияет на высоту интерпроксимального сосочка» [Никитин, Первов, 2019].

Напротив, имеются убедительные доказательства того, что высота сосочка между имплантатом и зубом преимущественно зависит от уровня клинического прикрепления соседнего зуба.

#### Обсуждение

Из этого следует, что для снижения риска эстетических осложнений необходимо комплексное обследование пародонта, включая интерпроксимальное зондирование для оценки уровня прикрепления соседнего зуба.

В связи с вертикальной и горизонтальной потерей костной ткани на 1,5–2,0 мм и 1,0–1,5 мм соответственно, которая возникает, когда имплантат подвергается воздействию среды полости рта, рекомендуется поддерживать горизонтальное расстояние 1,0–1,5 мм между зубом и имплантатом для сохранения кости, прилегающей к зубам.

Для немедленной установки имплантата было предложено минимальное расстояние 2 мм от соседних зубов. По данным клинических исследований, сосочек отсутствовал в 60–70 % случаев при горизонтальном расстоянии менее 2,5–3 мм. Напротив, было показано, что горизонтальное расстояние между имплантатом и соседним зубом в 2,5–4 мм в значительной степени связано с полным заполнением интерпроксимального сосочка [Яблоков, 2019].

Однако многочисленные исследования сообщают о противоречивых результатах, указывающих на отсутствие значимой корреляции между горизонтальным расстоянием между имплантатом и зубом в отношении наличия сосочка.

Существуют противоречивые данные о влиянии времени восстановления имплантата на заполнение интерпроксимального сосочка. В частности, одно 12-месячное рандомизированное клиническое исследование выявило значительно более низкие значения папиллярного индекса (согласно шкале Джемта) для имплантатов, восстановленных немедленно, по сравнению с имплантатами после отсроченной реставрации (т. е. через 4 месяца после установки).

Количество пациентов с полным заполнением сосочка как с мезиальной, так и с дистальной стороны после немедленной и отсроченной реставрации имплантатами составило 28 % и 46 % соответственно.

Напротив, другое рандомизированное клиническое исследование показало сопоставимую высоту межпроксимального сосочка после немедленной и отсроченной реставрации имплантатами в течение 12-месячного периода, что привело к выводу, что реставрационная процедура не влияла на наличие сосочка. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что однокомпонентные и двухкомпонентные имплантаты демонстрируют сопоставимые результаты лечения с точки зрения высоты мезиального и дистального сосочков в течение среднего периода наблюдения 3,7 и 9,5 лет соответственно [Максюков и др., 2019].

Что касается дизайна соединения имплантат — абатмент, результаты рандомизированного клинического исследования показали, что имплантаты с несоответствующими интерфейсами имплантат — абатмент (дизайн с переключением платформы) имели увеличение высоты сосочка в течение 2-летнего периода наблюдения, тогда как межпроксимальный сосочек показал апикальную миграцию на имплантатах с соответствующими соединениями имплантат — абатмент (+ 0,18 мм и - 0,88 мм соответственно;  $p \le 0,005$ ).

Было обнаружено, что неполные мезиальные сосочки рядом с одиночным имплантатом в переднем отделе верхней челюсти связаны с пародонтитом, хирургическим вмеша-



тельством с реконтурированием альвеолярного гребня и расстоянием между костной вершиной и цементно-эмалевым соединением более 1,5 мм.

#### Выводы

- 1. Такие факторы, как заболевание пародонта (отношение шансов 13,0, p < 0,001), отсутствие контактной точки, наличие костной пластики в месте имплантации (направленная костная регенерация одновременно с установкой имплантата или размещение имплантата в ранее наращенной кости; отношение шансов 4,3, p < 0,004), тонкий фестончатый биотип десны (отношение шансов 3, 7, p < 0,011) и расстояние между вершиной кости и цементно-эмалевой границей более 1,5 мм оказались факторами, связанными с неполным заполнением дистального сосочка [Дурново, Дьякова, 2019].
- 2. В соответствии с этими выводами годичное проспективное исследование показало, что толстый биотип в значительной степени связан (p < 0.05) с наличием сосочка при реставрации одиночными имплантатами в передних отделах верхней и нижней челюсти.
- 3. Однако сообщалось и об обратном: не было обнаружено связи между неполным интерпроксимальным сосочком и биотипом десны как для имплантатов, установленных немедленно, так и для имплантатов, установленных на заживших участках, а также для имплантатов с конструкцией переключения платформ в передних областях зуба верхней челюсти.

#### Список литературы

- Василюк В.П., Штраубе Г.И., Четвертных В.А., Файзрахманов Р.А., Долгова Е.В. 2019. Ретроспективное исследование дефектов и деформаций челюстей. Уральский медицинский журнал. 12 (180): 26–29. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.08
- Дурново Е.А., Дьякова М.В. 2019. Анализ динамики беззубого альвеолярного гребня челюстей в эстетической зоне. Российский вестник дентальной имплантологии. 1 (2): 15–21.
- Евтухов В.Л., Максимович Е.В., Рутковская И.Л. 2021. Отдаленные результаты применения кальций-фосфатной керамики при дефектах костей лицевого скелета. Стоматология. Эстетика. Инновации. 5 (4): 368–372. doi: 10.34883/PI.2021.5.4.005
- Зорина О.А., Абаев З.М., Магомедов Р.Н., Проходная В.А., Максюкова Е.С. 2019. Диагностическая информативность определения остеомаркеров в сыворотке крови при хроническом генерализованном пародонтите средней и тяжелой степени. Стоматология. 98 (1): 17–20. doi: 10.17116/stomat20199801117
- Ильин С.В., Гребнев Г.А., Тегза В.Ю. 2021. Методы стоматологической реабилитации при полной и вторичной адентии у военно-служащих и прикрепленного контингента в военно-медицинских учреждениях. Медицина и образование. 2 (8): 20–22.
- Ильин С.В., Гребнев Г.А., Тегза В.Ю., Иорданишвили А.К., Асатурян Е.Г. 2021. Частота использования различных имплантационных систем дентальной имплантации в военно-медицинских организациях. Институт стоматологии. 4 (93): 38–39.
- Каримов С.М., Ашуров Г.Г., Нуров Д.И. 2021. Влияние анатомических параметров преддверия полости рта на состояние пародонтальных структур у соматических больных с сочетанной патологией пародонта и зубочелюстных аномалий. Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. 11 (2): 43–48.
- Кулаков А.А., Бадалян В.А., Хамраев Т.К., Каспаров А.С., Брутян В.А. 2020. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани. Российский стоматологический журнал. 24 (2): 114–118. doi: 10.17816/728-2802-2020-24-2-114-118
- Максюков С.Ю., Максюкова Е.С., Пилипенко К.Д., Кипиани Ш.Г. 2019. Профилактика осложнений синус-лифтинга и дентальной имплантации у лиц пожилого возраста. Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. Казань. С. 208–214.
- Никитин С.Г., Первов Ю.Ю. 2019. Влияние физико-химических факторов, возникающих в элементах имплантационных систем, на центральные винты головок при реабилитации



- пациентов в клинике ортопедической стоматологии. Российский вестник дентальной имплантологии. 3–4 (45–46): 66–74.
- Остапович А.А., Ивашенко С.В., Гузов С.А., Беззубик С.Д., Клименко В.В., Гамзелева Т.В. 2020. Морфологическая характеристика остеоинтеграции дентальных имплантатов. Современная стоматология. 4: 50–55.
- Походенько-Чудакова И.О., Савич А.О. 2021. Новые направления исследований по использованию имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Вятский медицинский вестник. 1 (69): 91–95. doi: 10.24411/2220-7880-2021-10160
- Розов Р.А., Герасимов А.Б., Азарин Г.С., Гусев А.В. 2020. Замещение дефектов зубного ряда верхней челюсти с использованием имплантационных конструкций с малым количеством опор (3-летнее наблюдение). Клиническая стоматология. 4 (96): 67–74. doi: 10.37988/1811-153X 2020 4 67
- Розов Р.А., Трезубов В.Н. 2021. Цифровая трансформация алгоритма имплантационного протезирования. Проблемы стоматологии. 17 (2): 156–162. doi: 10.18481/2077-7566-20-17-2-156-162
- Смоленцев Д.В., Гурин М.В., Венедиктов А.А., Евдокимов С.В., Фадеев Р.А. 2019. Получение ксеногенной костной крошки для имплантаций с помощью сверхкритической флюидной экстракции. Медицинская техника. 4 (316): 8–10.
- Яблоков А.Е. 2019. Оценка оптической плотности костной ткани при дентальной имплантации. Российская стоматология. 12 (3): 8–13. doi: 10.17116/rosstomat2019120318

#### References

- Vasilyuk V.P., Shtraube G.I., Chetvertny`x V.A., Fajzraxmanov R.A., Dolgova E.V. 2019. Retrospektivnoe issledovanie defektov i deformacij chelyustej [Retrospective study of defects and deformities of the jaws]. Ural`skij medicinskij zhurnal. 12 (180): 26–29. DOI: 10.25694/URMJ.2019.12.08
- Durnovo E.A., D'yakova M.V. 2019. Analiz dinamiki bezzubogo al'veolyarnogo grebnya chelyustej v e'steticheskoj zone [Analysis of the dynamics of the edentulous alveolar ridge of the jaws in the aesthetic zone]. Rossijskij vestnik dental'noj implantologii 1 (2): 15–21.
- Evtuxov V.L., Maksimovich E.V., Rutkovskaya I.L. 2021. Otdalenny`e rezul`taty` primeneniya kal`cij-fosfatnoj keramiki pri defektax kostej licevogo skeleta [Long-term results of the use of calcium-phosphate ceramics for defects in the bones of the facial skeleton]. Stomatologiya. E`stetika. Innovacii. 5 (4): 368–372. DOI: 10.34883/PI.2021.5.4.005
- Zorina O.A., Abaev Z.M., Magomedov R.N., Proxodnaya V.A., Maksyukova E.S. 2019. Diagnosticheskaya informativnost` opredeleniya osteomarkerov v sy`vorotke krovi pri xronicheskom generalizovannom parodontite srednej i tyazheloj stepeni [Diagnostic information content of determination of osteomarkers in blood serum in chronic generalized periodontitis of moderate and severe degree]. Stomatologiya. 98 (1): 17–20. DOI: 10.17116/stomat20199801117
- Il'in S.V., Grebnev G.A., Tegza V.Yu. 2021. Metody` stomatologicheskoj reabilitacii pri polnoj i vtorichnoj adentii u voenno-sluzhashhix i prikreplennogo kontingenta v voenno-medicinskix uchrezhdeniyax [Methods of dental rehabilitation in case of complete and secondary edentulism in military personnel and attached contingent in military medical institutions]. Medicina i obrazovanie. 2 (8): 20–22.
- II'in S.V., Grebnev G.A., Tegza V.Yu. Iordanishvili A.K., Asaturyan E.G. 2021. Chastota ispol'zovaniya razlichny'x implantacionny'x sistem dental'noj implantacii v voenno-medicinskix organizaciyax [The frequency of use of various implant systems of dental implantation in military medical organizations]. Institut stomatologii. 4 (93): 38–39.
- Karimov S.M., Ashurov G.G., Nurov D.I. 2021. Vliyanie anatomicheskix parametrov preddveriya polosti rta na sostoyanie parodontal`ny`x struktur u somaticheskix bol`ny`x s sochetannoj patologiej parodonta i zubochelyustny`x anomalij [Influence of anatomical parameters of the vestibule of the oral cavity on the state of periodontal structures in somatic patients with combined periodontal pathology and dentoalveolar anomalies]. Medicinskij vestnik Nacional`noj akademii nauk Tadzhikistana. 11 (2): 43–48.



- Kulakov A.A., Badalyan V.A., Xamraev T.K., Kasparov A.S., Brutyan V.A. 2020. Bar`erny`e membrany` dlya regeneracii kostnoj tkani [Barrier membranes for bone tissue regeneration]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 24 (2): 114–118. DOI: 10.17816/728-2802-2020-24-2-114-118
- Maksyukov S.Yu., Maksyukova E.S., Pilipenko K.D., Kipiani Sh.G. 2019. Profilaktika oslozhnenij sinusliftinga i dental`noj implantacii u licz pozhilogo vozrasta [Topical issues of dentistry]. Aktual`ny`e voprosy` stomatologii. Sbornik nauchny`x trudov, posvyashhenny`j osnovatelyu kafedry` ortopedicheskoj stomatologii KGMU professoru Isaaku Mixajlovichu Oksmanu. Kazan`. S. 208–214.
- Nikitin S.G., Pervov Yu.Yu. 2019. Vliyanie fiziko-ximicheskix faktorov, voznikayushhix v e`lementax implantacionny`x sistem, na central`ny`e vinty` golovok pri reabilitacii pacientov v klinike ortopedicheskoj stomatologii [Influence of physicochemical factors arising in the elements of implantation systems on the central screws of the heads during the rehabilitation of patients in the clinic of orthopedic dentistry]. Rossijskij vestnik dental`noj implantologii. 3–4 (45–46): 66–74.
- Ostapovich A.A., Ivashenko S.V., Guzov S.A., Bezzubik S.D., Klimenko V.V., Gamzeleva T.V. 2020. Morfologicheskaya xarakteristika osteointegracii dental`ny`x implantatov [Morphological characteristics of osseointegration of dental implants]. Sovremennaya stomatologiya. 4: 50–55.
- Poxoden'ko-Chudakova I.O., Savich A.O. 2021. Novy'e napravleniya issledovanij po ispol'zovaniyu implantacionny'x materialov v xirurgicheskoj stomatologii i chelyustno-licevoj xirurgii [New directions of research on the use of implant materials in surgical dentistry and maxillofacial surgery]. Vyatskij medicinskij vestnik. 1 (69): 91–95. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10160
- Rozov R.A., Gerasimov A.B., Azarin G.S., Gusev A.V. 2020. Zameshhenie defektov zubnogo ryada verxnej chelyusti s ispol`zovaniem implantacionny`x konstrukcij s maly`m kolichestvom opor (3-letnee nablyudenie) [Replacement of defects in the dentition of the upper jaw using implant structures with a small number of supports (3-year observation)]. Klinicheskaya stomatologiya. 4 (96): 67–74. DOI: 10.37988/1811-153X\_2020\_4\_67
- Rozov R.A., Trezubov V.N. 2021. Cifrovaya transformaciya algoritma implantacionnogo protezirovaniya [Digital transformation of the implant prosthetics algorithm]. Problemy` stomatologii. 17 (2): 156–162. DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-156-162
- Smolencev D.V., Gurin M.V., Venediktov A.A., Evdokimov S.V., Fadeev R.A. 2019. Poluchenie ksenogennoj kostnoj kroshki dlya implantacij s pomoshh`yu sverxkriticheskoj flyuidnoj e`kstrakcii [Preparation of xenogenic bone chips for implantation using supercritical fluid extraction]. Medicinskaya texnika. 4 (316): 8–10.
- Yablokov A.E. 2019. Ocenka opticheskoj plotnosti kostnoj tkani pri dental`noj implantacii [Evaluation of the optical density of bone tissue during dental implantation]. Rossijskaya stomatologiya. 12 (3): 8–13. DOI: 10.17116/rosstomat2019120318

**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 05.09.2022 Поступила после рецензирования 07.09.2022 Принята к публикации 07.09.2022

Received 05.09.2022 Revised 07.09.2022 Accepted 07.09.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Шауки Ал-Тайиб Абашар Ал-Бахари**, челюстно-лицевой хирург факультета стоматологии, Министерство образования, Наджранский университет, Саудовская Аравия

©ORCID: 0000-0003-1763-0044

**Shauki Al-Tayyib Abashar Al-Bahari,** Oral and Maxillofacial Surgeon of the Faculty of Dentistry, Ministry of Education Najran University Faculty of Dentistry, Saudi Arabia



УДК 616.716 DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-291-301 Оригинальное исследование

## Ортопедическая реабилитация больных со сложносоставными дефектами средней зоны лица

Кадыров М.Х.<sup>©</sup>, Ворисов А.А.<sup>©</sup>, Кадыров М.М.<sup>©</sup>, Сальников А.Н.<sup>©</sup>, Калырова С.М.<sup>©</sup>

Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Россия, 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93 E-mail: maruf\_70@mail.ru

Аннотация. Авторы статьи представляют успешные результаты ортопедического лечения 16 больных с приобретенными сложносоставными дефектами средней зоны лица различного генеза и локализации. Для более детального изучения и облегчения планирования стоматологической реабилитации была использована классификация дефектов по P.G. Cordeiro и E. Santamaria (2000). В плане диагностики были проведены следующие методы обследования: опрос, сбор анамнеза, осмотр, пальпация мягких тканей челюстно-лицевой области, антропометрические измерения сегментов челюстей, измерение и сравнение высоты всех зон лица. Проведены дополнительные методы исследования в виде: изучения гемограммы; ортопантомография; конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ); денситометрия челюстных костей; капилляроскопия слизистых оболочек преддверия и собственно полости рта; изготовление диагностических моделей челюстей и маски лица. После эпителизации раневых поверхностей были предприняты попытки устранить дефекты. Всем больным изготовили пострезекционные протезы с использованием в качестве опоры подлежащие ткани, оставшиеся зубы или дентальные имплантаты. Во всех клинических случаях удалось заместить дефекты средней зоны лица пострезекционными протезами. При сложных типах резекции (3б и 4 типы) с энуклеацией орбиты изготовлены искусственные протезы верхней челюсти и глаза с участием офтальмолога. Что касается адаптации к протезам, быстрее всего наступило привыкание к протезам с опорами на естественных зубах или установленных имплантатах при односторонних изъянах. Во всех случаях получены хорошие результаты лечения.

**Ключевые слова:** сложносоставные дефекты средней зоны лица, реабилитация, состояние протезного ложа, сегментарные, обширные дефекты тканей средней зоны лица, комплексное лечение больных, установка дентальных имплантатов, изготовление пострезекционных протезов, способы фиксации протезов к опорным тканям и органам

**Для цитирования**: Кадыров М.Х., Ворисов А.А., Кадыров М.М., Сальников А.Н., Кадырова С.М. Ортопедическая реабилитация больных со сложносоставными дефектами средней зоны лица. Актуальные проблемы медицины. 45 (3): 291–301. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-291-301

### Orthopedic Rehabilitation of Patients with Complex Defects of the Middle Zone of the Face

Marufzhon Ch. Kadyrov<sup>®</sup>, Akbar A. Vorisov<sup>®</sup>, Maksudzhon M. Kadyrov<sup>®</sup>, Aleksandr N. Salnykov<sup>®</sup>, Sehrangez M. Kadyrova<sup>®</sup>

Tambov State University named after G.R. Derzhavin, 93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia E-mail: maruf\_70@mail.ru

**Abstract.** The authors of the article present the successful results of orthopedic treatment of 16 patients with complex defects of the middle zone of the face various genesis and localization. For a more detailed study



and to facilitate the planning of orthopedic rehabilitation, we used the classification of defects by P.G. Cordeiro and E. Santamaria (2000). In terms of diagnostics, the following examination methods were carried out: questioning, anamnesis, examinations, palpations of the soft tissues of maxillofacial region, anthropometric measurements of the jaw segments, measurement and comparison of the height of all areas of the face. Additional research methods were used in form of: studying a gemogram, orthopantomography, cone beam computed tomography (CBCT), densitometry of the jaw bones, capillaroscopy of the mucous membranes of the vestibule and, accordingly, the oral cavity, making diagnostic models of the jaws and face masks. After epithelization of the wound surfaces, attempts were made to eliminate the defects. All patients received post-resection prostheses, using underlying tissues, remaining teeth or dental implants as a support. In all clinical cases, it was possible to replace defects in the middle zone of the face with post-resection prostheses. For complex types of resection (types 3b and 4) with enucleation of the orbit, artificial prostheses of the upper jaw and eye were made with participation of an ophthalmologist. With regard to adaptation to prostheses, accustoming to prostheses supported by natural teeth or implants with unilateral defects was the fastest. Good treatment results were obtained in all cases.

**Keywords:** complex defects of the middle zone of the face, rehabilitation, condition of the prostheses bed, segmental, extensive tissue defects of the middle zone of the face, complex treatment of patients, installation of dental implants, production of post-resection prostheses, ways of fixing prostheses to supporting tissues and organs

**For citation**: Kadyrov M.Ch., Vorisov A.A., Kadyrov M.M., Salnykov A.N., Kadyrova S.M. Orthopedic Rehabilitation of Patients with Complex Defects of the Middle Zone of the Face. Challenges in Modern Medicine. 45 (3): 291–301 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-291-301

#### Введение

Число больных с дефектами челюстно-лицевой области имеет тенденцию к увеличению, и это связано с множественными этологическими факторами, такими как неогнестрельные и огнестрельные травмы; специфические и неспецифические воспалительные процессы; доброкачественные и злокачественные новообразования; обширные дефекты врожденного генеза [Лесных, 2005; Чуркин, 2010; Гайтер и др., 2019; Пустовая, 2021; Ubaydullaev et al., 2021]. Особое значение приобретают так называемые пострезекционные дефекты челюстей из-за опухолевых процессов. Злокачественные новообразования верхней челюсти встречаются в три раза чаще, чем на нижней челюсти [Пачес, 1983; Соловьев, 1983]. Оказание полноценной помощи пациентам со сложносоставными дефектами и деформациями средней зоны лица из-за структуры является достаточно сложной задачей [Шумский и др., 2017; Карасева, 2018, 2020; Митин и др., 2018]. Из-за анатомических и гистологических особенностей строения данной области встречаются формирования разнообразных дефектов по локализации, объему, форме, составу. Наибольшие затруднения возникают при обширных сквозных дефектах, когда встречаются изъяны костных структур и мягких тканей. Особое место для решения данной проблемы занимает ортопедическая реабилитация, ибо возникают все возможные нарушения как функционального, так и косметического характера. Использование ортопедических конструкций позволяет устранить потерю жевательной эффективности, речевой и эстетической недостаточности и тем самым улучшает качество жизни носителей этих изъянов [Гайтер и др., 2019; Шанидзе и др., 2020; Пустовая и др., 2021; Ubaydullaev et al., 2021; Kochurova et al., 2022].

**Целью исследования** является оценка адаптации и удовлетворенности пациентов к пострезекционным протезам верхней челюсти с приобретенными дефектами верхней челюсти.

#### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением за период с 2000 по 2022 года находились 16 больных с приобретенными сложносоставными дефектами средней зоны лица различного генеза и



локализации (таб. 1 и 2). Для более детального изучения и облегчения планирования ортопедической реабилитации была использована классификация дефектов по Р.G. Cordeiro и Е. Santamaria (2000). Согласно данной классификации, авторы разделили резекции верхней челюсти на следующие 4 варианта. Вариант 1 — частичная резекция верхней челюсти с вовлечением только 1—2 стенок верхней челюсти без затрагивания твердого неба. Вариант 2 — субтотальная резекция верхней челюсти с удалением 5—6 стенок верхней челюсти (твердого неба, передней, задней, латеральной и медиальной стенок). Вариант 3а — тотальная резекция верхней челюсти с сохранением содержимого орбиты: удаление всех 6 стенок верхней челюсти. Вариант 3б — тотальная резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты: удаление всех 6 стенок верхней челюсти с удалением содержимого орбиты. Вариант 4 — орбитомаксиллэктомия с резекцией 5 верхних стенок верхней челюсти (нижняя стенка орбиты, передняя, задняя, латеральная и медиальная стенки) и содержимого орбиты с сохранением твердого неба.

Таблица 1 Table 1

Распределение больных с дефектами верхней челюсти в зависимости от причины и количество больных

Distribution of patients with defects of the maxilla depending on the cause and number of patients

	Этиология дефекта верхней челюсти	Количество больных (абс.)				
1	Рак верхней челюсти, исходящий из эпителия	6				
1	верхнечелюстного синуса	O				
2	Прорастание рака слизистой оболочки твердого и	5				
	мягкого неба в верхнюю челюсть	3				
3	Саркомы верхней челюсти	2				
4	Огнестрельные ранения средней зоны лица	3				
	Всего	16				

Таблица 2 Table 2

Распределение больных с дефектами верхней челюсти в зависимости от локализации, согласно классификации, Cordeiro и Santamaria (2000)

Distribution of patients with defects of the maxilla depending on the location according to the classification by Cordeiro и Santamaria (2000)

Локализация дефекта верхней челюсти	Количество больных (абс.)
Тип 1	3
Тип 2	7
Тип 3	3
Тип 4	3
Всего	16

В плане диагностики были проведены следующие методы обследования: опрос, сбор анамнеза, осмотр, пальпация мягких тканей челюстно-лицевой области, антропометрические измерения сегментов челюстей, измерение и сравнение высоты всех зон лица. Проведены дополнительные методы исследования в виде: изучения гемограммы; ортопантомография; конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ); денситометрия челюстных костей; капилляроскопия слизистых оболочек преддверия и собственно полости рта; изготовление диагностических моделей челюстей и маски лица. После эпителизации раневых поверхностей были предприняты попытки устранить дефекты. Всем больным изготовлены пострезекционные протезы на верхней челюсти с использованием в качестве опоры подлежащих тканей, оставшихся зубов или дентальных имплантатов.



Для наглядности приводим иллюстрации пациента с дефектом верхней челюсти, с непосредственными и отдаленными результатами комплексного лечения:

Больной А. 1957 г. р., обратился с диагнозом: пострезекционный дефект верхней челюсти справа с остэктомией по второму типу согласно классификации Cordeiro и Santamaria (2000). Обширное ротоносовое соустье. Из анамнеза: находился в отделении опухолей головы и шеи с наличием обширной опухоли средней зоны лица справа. Степень распространенности опухолевого процесса по классификации TNM: T2N0M0, Ib клиническая группа. Выполнена морфологическая верификация диагноза путем инцизионной биопсии. Принимал курсы химиотерапии и лучевой терапии в предоперационном периоде. В 1994 году под общим эндотрахеальным наркозом произведена резекция верхней челюсти справа по поводу остеогенной саркомы. Спустя 3 недели после операции изготовлен пострезекционный протез на верхней челюсти справа с кламмерными фиксациями на сохраненных зубах левой верхней челюсти. Пострезекционный протез использован в течение 28 лет. Однако после потери опорных зубов вследствие поражения кариозным процессом и частичного изменения рельефа протезного ложа возникла потребность для повторного протезирования имеющегося дефекта верхней челюсти. Выполнено удаление разрушенных зубов на левой половине верхней челюсти с использованием направленной костной регенерации с последующей дентальной имплантацией. Использованы 4 винтовые внутрикостные зубные имплантаты компании MegaGen (Корея). Спустя 4 месяца были изготовлены металлокерамические коронки на имплантатах. Изъян верхней челюсти справа устранен пустотелым пострезекционным протезом с кламмерной фиксацией. В относительно короткие сроки устранены все имеющиеся косметические и функциональные нарушения в виде нарушение речи, акта жевания, глотания. Больной успешно пользуется протезом (рис. 1–9).

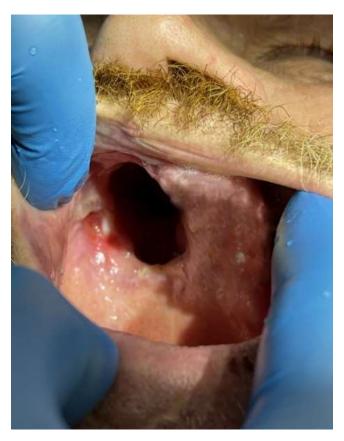


Рис. 1. Вид дефекта верхней челюсти и состояние окружающих мягких тканей Fig. 1. Type of defect of maxilla and the condition of the surrounding soft tissues





Рис. 2. Модель верхней челюсти после установки 4-х дентальных имплантатов. Старый пострезекционный протез верхней челюсти был использован в качестве шаблона Fig. 2. Model of the maxilla after the installation of 4 dental implants. Old post-resection maxillary prosthesis used as template



Puc. 3. Изготовление каркаса для металлокерамических коронок с подгонкой к имплантатам Fig. 3. Fabrication of a framework for metal-ceramic crowns with fitting to implants





Рис. 4. Модель сегмента верхней челюсти. Предварительное нанесение керамической массы Fig. 4. Maxillary segment model, prelaminary application of ceramic mass



Рис. 5. Фиксация металлокерамических коронок на имплантатах при помощи цемента Fig. 5. Fixation of metal-ceramic crowns on impants with cement





Рис. 6. Модель верхней челюсти для изготовления пустотелого пострезекционного протеза верхней челюсти

Fig. 6. Model of the upper jaw for the manufacture of a hollow post-resection prosthesis of the upper jaw



Рис. 7. Восковая копмозиция пустотелого протеза верхней челюсти Fig. 7. Wax composition of a hollow prosthesis of the upper jaw



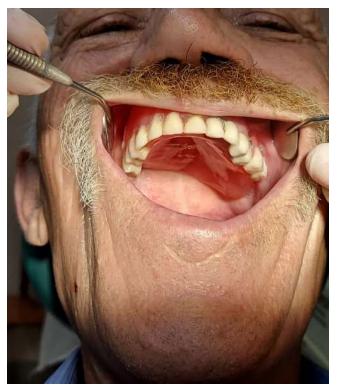


Рис. 8. Общий вид готового пластмассового протеза и после фиксации на верхней челюсти Fig. 8. General view of the finished plastic posthesis and after fixation on the upper jaw



Рис. 9. Фиксация протеза к опорным коронкам на имплантатах Fig. 9. Fixation of the prosthesis to abutment crowns on implants

#### Полученные результаты и их обсуждение

Во всех клинических случаях удалось заместить дефекты средней зоны лица пострезекционными протезами. При сложных типах резекции (3б и 4 типы) с удалением содер-



жимой орбиты были изготовлены искусственные протезы верхней челюсти и иногда глаза с участием офтальмолога. Что касается адаптации к протезам, быстрее всего наступило привыкание к протезам с опорами на естественных зубах или установленных имплантатах при односторонних изъянах. При сложных дефектах тканей средней зоны лица после изготовления ортопедической конструкции требуется проведение неоднократных консультаций, осмотров для коррекции протеза и психологической поддержки пациентов.

#### Заключение и выволы

Таким образом, промежуточным или заключительным этапом реабилитации пациентов с дефектами опорных тканей средней зоны лицевого скелета является изготовление замещающих протезов с различными способами фиксации и конструкции. Использование дентальных имплантатов улучшают фиксацию пострезекционных протезов и сокращает сроки реабилитации.

- 1. После всестороннего изучения применение комплексных методов при лечении онкологических патологий челюстно-лицевой области в виде химио- и лучевой терапии не является противопоказанием для выполнения дентальной имплантации.
- 2. Возможно применение дентальных имплантатов в виде опоры для фиксации пострезекционного протеза верхней челюсти, служащих в качестве опорноудерживающих элементов.
- 3. Повторное изготовление пострезекционных протезов на верхней челюсти с улучшенными качествами в виде уменьшение веса, хорошей фиксацией и гладкой поверхностью способствуют быстрой адаптации.

#### Список литературы

- Гайтер О.С., Митин Н.Е., Олейников А.А., Маничкина А.Р., Сердцева М.С. 2019. Исследование эффективности жевания у больных с обширными приобретенными дефектами верхней челюсти после резекций опухолей носоглоточной зоны и различных сроков ортопедической реабилитации. Журнал Стоматология. Москва. 98 (4): 80–83. doi: 10.17116/stomat 20199804180
- Карасева В.В. 2018. Опыт изготовления пустотелого полного съемного акрилового протеза пациента с послеоперационным дефектом верхней челюсти. Вятский медицинский вестник. 4 (60): 79–84.
- Карасева В.В. 2020. Поэтапная ортопедическая реабилитация пациентки с приобретенным дефектом верхней челюсти. Материалы международного конгресса «Стоматология большого Урала». Издательский дом «Тираж». Екатеринбург. С. 66–68.
- Лесных Н.И. 2003. Ортопедическая реабилитация больных с послеоперационными дефектами органов челюстно-лицевой области. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. 34 с.
- Митин Н.Е., Гуйтер О.С., Волкова В.В., Силкина Ю.А., Мамонова М.В. 2018. Опыт зубочелюстного протезирования пациента с послеоперационным дефектом верхней челюсти. Проблемы стоматологии. Екатеринбург, УГМУ. 14 (2): 93–97. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-93-97
- Пачес А.И. 1983. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина. 415 с.
- Пустовая И.В., Енгибарян М.А., Светицкий П.В., Аединова И.В., Волкова В.Л., Чертова Н.А., Ульянова Ю.В., Баужадзе М.В. 2021. Ортопедическое лечение у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией. Южно-Российский онкологический журнал. 2: 22–33. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-3
- Соловьев М.М. 1983. Онкологические аспекты в стоматологии. М. Медицина. 160 с.
- Чуркин А.Ю. 2010. Реабилитация больных после резекции верхней челюсти с применением модифицированных комбинированных формирующих конструкций непосредственного и отдаленного протезирования. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. 23 с.
- Шанидзе З.Л., Муслов С.А., Арутюнов А.С., Асташина Н.Б., Арутюнов С.Д. 2020. Биомеханический подход к стоматологическому ортопедическому лечению пациентов с послеоперационным



- дефектом верхней челюсти. Российский журнал биомеханики. 24 (1): 28–38. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2020.1.03
- Шумский А.В., Меленберг Т.В., Ермолович Д.В. 2017. Ортопедическая реабилитация при субтотальной резекции верхней челюсти. Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. 6: 148–152.
- Cordeiro P.G., Santamaria E.A. 2000. Classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. Plast Reconstr Surg. 105 (7): 2331–2348. doi: 10.1097/00006534-200006000-00004
- Kochurova E., Kudasova E., Nikolenko V.N., Uklonskaya D.V. 2022. The use of adaptation training in the immediate postoperative period in patients with acquired defects of the maxillofacial region. Head and neck tumors (HNT) 11 (4): 35–40. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-35-40
- Ubaydullaev K.A., Gafur-Akhunov M.A., Gafforov S.A. 2021. Methods of rehabilitation Treatment and Orthopedic Prosthetics of Oncological Patients with Posoperative Defects in Maxillofacial Area. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 11 (2): 95–98. doi: 10.5923/j. ajmms.20211102.05

#### References

- Gajter O.S., Mitin N.E., Olejnikov A.A., Manichkina A.R., Serdceva M.S. 2019. Issledovanie e`ffektivnosti zhevaniya u bol`ny`x s obshirny`mi priobretenny`mi defektami verxnej chelyusti posle rezekcij opuxolej nosoglotochnoj zony` i razlichny`x srokov ortopedicheskoj reabilitacii [Research of chewing efficiency in patients with extensive acquired defects of the upper jaw after resections of nasopharyngeal zone tumors and various terms of orthopedic rehabilitation]. Zhurnal Stomatologiya. Moskva. 98 (4): 80–83. doi: 10.17116/stomat 20199804180
- Karaseva V.V. 2018. Opy`t izgotovleniya pustotelogo polnogo s``emnogo akrilovogo proteza pacienta s posleoperacionny`m defektom verxnej chelyusti [Experience in manufacturing a hollow complete removable acrylic prosthesis for a patient with a postoperative defect of the upper jaw]. Vyatskij medicinskij vestnik. 4 (60): 79–84.
- Karaseva V.V. 2020. Poe`tapnaya ortopedicheskaya reabilitaciya pacientki s priobretenny`m defektom verxnej chelyusti [Staged orthopedic rehabilitation of a patient with an acquired defect of the upper jaw]. Materialy` mezhdunarodnogo kongressa «Stomatologiya bol`shogo urala». Izdatel`skij dom «Tirazh». Ekaterinburg. S. 66–68.
- Lesny'x N.I. 2003. Ortopedicheskaya reabilitaciya bol'ny'x s posleoperacionny'mi defektami organov chelyustno-licevoj oblasti [Orthopedic rehabilitation of patients with postoperative defects of the organs of the maxillofacial region]. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskix nauk. VGMU imeni N.N. Burdenko. 34 s.
- Mitin N.E., Gujter O.S., Volkova V.V., Silkina Yu.A., Mamonova M.V. 2018. Opy`t zubochelyustnogo protezirovaniya pacienta s posleoperacionny`m defektom verxnej chelyusti [Experience of dentoalveolar prosthetics in a patient with a postoperative defect of the upper jaw]. Problemy` stomatologii. Ekaterinburg, UGMU. 14 (2): 93–97.
- Paches A.I. 1983. Opuxoli golovy` i shei [Tumors of the head and neck ]. M.: Medicina. 415 s.
- Pustovaya I.V., Engibaryan M.A., Sveticzkij P.V., Aedinova I.V., Volkova V.L., Chertova N.A., Ul`yanova Yu.V., Bauzhadze M.V. 2021. Ortopedicheskoe lechenie u onkologicheskix bol`ny`x s chelyustno-licevoj patologiej [Orthopedic treatment in cancer patients with maxillofacial pathology]. Yuzhno-Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2: 22–33. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-3
- Solov`ev M.M. 1983. Onkologicheskie aspekty` v stomatologii [Oncological aspects in dentistry]. M. Medicina. 160 s.
- Churkin A.Yu. 2010. Reabilitaciya bol`ny`x posle rezekcii verxnej chelyusti s primeneniem modificirovanny`x kombinirovanny`x formiruyushhix konstrukcij neposredstvennogo i otdalennogo protezirovaniya [Rehabilitation of patients after resection of the upper jaw with the use of modified combined forming structures of direct and remote prosthetics]. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskix nauk. VGMU imeni N.N. Burdenko. 23 s.
- Shanidze Z.L, Muslov S.A., Arutyunov A.S., Astashina N.B., Arutyunov S.D. 2020. Biomexanicheskij podxod. k stomatologicheskomu ortopedicheskomu lecheniyu pacientov s posleoperacionny`m defektom verxnej chelyusti [Biomechanical approach to dental orthopedic treatment of patients with postoperative maxillary defect]. Rossijskij zhurnal biomexaniki. 24 (1): 28–38.



Shumskij A.V., Melenberg T.V., Ermolovich D.V. 2017. Ortopedicheskaya reabilitaciya pri subtotal`noj rezekcii verxnej chelyusti [Orthopedic rehabilitation for subtotal resection of the upper jaw]. Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitaciya, vrach i zdorov`e. 6: 148–152.

Cordeiro P.G., Santamaria E.A. 2000. Classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. Plast Reconstr Surg. 105 (7): 2331–2348. DOI: 10.1097/00006534-200006000-00004

Kochurova E., Kudasova E., Nikolenko V.N., Uklonskaya D.V. 2022. The use of adaptation training in the immediate postoperative period in patients with acquired defects of the maxillofacial region. Head and neck tumors (HNT) 11 (4): 35–40. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-35-40

Ubaydullaev K.A., Gafur-Akhunov M.A., Gafforov S.A. 2021. Methods of rehabilitation Treatment and Orthopedic Prosthetics of Oncological Patients with Posoperative Defects in Maxillofacial Area. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 11 (2): 95–98. doi: 10.5923/j. ajmms.20211102.05

**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 05.09.2022 Поступила после рецензирования 07.09.2022 Принята к публикации 07.09.2022 Received 05.09.2022 Revised 07.09.2022 Accepted 07.09.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кадыров Маъруфжон Худойбердиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической стоматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия ORCID: 0000-0002-4483-9102

**Marufzhon Ch. Kadyrov**, doctor of medical science, professor of department of clinical dentistry Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

Ворисов Акбар Ахзарович, ассистент кафедры пропедевтической стоматологии, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

© ORCID: 0000-0002-9767-7952

**Vorisov Akbar Achzarovich** assistant of the department of propaedeutic dentistry Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

**Кадыров Максуджон Маъруфжонович,** ассистент кафедры клинической стоматологии, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

Maksudzhon M. Kadyrov, assistent of department of clinical dentistry Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

ORCID: 0000-0001-9177-5845

**Сальников Александр Николаевич,** кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии, Тамбовский государственный университет имени Γ.Р. Державина, г. Тамбов, Россия ORCID: 0000-0002-9790-9039

**Aleksandr N. Salnykov,** candidate of medical sciences, assistant professor of department of clinical dentistry Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

Кадырова Сехрангез Маъруфжоновна, студент 5 курса специальности «Стоматология» Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

**Sehrangez M. Kadyrova,** 5<sup>th</sup> year student of the Faculty of Dentistry of the Medical Institute Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

ORCID: 0000-0001-8807-6314



### XUPYPTUR SURGERY

УДК 617-089.844 DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314 Оригинальное исследование

# Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей

Аль-Канани Э.С. 10, Шевченко Е.Г. 30, Гостищев В.К. 30, Ярош А.Л. 30, Карпачев А.А. 10, Солошенко А.В. 10, Олейник Н.В. 30, Бондаренко Н.И. 20 1 Белгородская областная клиническая больница имени Святителя Иоасафа, Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9; 2 Валуйская центральная районная больница, Россия, 309976, Белгородская область, г. Валуйки, ул. Тимирязева, д. 107; 3 Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85 Е-mail: yarosh a@bsu.edu.ru

Аннотация. Несмотря на успехи, достигнутые в комплексном лечении гнойных ран, эта проблема продолжает оставаться актуальной и до конца не решенной. Многочисленными исследованиями, проведенными в последней четверти ХХ века, было доказано, что причиной сложившейся ситуации явились изменения специфический принадлежности гнойной раневой инфекции с прогрессивно прогрессирующий устойчивостью её к антибиотикам. Современная методология местного лечения гнойных ран основана на направленном применении биологически активных перевязочных средств с заданными свойствами с учетом характера и фазы раневого процесса. Для лечения больных с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ) препаратами выбора считаются многокомпонентные сорбенты, различные новые антисептики, мази на ПЭГоснове, раневые покрытия, в состав которых входит серебро или йод с поливинилпирролидонами. Их внедрение в повседневную практику позволило значительно улучшить качество лечения очага инфекции у больных с (ИКМТ) как на этапе лечения острого гнойного процесса, так и на этапе подготовки послеоперационных ран к пластическому закрытию. В основу нашей работы положен анализ результатов обследования 52 больных с гнойными ранами различного генеза и локализации с использованием модифицированного серебром монтмориллонита. Мужчин было 29 (55,77%). женщин – 23 (44,23 %). Во всех случаях начали местное лечение с порошком модифицированный серебром монтмориллонит. Под повязками через 5-7 суток отмечались признаки перехода раневого процесса во ІІ фазу (появление вялой грануляционной ткани, снижение микробной обсемененности).

**Ключевые слова:** модифицированный серебром монтмориллонит, инфекция кожи и мягких тканей (ИКМТ), обсемененность, порошок под повязкой

цитирования: Аль-Канани Э.С.. Шевченко Е.Г., Гостищев B.K., А.Л., A.B., Карпачев A.A., Солошенко Олейник H.B., Бондаренко Н.И. 2022. Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении с инфекцией кожи и мягких тканей. Актуальные проблемы медицины. 45 (3): 302-314. DOI^ 10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314



#### Evaluation of the Effectiveness of Silver-Modified Monthmorillonitis in Treatment of Patients with Skin and Soft Tissue Infection

Edres S. Al-Kanani <sup>1</sup>, Ekaterina G. Shevchenko <sup>3</sup>, Viktor K. Gostishev <sup>3</sup>, Andrey L. Yarosh <sup>3</sup>, Aleksandr A. Karpachev <sup>1</sup>, Aleksandr V. Soloshenko <sup>1</sup>, Natalia V. Olejnik <sup>3</sup>, Nadezhda I. Bondarenko <sup>2</sup>

 Belgorod Regional Clinical Hospital named after St. Joasaph, 8/9 Nekrasov St., Belgorod 308007, Russia;
 Central District Hospital of Valuyki,
 Timiryazeva St., Valuyki, Belgorod region 309976, Russia
 Belgorod National Research University,
 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia
 E-mail: yarosh\_a@bsu.edu.ru

Abstract. Despite the success achieved in the complex treatment of purulent wounds, this problem continues to be relevant and not fully resolved. Numerous studies conducted in the last quarter of the XX century, it was convincingly proved that the reason for this situation was a change in the specific affiliation of purulent wound infection with its progressive resistance to antibiotics. The modern method of local treatment of purulent wounds is based on the targeted use of biologically active dressings with specified properties, taking into account the nature and phase of the wound process. Multicomponent sorbents, various new antiseptics, PEG-based ointments, wound coatings including silver or iodine with polyvinylpyrrolidones are considered the drugs of choice for the treatment of patients with surgical skin and soft tissue in patients with (ISST) both at the stage of treatment of acute purulent process, and at the stage of preparation of postoperative wounds for plastic closure. Our work is based on the analysis of the results of treatment of 48 patients with purulent wounds of various genesis and localization with a new dressing material: silver-modified montmorillonite. There were 29 men (56,25 %), and 23 women (44,23 %). In all cases, local treatment was started with: silver-modified montmorillonite powder under bandages, after 5-7 days there were signs of the transition of the wound process to phase II (the appearance of sluggish granulation tissue, a decrease in microbial contamination).

Keywords: silver-modified montmorillonite, skin and soft tissue infection (ISST), contamination

**For citation:** Al-Kanani E.S., Shevchenko E.G., Gostishev V.K., Yarosh A.L., Karpachev A.A., Soloshenko A.V., Olejnik N.V., Bondarenko N.I. 2022. Evaluation of the Effectiveness of Silver-Modified Monthmorillonitis in Treatment of Patients with Skin and Soft Tissue Infection. Challenges in Modern Medicine. 45 (3): 302–314 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314

#### Введение

В настоящее время раневая хирургическая инфекция является одной из основных проблем, с которыми больные обращаются за медицинской помощью [Агаджанова, 2019; Бесчастнов и др., 2020]. Актуальность данной проблемы подтверждается и тем, что 14,0-16,0 % от всех внутрибольничных инфекций составляют послеоперационные инфекции. Подавляющее большинство штаммов грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку, а также золотистый стафилококк, по общехирургических результатам исследований В стационарах, демонстрируют устойчивость к таким препаратам, как риванол, фурацилин, хлорамин и декаметоксин [Блатун, 2015; Земляной и др., 2020]. В то же время мультицентровые исследования показывают, что частота нагноения раны после оперативных вмешательств может достигать 17,0-27,0 % [Касанов и др., 2013; Lackn Toplitsch D. et al., 2021]. Чуть более 75,0 % помещений в стационарах «загрязнены» стойкими к метициллину штаммами



Staphylococcus aureus, 98,0 % хронических ран обсеменены аэробными организмами [Lopes et al, 2017; Bui et al., 2019; Goswami et al., 2020].

Местное лечение инфицированных ран включает в себя использование биоактивных повязок, действие которых в большинстве своем строго направлено и осуществляется в ту или иную фазу раневого процесса. С другой стороны, с давних времен для лечения раневых инфекций используются препараты серебра, которое обладает стойким антисептическим действием [Никитин и др., 2009; Мазуренко и др., 2020]. Наряду с тем, что в литературе появляется все больше данных о росте числа устойчивых к современным лекарственным препаратом бактерий, выявление резистентных к препаратам серебра микроорганизмов носит единичный и разрозненный характер [Stuermer et al., 2021; Zhang et al., 2022].

Существующие к сегодняшнему дню на рынке раневые покрытия с иммобилизованными различными формами серебра не обеспечивают устойчивого и достаточного по продолжительности антимикробного действия. В то же время в литературе стали появляться результаты исследований о высокой антибактериальной активности наноразмерных частиц серебра [Федянин и др., 2021; Rachunek et al., 2021].

Таким образом, изучение клинической эффективности современных материалов, в том числе с включением наночастиц серебра, в лечении ИКМТ является актуальным и своевременным исследованием.

**Цель исследования** — оценить эффективность применения модифицированного серебром монтмориллонита в лечении инфицированных ран в условиях многопрофильного стационара.

#### Объект и методы исследования

С февраля 2020 г. по апрель 2021 г. на стационарном лечении в условиях отделения гнойной хирургии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа находилось 102 пациента с ранеными осложнениями (табл. 1).

Distribution of patients by age and nosological forms of diseases

Таблица 1 Table 1 Pacпределение больных по возрасту и нозологическим формам болезней

Возраст, лет							
	Первичные г	нойные раны		Итого иол			
			Трофические	Синдром	Инфекция области	Итого, чел. (%)	
	Целлюлит	Фасциит	язвы,	диабетической	хирургического		
			Пролежни	стопы	вмешательства		
18–44	-	1 (1,92 %)	_	-	9 (17,31 %)	10 (19,23 %)	
45–59	3 (5,77 %)	1 (1,92 %)	2 (3,85 %)	_	6 (11,54 %)	12 (23,08 %)	
60-74	5 (9,62 %)	3 (5,77 %)	ı	1 (1,92 %)	8 (15,39 %)	17 (32,69 %)	
75–90	1 (1,92 %)	1 (1,92 %)	ı	1 (1,92 %)	5 (9,62 %)	8 (15,38 %)	
90+	ı	1 (1,92 %)	ı	-	4 (7,69 %)	5 (9,62 %)	
Итого	Итого 9 (17,31 %) 7 (13,45 %)		2 (3,85 %)	2 (3,84 %)	32 (61,55 %)	52 (100 %)	

У 9 (17,31 %) пациентов операции первично выполнены в нашем стационаре. 43 (82,69 %) пациента первично оперированы в других учреждениях; срок с момента выполнения оперативного вмешательства до госпитализации в отделение варьировал от 2 до 20 дней.

Мужчин было 29 (55,77 %), женщин - 23 (44,23 %); больных с первичными инфекциями кожи и мягких тканей было 16 (30,67 %), из них 9 (17,31 %) - с некротическим целлюлитом, 7 (13,45 %) - с некротическим фасциитом; 36 (30,77 %) -



больных с вторичными инфекциями кожи и мягких тканей, из них 32 (61,55 %) – с инфекцией области хирургического вмешательства.

В комплексе лечебных мероприятий в качестве основного действующего препарата для местного воздействия на рану был включен модифицированный серебром монтмориллонит (Ag-MMT). Протокол местного лечения у всех пациентов был одинаковым. Сперва раневая поверхность обрабатывалась изотоническим раствором NaCl. Затем на раневую поверхность стерильным шпателем наносился модифицированный серебром монтмориллонит. Расчет вещества производился из расчета 0,1 г вещества на рану до 1,5 см в диаметре. После этого рану закрывали стерильной прозрачной самофиксирующейся плёнкой (рис. 1).



Рис. 1. Инфицированная рана передней брюшной стенки после обработки модифицированным серебром монмориллонитом

Fig. 1. Infected wound of the anterior abdominal wall after treatment with modified silver monmorillonite

Модифицированный серебром монтмориллонит (Ag-MMT) был разработан и приготовлен в Белгородском государственном университете в лабораторных условиях путём обработки субстанции монтмориллонита раствором нитрата серебра (Патент РФ № 2 522 935).

Перевязки в течение первых 5 суток выполнялись ежедневно, а затем – через день. Проводили тщательную санацию раневой поверхности изотоническим раствором NaCl с последующим нанесением Ag-MMT.

Средняя продолжительность лечения не превышала трех недель. Всем больным ежедневно выполняли визуальный осмотр ран с фотодокументированием, анализу подвергали выраженность отека, количество раневого отделяемого, гиперемию, грануляции, эпитилизацию [Маер и др., 2021; Connery et al., 2019]. Площадь и глубину ран оценивали с помощью мобильного приложения +WoundDesk [https://wounddesk.com] (рис. 2).

Термометрию паравульнарной зоны, а также симметричных интактных областей осуществляли с помощью стандартного электронного термометра [https://теплоприбор. рф]. Также проводили подсчет температурного индекса кровообращения (ТИК), который представляет собой отношение разницы температуры кожи исследуемой зоны и окружающего воздуха к разнице температуры в подмышечной впадине и температуры кожи исследуемого участка (норма < 3).



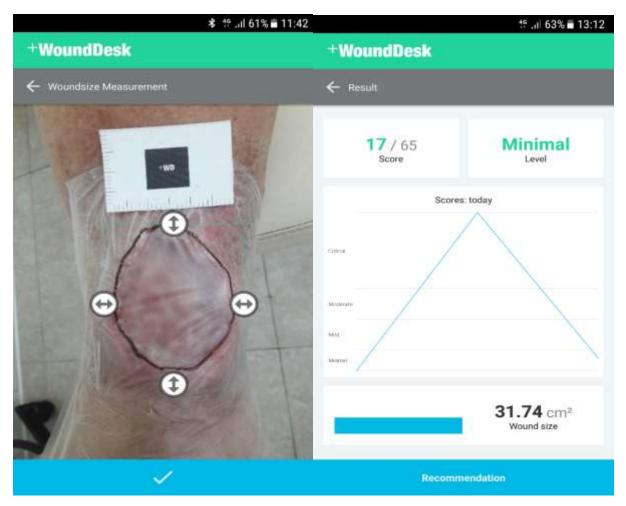


Рис. 2. Определение площади инфицированной раны голени левой нижней конечности с помощью мобильного приложения +WoundDesk

Fig. 2. Determination of the area of the infected ulcer of the lower leg of the left h/limb using the mobile app +WoundDesk

Микробиологический анализ проводили на базе клинико-диагностической лаборатории Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Выделение штаммов проводили стандартными c использованием методами автоматического бактериологического анализатора VITEK2 (bioMerieux). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам и серебряной монтмориллонита определяли диффузионным Считывание методом. ингибирования роста проводились автоматически c помощью анализатора антибиотикограмм «Adagio». При бактериологических исследованиях также определяли количественный состав микрофлоры.

Всем пациентам при поступлении выполнено цитологическое исследование соскобов с поверхности ран, полученных на 7-е, 21-е сутки. Соскоб брали осторожным поскабливанием поверхности шпателем или скальпелем. Выделяли следующие типы цитограмм: некротический (I тип), дегенеративно-воспалительный (II тип), воспалительный (IV тип) и регенераторный (V тип).

Работа выполнена под контролем и при одобрении локального комитета по этике при Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа (протокол от 25 февраля  $2020 \, \Gamma$ ., № 1)



#### Результаты исследования

Визуальная оценка ран на всех сроках исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 Table 2

### Клиническое состояние ран у исследованных больных Clinical state of wounds in the studied patients

ь признака	На момент госпитализации	7-е сутки	14-е сутки		
льная раженная стозность	8 (15,38 %) 19 (36,54 %) 22 (42,31 %) 3 (5,77 %)	3 (5,77 %) 9 (17,3 %) 10 (19,23 %) 30 (57,69 %)	- 2 (3,85 %) 50 (96,15 %)		
ьная раженная бая	21 (40,38 %) 26 (50 %) 3 (5,77 %) 2 (3,85 %)	7 (13,46 %) 6 (11,54 %) 28 (53,85 %) 11 (21,15 %)	- 1 (1,92 %) 3 (5,77 %) 48 (92,31 %)		
ильное еренное удное	26 (50 %) 12 (23,8 %) 9 (17,31 %) 5 (9,62 %)	9 (17,31 %) 5 (9,62 %) 15 (28,85 %) 23 (44,23 %)	- 2 (3,85 %) 12 (27,08 %) 38 (73,08 %)		
Грануляции крупные мелкие нет		8 (15,38 %) 44 (84,62 %)	41 (78,85 %) 11 (21,15 %)		
ражена выражена	- 8 (15,38) 46 (88,46 %)	17 (32,69 %) 24 (46,15 %) 11 (21,15 %)	42 (80,77 %) 9 (17,31 %) 1 (1,92 %)		
venopoo Spovioviva	$62,46 \pm 2,3$	$57,23 \pm 1,4$	$21,23 \pm 1,7$ $2,81 \pm 0,16$		
	раженная тозность выпаженная раженная раженная раженная бая вльное еренное дное выражена выражена выражена	госпитализации  выная  в (15,38 %)  19 (36,54 %)  22 (42,31 %)  3 (5,77 %)  выная  раженная  раженная  раженная  обая  21 (40,38 %)  26 (50 %)  3 (5,77 %)  2 (3,85 %)  пльное  ренное  12 (23,8 %)  пные  ренное  12 (23,8 %)  пные  2 (3,85 %)  пные  2 (3,85 %)  пные  2 (3,85 %)  обажена  выражена  8 (15,38)  46 (88,46 %)  62,46 ± 2,3	госпитализации  тоспитализации  тоспитализаци		

При поступлении у подавляющего большинства пациентов 49 (94,23 %) был отёк мягких, при этом количество гнойного раневого отделяемого было обильным у 26 (50 %). У 2 (3,85 %) пациентов были отмечены мелкозернистые (единичные) грануляции, а краевая эпителизация была мало выражена у 8 (15,38 %); средняя площадь раны составила  $62,46\pm2,3$  см², а ТИК  $4,94\pm0,19$ .

На фоне проводимого лечения на 7-е сутки происходило уменьшение отёка, гиперемии и количества раневого отделяемого. У 44 (84,62 %) появились мелкозернистые гранулации и краевая эпителизация. Площадь раны составила  $57,23\pm1,4$ , а ТИК составил  $3,30\pm0,18$ .

К 14 суткам происходило фактически полное исчезновение отёка, гиперимии, сократилось количество раневого отделяемого. Крупнозернистые грануляции выявлены у 41 (78,85 %) пациента, а отчетливая кайма эпителия у 42 (80,77 %). При этом площадь раны сократилась (21,23 $\pm$  1,7 см²). Температурный индекс кровообращения (ТИК) равен 2,81  $\pm$  0,16.

При поступлении в отделение у всех больных в ранах были обнаружены бактериальные агенты, при этом число колониеобразующих единиц колебалось от  $10^5$  до  $10^9$  КОЕ/мл. В 27,6 % случаев диагностировали ассоциированное инфицирование ран нозокомиальными полирезистентными штаммами бактерий.

Из ран были выделены следующие микроорганизмы: S. aureus — 23,8 %; E. coli — 19,23 %; K. pneumoniae — 17,31 %; P. aeruginosa — 13,46 %; E. faecalis — 9,62 %; S. epidermidis — 5,77 %; A. baumannii — 3,85 %; C. striatum — 3,85 %; S. haemolyticus — 3,85 %.



Диаметры зон подавления роста микроорганизмов и чувствительность к модифицированному серебром монтмориллониту представлена в таблице 3.

Таблица 3 Table 3

Диапазон диаметров зон ингибирования роста и чувствительность микроорганизмов, выделенных из ран пациентов, находившихся под наблюдением

The range of diameters of zones of growth inhibition and the sensitivity of microorganisms isolated from the wounds of patients under observation

	Courous		E coli		K.		F	).	E.		S.		A.		C.		S.		
S. aureus		E. coli		pneumoi	oniae aeruginos		ginosa	faecalis		epidermidis		baumannii		striatum		haemolyticus			
	D,	S/	D,	S/	D,	S/R	D,	S/R	D,	S/	Dag	S/	D, мм	S/	D,	S/	Dia	S/	
	MM	R	MM	R	MM	S/K	MM	S/K	мм Б	R	R	D, мм	R	D, MM	R	MM	R	D, мм	R
	27,5±	2	24,2±	2	18,3±			C	12,5±	D			20,1±	0			21 2±1 2	C	
	1,6	3	1,8	3	1,6	_	_	3	1,8	K	-	-	1,7	3	-	-	$21,3\pm1,2$	3	

Примечание: D, мм – диаметры зон подавления роста микроорганизмов в миллиметрах, S/R – чувствительность к антибактериальным препаратам, S – чувствительность микрофлоры высокая (чувствительный), R – чувствительность микрофлоры отсутствует (резистентный).

Проведённые нами микроскопические исследования соскобов с поверхности ран на фоне проводимой терапии Ag-MMT на 7-е сутки показали выраженные положительные изменения в структуре клеточного материала по-сравнению с результатами, полученными нами до лечения (рис. 3). Происходил рост числа полиморфноядерных нейтрофилов при стойком снижении количества полибластов, переходящих в активные формы макрофагов.

Со стороны полиморфноядерных нейтрофилов и мононуклеаров выявлены стойкие признаки состояния завершённого фагоцитоза. Лимфоциты и моноциты определялись значительно реже (рис. 4).

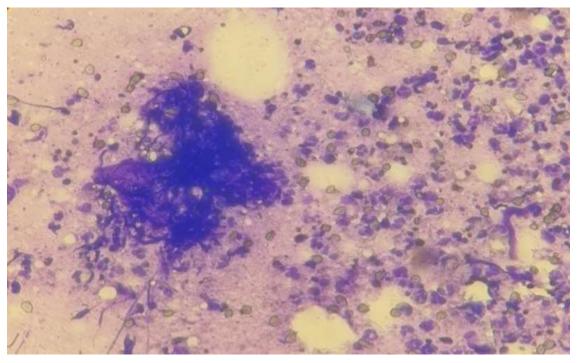


Рис 3. Значительное число изменённых нейтрофилов, эритроцитов, микроорганизмы и тканевой детрит. Метод окраски: гематоксилином и эозином.  $\times$  40

Fig. 3. A large number of neutrophils with varying degrees of destruction, altered red blood cells, a significant amount of microflora, detritus. Coloring method: hematoxylin and eosin. × 40



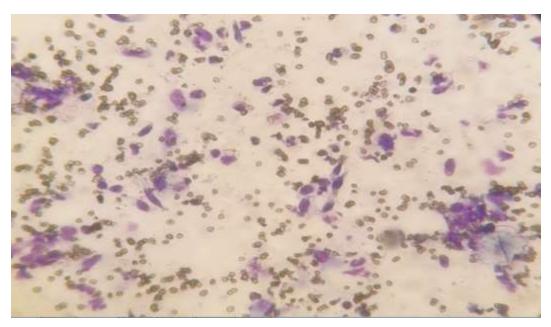


Рис. 4. Значительное количество полиморфноядерных нейтрофилов, умеренное число при стойком снижении количества полибластов, переходящих в активные формы макрофагов. Увеличение числа полиморфноядерных нейтрофилов и достоверное уменьшение числа полибластов с переходом их в активные макрофаги. Метод окраски: гематоксилином и эозином. × 40

Fig. 4. An increase in the number of polymorphonuclear neutrophils and a significant decrease in the number of polyblasts with their transition to active macrophages. Coloring method: hematoxylin and  $eosin. \times 40$ 

На 21-е сутки лечения количество полиморфноядерных нейтрофилов достоверно сокращалось, при этом мы отмечали значительное увеличение полибластов, макрофагов и фибробластов. Это свидетельствовало об активации механизмов регенерации на фоне продолжающегося биологического очищения (рис. 5).

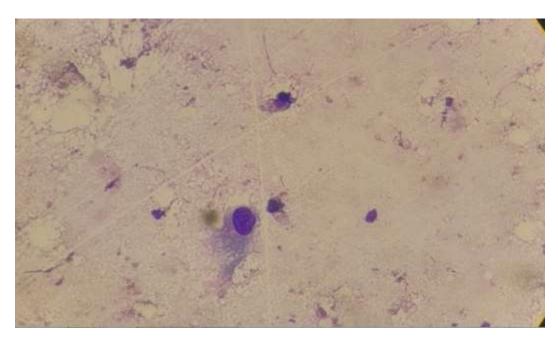


Рис. 5. Сокращение числа полиморфноядерных нейтрофилов, значительное увеличение полибластов, макрофагов и фибробластов. Метод окраски: гематоксилином и эозином. × 40 Fig. 5. Decrease in the number of polymorphonuclear neutrophils, significant increase in the number of polyblasts, macrophages and fibroblasts. Coloring method: hematoxylin and eosin. × 40



#### Заключение

Применение модифицированного серебром монтмориллонита в большинстве случаев уже к 7-м суткам лечения приводило к полному очищению ран. При орошении раствором NaCl 0,9 % происходило удаление из раны продуктов протеолиза и раневого детрита. Констатировали визуальное улучшение поверхности ран — цианотичных структур становилось меньше, вплоть до их исчезновения.

В цитограммах из ран к 21-м суткам лечения наблюдали картину, которая характерна для активного процесса регенерации, что характеризовалось преобладанием в структуре клеточного материала фибробластов.

Исследования численности и характера раневой микрофлоры выявили практически полную их элиминацию уже к 14-м суткам лечения серебряной формой монтмориллонита практически у всех больных. Исключение составили несколько пациентов с обширными ранами и со сформировавшимися фиброзно-измененными тканями. У этих пациентов дополнительно проводили хирургические вмешательства, направленные на удаление измененных участков.

Таким образом, исследования показали клиническую эффективность использования модифицированного серебром монтмориллонита в местном лечении гнойных ран. Эффект обусловлен комбинацией фактора сорбции и антимикробного влияния. Данный эффект, вероятно, обусловлен комбинацией двух факторов: абсорбционным свойством Ag-MMT и антимикробным действием. Проведенные исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения предложенного материала в хирургии гнойных ран.

#### Список литературы

- Агаджанова К.В. 2019. Современные методы лечения сложных ожогов. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 6: 16-18.
- Бесчастнов В.В., Юданова Т.Н., Бегун С.М., Лузан А.С., Широкова И.Ю., Белянина Н.А., Павленко И.В., Тулупов А.А., Леонтьев А.Е. 2020. Использование гидрогелевых раневых покрытый в комбинации с бактериофагами. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 13-3 (48): 279–284. doi: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-279-284
- Блатун Л.А. 2015. Банеоцин® (порошок,мазь) перспективы использования в комплексном хирургическом лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка, 2 (3): 36–44. doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-36-44
- Грачева С.А., Безводицкая А.А., Русаков В.А. Березюк Н.О., Мельников Г.Н. 2013. Аутодермопластика дефектов кожи, развившихся в результате некротических форм рожистого воспаления, травм и последствий гнойно-воспалительных процессов. Медицинский журнал. 3 (45): 60-64.
- Земляной А.Б., Афиногенова А.Г., Матвеев С.А. 2020. Применение антисептиков в лечении ран с высоким риском инфицирования. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 15 (2): 129-137. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.61.32.023
- Касанов К.Н., Попов В.А., Андреев В.А., Везенцев А.И., Пономарева Н.Ф. 2013. Модифицированный серебром монтмориллонит: получение, антимикробная активность и медицинское применение в биоактивных раневых покрытиях. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 18 (61): 188–197.
- Маер Р.Ю., Шаклычева-Компанец Е.О., Гусейнов А.А., Агеева А.А. 2021. Стандартизация хирургической помощи больным с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. В сборнике: Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Москва. 74 с.
- Мазуренко С.О., Ростом Л.Ж., Буева К.А., Бубнова Н.А., Шатиль М.А., Добрынин О.Н., Чернышев О.Б. 2020. Факторы риска развития гнойно-некротических инфекций мягких



- тканей. В книге: Боткинские чтения. Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. 3: 169.
- Никитин В.Г., Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Карев М.А. 2009. Трофические язвы нижних конечностей обзор проблемы. Русский медицинский журнал. 25: 1647-1662.
- Федянин С.Д., Косинец В.А., Коваленко А.А., Окулич В.К., Булавкин В.П., Шилин В.Е., 2021. Комплексная система лечения хирургических инфекций кожи и мягких Достижения фундаментальной, тканей. сборнике: клинической медицины Материалы 76-й сессии ВГМУ. фармации. научной Под редакцией А.Т. Щастного. УО «Витебский государственный медицинский университет». 3: 27–29.
- Bui U.T., Finlayson K., Edwards H.. 2019. The diagnosis of infection in chronic leg ulcers: a narrative review on clinical practice. 16 (3): 601-620. doi: 10.1111/iwj.13069. Epub 2019 Jan 29
- Connery S.A., Yankowitz J., Odibo L, Raitano O., Nikolic-Dorschel D., Louis J.M. 2019. Effect of using silver nylon dressings to prevent superficial surgical site infection after cesarean delivery: a randomized clinical trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 221 (1): 57.e1-57.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.053.
- Goswami K., Stevenson K.L., Parvizi J. 2020. Intraoperative and postoperative infection prevention. J. Arthroplasty. 35 (3S): S2-S8. doi: 10.1016/j.arth.2019.10.061
- Lackn Toplitsch D., Lackner J.M., Schwan A.M., Hinterer A., Stögmüller P., Horn K., Fritzlar N., Pfuch A., Kittinger C. 2021. Antimicrobial Activity of a Novel Cu(NO3)2-Containing Sol-Gel Surface under Different Testing Conditions. Materials (Basel). 21: 64.88. DOI: 10.3390/ma14216488
- Lopes F.S., Oliveira J.R., Milani J., Oliveira L.D., Machado J.P.B., Trava-Airoldi V.J., Lobo A.O., Marciano F.R. 2017. Biomineralized diamond-like carbon films with incorporated titanium dioxide nanoparticles improved bioactivity properties and reduced biofilm formation. Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. 1: 83. DOI: 10.1016/j.msec.2017.07.043
- Rachunek K., Krause M., Thiel J.T., Kolbenschlag J., Daigeler A., Bury A. 2021. Technical Note: Novel Use of CytoSorb<sup>TM</sup> Haemadsorption to Provide Wound Healing Support in Case of Severe Burn Trauma via Reduction of Hyperbilirubinaemia. Front Surg. 17: 8. DOI: 10.3389/fsurg.2021.743571
- Stuermer E.K., Plattfaut I., Dietrich M., Brill F., Kampe A., Wiencke V., Ulatowski Anna, Geffken M., Rembe J., Naumova E., Debus S., Smeets R. 2021. In vitro activity of antimicrobial wound dressings on P. aeruginosa wound biofilm. Frontiers in Microbiology. Vol. 12. DOI 10.3389/fmicb.2021.664030
- Zhang H., Wang S., Lei C., Li G., Wang B. 2022. Experimental study of negative pressure wound therapy combined with platelet-rich fibrin for bone-exposed wounds. Regen Med. 17: 23–35. DOI: 10.2217/rme-2021-0043

#### References

- Agadzhanova K.V. 2019. Sovremennye metody lecheniya slozhnyh ozhogov [Modern methods of treatment of complex burns]. Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya. 1: 34.
- Beschastnov V.V., Yudanova T.N., Begun S.M., Luzan A.S., Shirokova I.Yu., Belyanina N.A., Pavlenko I.V., Tulupov A.A., Leontev A.E. 2020. Ispolzovanie gidrogelevyh ranevyh pokrytyj v kombinacii s bakteriofagami [Use of hydrogel wound coated in combination with bacteriophages]. Vestnik eksperimentalnoj i klinicheskoj hirurgii. 13: 279–284. doi: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-279-284
- Blatun L.A. 2015. Baneocin® (poroshok,maz) perspektivy ispolzovaniya v kompleksnom hirurgicheskom lechenii gnojno-nekroticheskih porazhenij nizhnih konechnostej u bolnyh s sindromom diabeticheskoj stopy [Baneocin® (powder, ointment) prospects for use in the complex surgical treatment of purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome]. Rany i ranevye infekcii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchyonka., 3: 36–44. doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-36-44
- Gracheva S.A., Bezvodickaya A.A., Rusakov V.A., Berezyuk N.O., Mel`nikov G.N. 2013. Autodermoplastika defektov kozhi, rezvivshihsya v rezultate nekroticheskih form rozhistogo



- vospaleniya, travm i posledstvij gnojno-vospalitelnyh processov [Autodermoplasty of skin defects, frolicking as a result of necrotic forms of erysipelas, trauma and the consequences of purulent-inflammatory processes]. Medicinskij zhurnal 3: 60–64.
- Zemlyanoj A.B., Afinogenova A.G., Matveev S.A. 2020. Primenenie antiseptikov v lechenii ran s vysokim riskom inficirovaniya [The use of antiseptics in the treatment of wounds with a high risk of infection]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2: 18. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.61.32.023
- Kasanov K.N., Popov V.A., Andreev V.A., Vezencev A.I., Ponomareva N.F. 2013. Modificirovannyj serebrom montmorillonit: poluchenie, antimikrobnaya aktivnost i medicinskoe primenenie v bioaktivnyh ranevyh [Silver-modified montmorillonite: preparation, antimicrobial activity and medical use in bioactive wounds]. Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmaciya. 18: 188–197.
- Maer R.Yu., Shaklycheva-Kompanec E.O., Gusejnov A.A., Ageeva A.A. 2021. Standartizaciya hirurgicheskoj pomoshi bolnym s hirurgicheskimi infekciyami kozhi i myagkih tkanej v ambulatornyh usloviyah [Standardization of surgical care for patients with surgical infections of the skin and soft tissues on an outpatient basis]. V sbornike: Trudy nauchno-issledovatelskogo instituta organizacii zdravoohraneniya i medicinskogo menedzhmenta. Moskva. 74 s.
- Mazurenko S.O., Rostom L.Zh., Bueva K.A., Bubnova N.A., Shatil M.A., Dobrynin O.N., Chernyshev O.B. 2020. Faktory riska razvitiya gnojno-nekroticheskih infekcij myagkih tkanej [Risk factors for the development of purulent-necrotic soft tissue infections]. V knige: Botkinskie chteniya. Sbornik tezisov Vserossijskogo terapevticheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem. 3: 169.
- Nikitin V.G., Obolenskij V.N., Rodoman G.V., Karev M.A. 2009. Troficheskie yazvy nizhnih konechnostej obzor problemy [Trophic ulcers of the lower extremities an overview of the problem]. Russkij medicinskij zhurnal. 25: 1647-1662.
- Fedyanin S.D., Kosinec V.A., Kovalenko A.A., Okulich V.K., Bulavkin V.P., Shilin V.E., 2021. Kompleksnaya sistema lecheniya hirurgicheskih infekcij kozhi i myagkih tkanej [Comprehensive system for the treatment of surgical infections of the skin and soft tissues]. V sbornike: Dostizheniya fundamentalnoj, klinicheskoj mediciny i farmacii. Materialy 76-j nauchnoj sessii VGMU. Pod redakciej A.T. Shastnogo. UO «Vitebskij gosudarstvennyj medicinskij universitet». 3: 27–29.
- Bui U.T., Finlayson K., Edwards H.. 2019. The diagnosis of infection in chronic leg ulcers: a narrative review on clinical practice. 16 (3): 601-620. doi: 10.1111/iwj.13069. Epub 2019 Jan 29
- Connery S.A., Yankowitz J., Odibo L, Raitano O., Nikolic-Dorschel D., Louis J.M. 2019. Effect of using silver nylon dressings to prevent superficial surgical site infection after cesarean delivery: a randomized clinical trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 221 (1): 57.e1-57.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.053.
- Goswami K., Stevenson K.L., Parvizi J. 2020. Intraoperative and postoperative infection prevention. J. Arthroplasty. 35 (3S): S2-S8. doi: 10.1016/j.arth.2019.10.061
- Lackn Toplitsch D., Lackner J.M., Schwan A.M., Hinterer A., Stögmüller P., Horn K., Fritzlar N., Pfuch A., Kittinger C. 2021. Antimicrobial Activity of a Novel Cu(NO3)2-Containing Sol-Gel Surface under Different Testing Conditions. Materials (Basel). 21: 64.88. DOI: 10.3390/ma14216488
- Lopes F.S., Oliveira J.R., Milani J., Oliveira L.D., Machado J.P.B., Trava-Airoldi V.J., Lobo A.O., Marciano F.R. 2017. Biomineralized diamond-like carbon films with incorporated titanium dioxide nanoparticles improved bioactivity properties and reduced biofilm formation. Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. 1: 83. DOI: 10.1016/j.msec.2017.07.043
- Rachunek K., Krause M., Thiel J.T., Kolbenschlag J., Daigeler A., Bury A. 2021. Technical Note: Novel Use of CytoSorb™ Haemadsorption to Provide Wound Healing Support in Case of Severe Burn Trauma via Reduction of Hyperbilirubinaemia. Front Surg. 17: 8. DOI: 10.3389/fsurg.2021.743571
- Stuermer E.K., Plattfaut I., Dietrich M., Brill F., Kampe A., Wiencke V., Ulatowski Anna, Geffken M., Rembe J., Naumova E., Debus S., Smeets R. 2021. In vitro activity of antimicrobial wound dressings on P. aeruginosa wound biofilm. Frontiers in Microbiology. Vol. 12. DOI 10.3389/fmicb.2021.664030



Zhang H., Wang S., Lei C., Li G., Wang B. 2022. Experimental study of negative pressure wound therapy combined with platelet-rich fibrin for bone-exposed wounds. Regen Med. 17: 23–35. DOI: 10.2217/rme-2021-0043

**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 23.01.2022 Поступила после рецензирования 11.05.2022 Принята к публикации 11.05.2022 Received 23.01.2022 Revised 11.05.2022 Accepted 11.05.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

ORCID: 0000-0003-4475-5467

**Шевченко Екатерина Германовна,** аспирант кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

ORCID: 0000-0002-7506-9761

**Гостищев Виктор Кузьмич,** академик РАН, руководитель научного направления НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

ORCID: 0000-0001-9749-7890

**Ярош Андрей Леонидович,** доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия ORCID: 0000-0003-3574-7887

**Карпачев Александр Александрович,** доктор медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 1, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, профессор кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

ORCID: 0000-0002-3491-6303

**Солошенко Александр Валентинович,** доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 1, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

ORCID: 0000-0002-8543-3723

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

**Ekaterina G. Shevchenko**, postgraduate student of the department of hospital surgery of the National Research University «BelSU», Belgorod, Russia

**Viktor K. Gostishev,** academician of the Russian Academy of Sciences, head of the scientific direction of the Belgorod State University, Belgorod, Russia

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

**Aleksandr A. Karpachev,** Doctor of Medical Sciences, Surgeon of the Surgical Department No. 1 of the Belgorod Regional Clinical hospital, Professor of the Department of Hospital Surgery, National Research University «BelSU», Belgorod, Russia

**Aleksandr V. Soloshenko,** Doctor of Medical Sciences, Head of the Surgical Department No. 1 of the Belgorod Regional Clinical hospital Prelate Ioasaf, Belgorod, Russia



Олейник Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, врач-хирург колопроктологического отделения, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, профессор кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

ORCID: 0000-0003-1390-073X

**Бондаренко Надежда Ивановна**, врач-хирург, заведующая хирургическим отделением, Валуйская центральная районная больница, Белгородская область, Россия

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Natalia V. Olejnik, Doctor of Medical Sciences, surgeon Of the Coloproctology Department of the Belgorod Regional Clinical hospital Prelate Ioasaf, Professor of the Department of Hospital Surgery, National Research University «BelSU», Belgorod, Russia

**Nadezhda I. Bondarenko,** surgeon of the surgical department Head of the Surgical Department of the Valuiskay central regional hospital, Valuyki, Belgorod region, Russia