

Журнал Научное обозрение. Медицинские науки зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-57452 выдано 27.03.2014.

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ=0,801
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ=0,526**

*Учредитель, издатель и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 101000, г. Москва, а/я 47
Адрес учредителя, издателя: 410056, г. Саратов,
ул. им. Чапаева В.И., д. 56
Адрес редакции: 410035, г. Саратов,
ул. Мамонтовой, д. 5*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History**

**Post address: 101000, Moscow, p.o. box 47
Founder's, publisher's address: 410056, Saratov,
56 Chapayev V.I. str.
Editorial address: 410035, Saratov,
5 Mamontovoi str.**

*Подписано в печать 29.02.2024
Дата выхода номера 29.03.2024
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 29.02.2024
Release date 29.03.2024
Format 60×90 8.1**

**Typography
LLC SPC «Academy of Natural History»
410035, Russia, Saratov, 5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.*

*Распространяется по свободной цене
Тираж 1000 экз. Заказ НО 2024/1
Подписной индекс в электронном каталоге
«Почта России»: П6263
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2024 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СТАТЬИ

ВИТАМИН В12 ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ <i>Исаева Б.Э., Макимбетов Э.К.</i>	5
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В БУККАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТАХ У РАБОТНИКОВ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В ВОЗРАСТЕ ДО 30 ЛЕТ <i>Садртдинова Г.Р., Шайхлисламова Э.Р., Масягутова Л.М., Ахметшина В.Т., Рафикова Л.А., Музафарова А.Р.</i>	10
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ВЕРХНЕ-ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА <i>Хусаинов Н.О., Филиппова А.Н., Кокушин Д.Н., Виссарионов С.В., Асадулаев М.С.</i>	16
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕНИНГИОМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА <i>Брысов К.Б., Арстанбеков Н.А.</i>	21
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОГОКРАТНОГО ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТАТА ДЕКСАМЕТАЗОНА ОЗУРДЕКС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИФфуЗНОГО КИСТОВИДНОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ФОНЕ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ <i>Яблокова Н.В., Гойдин А.П.</i>	26
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА В КАРДИОЛОГИИ <i>Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.</i>	34
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПРИ РАКЕ <i>Сарытаева М.О.</i>	40
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ <i>Серова О.Д., Тимуркаев Д.М., Антониади Ю.В.</i>	45

CONTENTS

Medical sciences

ARTICLES

VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN

Isaeva B.E., Makimbetov E.K. 5

CYTOTOXIC EFFECTS IN BUCCAL EPITHELIAL CYTES IN MINING INDUSTRY WORKERS UNDER THIRTY YEARS OF AGE

*Sadrtidinova G.R., Shaykhlislamova E.R., Masyagutova L.M.,
Akhmetshina V.T., Rafikova L.A., Muzafarova A.R.* 10

DIAGNOSTIC AND TREATMENT FEATURES OF PEDIATRIC PATIENTS WITH UPPER CERVICAL SPINE INJURY

Khusainov N.O., Filippova A.N., Kokushin D.N., Vissarionov S.V., Asadulaev M.S. 16

FUNCTIONAL OUTCOMES AFTER SURGICAL TREATMENT OF MENINGIOMAS OF THE BASE OF THE SKULL

Yrysov K.B., Arstanbekov N.A. 21

CLINICAL CASE

REPEATED LONG-TERM APPLICATION OF THE OZURDEX DEXAMETHASONE IMPLANT IN TREATING DIFFUSE CYSTOID MACULAR EDEMA SECONDARY TO NON-INFECTIOUS UVEITIS IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE SPONDYLOARTHRITIS

Yablokova N.V., Goydin A.P. 26

REVIEWS

PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE USE OF NEPRILYSIN INHIBITORS IN CARDIOLOGY

Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R. 34

MOLECULAR BASIS OF SEX DIFFERENCES IN CANCER

Sarytaeva M.O. 40

COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF MATERIALS USED FOR BONE TISSUE DEFECTS REPLACEMENT

Serova O.D., Timurkaev D.M., Antoniadu Y.V. 45

СТАТЬИ

УДК 616.155.194-053.2

ВИТАМИН В12 ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ

Исаева Б.Э., Макимбетов Э.К.

*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Дефицит витамина В12 является редкой и поддающейся лечению причиной нарушения роста и задержки развития у младенцев. В развитых странах этот дефицит обычно возникает у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, матери которых страдают нераспознанной пернициозной анемией или являются вегетарианками, что приводит к низким запасам витамина В12 у ребенка при рождении и недостаточному количеству витамина в грудном молоке. У детей старшего возраста этиология В12 дефицитной анемии не до конца изучена. Симптомы и признаки дефицита витамина В12 включают рвоту, вялость, недостаточное развитие, гипотонию и остановку или регресс навыков развития. Авторы представляют здесь 10 случаев дефицита витамина В12, вызывающего бледность, психомоторную регрессию, гипотонию и летаргию. Показано, что витамин В12 дефицитная анемия у детей встречается редко, чаще болеют дети в школьном возрасте с 11 до 17 лет. В течение 6 лет, с 2017 по 2023 г., были госпитализированы в Национальный центр охраны материнства и детства всего 10 детей. При дефиците витамина В12 нарушается гемопоэз в костном мозге и нервная система. Лечение витамином В12 очень быстро устраняет эти метаболические нарушения в течение нескольких дней.

Ключевые слова: витамин В12, дефицит, диагностика, мегалобласты, лечение

VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN

Isaeva B.E., Makimbetov E.K.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Vitamin B12 deficiency is a rare and treatable cause of growth disorders and developmental delays in infants. In developed countries, this deficiency usually occurs in infants who are exclusively breastfed, whose mothers suffer from unrecognized pernicious anemia or are vegetarians, which leads to low reserves of vitamin B12 in the child at birth and insufficient amounts of vitamin in breast milk. In older children, the etiology of B12 deficiency anemia is not fully understood. Symptoms and signs of vitamin B12 deficiency include vomiting, lethargy, underdevelopment, hypotension, and stopping or regressing developmental skills. Authors present here 10 cases of vitamin B12 deficiency, which causes pallor, psychomotor regression, hypotension and lethargy. It has been shown that vitamin B12 deficiency anemia in children is rare, children at school age from 11 to 17 years are more often ill. During 6 years from 2017 to 2023, only 10 children were hospitalized at the National Center for Maternal and Child Health. With vitamin B12 deficiency, hematopoiesis in the bone marrow and the nervous system are disrupted. Treatment with vitamin B12 very quickly eliminates these metabolic disorders within a few days.

Keywords: vitamin B12, deficiency, diagnosis, megaloblasts, treatment

По данным различных авторов, мегалобластные анемии, к которым относят В12 дефицитную анемию, это гетерогенная по этиологии группа заболеваний, общим признаком которых является наличие в костном мозге и периферической крови мегалобластов. В литературе распространенность В12 дефицитных анемий изучена недостаточно из-за редкости данной патологии, хотя у взрослых они встречаются очень часто, примерно 2 на 10 000 [1].

В развитых странах этот дефицит обычно возникает у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, матери которых страдают нераспознанной пернициозной анемией или являются вегетарианками, что приводит к низким запасам витамина В12 у ребенка при рождении и недостаточному количеству витамина в грудном молоке [2].

Причинами развития витамин В12 дефицитной анемии у детей являются недо-

статочное поступление витамина В12 с питанием, нарушение всасывания вследствие дефицита внутреннего фактора Касла, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие болезней тонкого кишечника, глистная инвазия, нарушение транспорта витамина В12 из кишечника в ткани при наследственном дефиците транскобаламина, синдром Иммерслунд – Гресбека и некоторые другие [3].

Витамин В12 содержится в пищевых продуктах животного происхождения: мясе, рыбе, молочных продуктах. Запасы витамина В12 в организме у детей составляют около 3–5 мг, и полное истощение запасов при отсутствии поступления или нарушении всасывания, веганской диете наступает только через 3–4 года. Витамин В12 и фолиевая кислота участвуют в синтезе ДНК гемопоэтических клеток, что определяет нарушение клеточного деления. Кроме того, витамин В12 является коферментом

реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, что необходимо для нормального метаболизма миелина в нервной системе у детей. При В12-дефицитной анемии в центральной нервной системе и периферической нервной системе происходит разрушение миелина вследствие нарушения метаболизма жирных кислот. У детей старшего возраста неврологические особенности В12-дефицитной анемии заключаются в сочетании сенситивной атаксии и пирамидного синдрома [4].

Витамин В12 не синтезируется в организме человека, и единственным диетическим источником являются продукты животного происхождения. В антенатальный период витамин В12 активно передается плоду через плаценту. Младенец, у матери которого достаточно витамина В12, при рождении имеет запасы витамина В12 в печени в размере 25 мг и получает 0,25 мг/сут с грудным молоком, если находится исключительно на грудном вскармливании. У матерей с дефицитом витамина В12 печеночные запасы младенцев при рождении значительно ниже, что оказывает более выраженное влияние на содержание грудного молока. Матери – строгие вегетарианки подвергаются наибольшему риску дефицита витамина В12. Во всех недавних сериях случаев, в которых сообщалось о дефиците витамина В12 у новорожденных симптомами у младенцев, преобладающей причиной была недостаточность питания матери [5]. Другими важными причинами дефицита витамина В12 у матерей являются пернициозная анемия, желудочное шунтирование и дефицит голотранскобаламина. Хотя многие метаболические нарушения, возникающие в результате дефицита витамина В12, понятны, патогенез нарушений нервной системы неизвестен. Несколько кофакторов, полученных из витамина В12, необходимы для превращения гомоцистеина в метионин и метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, и, когда эти кофакторы недоступны, в крови обнаруживаются аномальные уровни гомоцистеина и избыточное количество метилмалоновой кислоты выводится с мочой. Лечение витамином В12 очень быстро устраняет эти метаболические нарушения в течение нескольких дней [6].

Витамин В12 необходим для развития центральной нервной системы. Дефицит пищевого витамина В12 является поддающейся лечению причиной нарушения роста и задержки развития нервной системы у младенцев. Дефицит пищевого витамина В12 в детстве распространен во многих странах. В слаборазвитых или развиваю-

щихся странах дефицит обычно возникает у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, с матерями-вегетарианками, что приводит к низким запасам витамина В12 у младенца при рождении и недостаточному количеству витамина в грудном молоке [7]. Длительный дефицит витамина В12 может вызвать демиелинизацию головного мозга, но точный механизм участия витамина В12 в метаболизме нервной системы до конца не изучен [8]. Хотя роль витамина В12 в нейромоторном развитии у младенцев хорошо известна, информация о нем ограничена, и имеются сообщения лишь о нескольких случаях. Дефицит кобаламина, кобальтосодержащего комплекса, общего для В12, приводит к двум основным клиническим синдромам. Один из них проявляется клинически не только в виде мегалобластного кроветворения, но и в виде дефектной пролиферации всех быстро делящихся клеток с такими последствиями, как глоссит, частичная атрофия ворсинок и гипоспермия, обусловленные нарушением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). С другой стороны, считается, что неврологические повреждения возникают в первые 6 месяцев жизни младенцев, когда миелинизация мозга очень активна. Было показано, что недостаток витамина В12 в рационе матери во время беременности вызывает серьезную задержку миелинизации в нервной системе [9]. Дефицит витамина В12 может привести к нарушению синтеза этаноламина, фосфолипидов и сфингомиелина, что приводит к нарушению целостности миелина с нарушением функции длинноволокнистого тракта и аксональной нейропатии, что вызывает прогрессирующую летаргию и задержку развития с последующей задержкой нейромоторного развития, нарушениями питания, судорогами, гипотонией, непроизвольными движениями, гипотермией и комой [10].

Различные нейрорадиологические результаты могут наблюдаться при визуализации черепа у детей с дефицитом витамина В12. Атрофия коры головного мозга, истончение мозолистого тела, структурные аномалии и задержка миелинизации являются наиболее частыми нейрорадиологическими проявлениями дефицита витамина В12 [11]. Обширные поражения в самом головном мозге были обнаружены лишь в нескольких случаях с небольшими периваскулярными участками демиелинизации в белом веществе. Долгосрочный прогноз зависит от общей продолжительности дефицита и тяжести симптомов, а не от уровня витамина В12 в сыворотке крови или по-

казателей гемоглобина при поступлении. Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) признает, что дефицит питательных микроэлементов в рационе питания, включая витамин В12, поражает миллионы людей во всем мире и вынуждает треть населения планеты жить ниже своего физического и умственного потенциала. Техническая консультация Всемирной организации здравоохранения по дефициту витамина В12 и фолиевой кислоты (2008) пришла к выводу, что витамин В12 оказывает явное влияние на развитие ребенка и влияет на когнитивные показатели детей школьного возраста. В качестве оптимального подхода к решению этой проблемы было предложено обогащение пищевых продуктов и их добавление целевым группам населения [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение причин развития и особенностей течения витамин В12 дефицитной анемии у детей.

Материалы и методы исследования

Авторами были исследованы истории болезни у детей, поступивших в отделение гематологии Национального центра охраны материнства и детства с витамин В12 дефицитной анемией с 2017 по 2023 г. Всего было госпитализировано 10 детей. Возраст детей колебался от 11 до 17 лет. По полу девочек было 4, мальчиков – 6. Проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Обязательно была консультация детского невропатолога. Общий анализ крови проводился на гематологическом анализаторе, а также проводилась микроскопия мазков периферической крови. Исследовались общий анализ мочи, кал на яйца глист, биохимические анализы крови (общий белок, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ), УЗИ внутренних органов.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех детей были изучены жалобы, анамнестические данные, был проведен физикальный осмотр и лабораторные исследования. В анамнезе у 7 (70%) отмечалась прогрессирующая гипотония, бледность и недостаточное развитие. История болезни, взятая у их матерей, показала, что все они родились в срок, весом от 2300 до 3500 г, после неосложненных беременностей и родов. Кровного родства между родителями обнаружено не было. Дети находились исключительно на грудном вскармливании, за исключением одного ребенка (девочка 12 лет), которая была на искусственном

вскармливании. Вегетарианской диеты матери не придерживались. Однако в одной малообеспеченной семье ребенок периодически голодал и не употреблял достаточного количества овощей, фруктов и мяса. В большинстве случаев у детей наблюдались нормальные особенности развития до 12 месяцев: улыбка в 2 месяца, контроль над головой в 4 месяца и переворачивание в 5 месяцев. В течение первых 12 месяцев жизни у всех детей вес, рост и психомоторное развитие были в пределах нормы. Дети практически до 10-летнего возраста развивались нормально, прививки получали по календарю. Двое детей (20%) из десяти имели недостаточный вес, 6 (60%) стали менее активными. Хотя при поступлении быстрые рефлексы и обследование черепно-мозговых нервов были нормальными, 5 (50%) детей были бледными, с вялыми рефлексами, в целом гипотоническими. При физикальном осмотре у всех детей были обнаружены бледность кожных покровов с желтушным оттенком и бледность слизистых оболочек. В 60% случаев отмечались глоссит или лакированный язык. У трех (30%) детей при осмотре была выявлена мышечная слабость.

При осмотре невролога у всех детей (100%) обнаружен фуникулярный миелоз. У 5 (50%) имела место моторная неловкость. Замедление темпов индивидуального развития проявлялось снижением мотиваций, визуальных контактов и замедлением темпов и формирования зрительно-моторной координации у 3 (30%) из 10 детей. Также у 3 (30%) детей имели место нарушения эмоционально-волевой сферы: лабильность настроения, упрямство, негативизм. У всех детей отмечены неврологические изменения нижних конечностей. Вышеуказанные неврологические нарушения проявлялись постепенно. На основании жалоб, анамнеза и обследований выяснились сопутствующие патологические состояния, которые могли быть причиной развития витамин В12 дефицитной анемии. У 9 детей (90%) сопутствующая патология была со стороны желудочно-кишечного тракта: в 6 случаях глистная инвазия, в 4 – хронический гастрит, в 2 – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, в 10 – случаях дискинезия желчно-выводящих путей, в 2 – гипертиреоз. То есть у одного ребенка могло быть несколько патологий со стороны пищеварительного тракта.

При рассмотрении общего анализа крови были выявлены изменения (таблица).

Как видно из таблицы, у всех детей отмечается гиперхромная, гипорегенераторная анемия, панцитопения.

Средние значения общего анализа крови у больных детей
с В12 дефицитной анемией

Показатель	Средние значения
Эритроциты	$2,3 \pm 0,2 \times 10^{12} \times 12$
Гемоглобин	$73,4 \pm 8,2$ г/л
Гематокрит	$22,4 \pm 5,9$ %
Средний объем эритроцита – MCV	$114,3 \pm 2,1$ fl
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах – MCH	$41,6 \pm 2,3$ pg
Средняя концентрация (насыщенность) гемоглобина в эритроците – MCHC	$411,5 \pm 12,3$ г/л
Ширина распределения эритроцитов – RDW	$35,8 \pm 14,3$ fl
Ретикулоциты %	$0,4 \pm 0,1$ %
Тромбоциты	$68,9 \pm 21,2 \times 10^9$ л
MPV	$11,0 \pm 1,2 \times 10^9$ л
Лейкоциты	$2,8 \pm 0,9 \times 10^9$ л
Гранулоциты	$48,3 \pm 2,4$ %
Лимфоциты	$38,4 \pm 2,4$ %
Моноциты	$6,2 \pm 1,7$ %
Анизацитоз	+
Пойкилоцитоз	+
Тельца Жолли	+
Кольца Кеббота	+
Базофильная пунктация эритроцитов	+

Морфологические изменения нейтрофилов и эритроцитов, наблюдаемые при микроскопии мазка периферической крови, типичные для мегалобластной анемии: гиперсегментация ядер нейтрофилов, тельца Жолли, кольца Кеббота, мегалоцитарные эритроциты, анизацитоз, пойкилоцитоз.

Лабораторные исследования показали макроцитарную анемию (гемоглобин $73,4 \pm 8,2$ г/л, средний объем эритроцитов $114,3 \pm 2,1$ fl), ($68,9 \pm 21,2$ тыс.) тромбоцитопению, лейкоцитопению ($2,8 \pm 0,9$ тыс), гипоальбуминемию ($23,5 \pm 1,8$ мг/л). Количество ретикулоцитов, эритроцитов и гематокрит были значительно ниже возрастных норм. Уровни железа и ферритина, биохимический профиль и результаты анализа мочи были в норме.

Психомоторная регрессия, вызванная дефицитом витамина В12, была диагностирована на основании сочетания клинических и лабораторных данных, включая клиническую картину, увеличение среднего объема эритроцитов (макроцитоз) и низкий уровень витамина В12, в то время как компьютерная томография головного мозга у двух больных выявила церебральную атрофию с замедленной миелинизацией.

Исследование костного мозга (миелограмма) показало, что у всех детей костный мозг клеточный, тип кроветворения мегалобластный. В среднем бласты: 3,0%; гранулоцитарный ряд: 36%; лимфоциты: 10%; моноциты: 3,0%; эритроидный ряд: 49%. Индекс Л-Э 1:1. Индекс созревания нейтрофилов был равен 0,4, при норме 0,7. Индекс созревания эритробластов: 0,6 (норма 0,8–0,9) Препараты все клеточные. Гигантские палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерная гиперсегментация нейтрофилов. Наблюдаются митозы клеток эритроидного ростка, тельца Жолли. Мегакариоциты обнаружены единичные в препаратах.

У 4 детей уровень фолиевой кислоты был ниже 4,6 нг/мл. В среднем уровень фолиевой кислоты составил $9,6 \pm 4,1$ (норма 4,6–18,7). Среднее содержание витамина В12 составило $65,20$ нг/мл $\pm 12,20$, что почти в три-четыре раза было ниже, чем в норме (191–663 нг/мл). Были исследованы общий белок, билирубин и его фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, которые были в пределах нормы.

Лечение проводилось витамином В12 – 200–400 мкг в день. Курс лечения – 4 недели. Фактически после первых двух-трех инъекций витамина В12 наступило улуч-

шение общего состояния, купирование клинических симптомов. При выписке детям была назначена поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 месяцев, и последующие 6 месяцев препарат вводили 2 раза в месяц.

Заключение

Витамин В12 дефицитная анемия у детей встречается редко. Чаще болеют дети старшего возраста. Причинами являются недостаточное поступление витамина В12 с пищей и заболевания со стороны пищеварительной системы, глистные инвазии. Обследования детей с В12-дефицитной анемией необходимо проводить коллегиально с участием детского гематолога, невролога, гастроэнтеролога и др. При комплексном лечении витаминотерапией и сопутствующих заболеваний в большинстве случаев эффект положительный. Витамин В12 важен для развития головного мозга. Тяжелые и различные неврологические и нейрорадиологические проявления могут наблюдаться у детей из-за дефицита витамина В12. Это следует учитывать у детей младшего возраста с гипотонией или задержкой развития нервной системы, а также при нейрорадиологических показаниях, таких как истончение мозолистого тела, атрофия коры и задержка миелинизации. Раннее выявление таких случаев важно, поскольку это состояние частично обратимо. Из-за важности витамина В12 для развития мозга плода и новорожденного матери-вегетарианки должны знать о серьезных и не полностью обратимых повреждениях, вызванных недостаточным потреблением витамина В12 с пищей во время беременности и кормления грудью. Поэтому усилия должны быть направлены на предотвращение его дефицита у беременных и кормящих грудью женщин, придерживающихся веганской диеты, и их младенцев, а для более старших

детей – достаточное полноценное питание и коррекция сопутствующих заболеваний.

Список литературы

1. Щугарева Л.М., Соколова Н.Е., Емельяненко А.А., Политова Ю.Г. Неврологические особенности В12-дефицитной анемии у детей // Неврологический журнал. 2012. № 2. С. 15–20.
2. Hasbaoui B.E., Mebrouk N., Saghir S., Yajouri A.E., Abilkassem R., Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature // Pan African Medicine Journal. 2021. Vol. 4, Is. 38. P. 237. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.237.20967.
3. Аргунова Е.Ф., Кондратьева С.А., Ядреева О.В., Протопопова Н.Н. Мегалобластные анемии у детей // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амурсова. 2018. № 3 (12). С. 12–17.
4. Casella E.B., Valente M., de Navarro J.M., Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression // Brain Development. 2005. Vol. 27 (8). P. 592–594.
5. Демихов В.Г., Скобин В.Б., Журина О.Н. Анемия, обусловленная дефицитом В12 // Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 41–44.
6. Codazzi D., Sala F., Parini R., Langer M. Coma and respiratory failure in a child with severe vitamin B 12 deficiency // Pediatric Critical Care Med. 2005. Vol. 6 (4). P. 483–485.
7. United Nations of International Children's Emergency Fund (UNICEF) Ottawa: UNICEF/ Micronutrient Initiative; 2004. Vitamin and mineral deficiencies: a global progress report. Access May 20, 2020.
8. Tandon R., Thacker J., Pandya U., Patel M., Tandon K. Parenteral vs Oral Vitamin B12 in Children With Nutritional Macrocytic Anemia: A Randomized Controlled Trial // Indian Pediatric. 2022. Vol. 15, Is. 59 (9). P. 683–687.
9. Green R., Allen L.H., Björke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexo E., Stabler S., Toh B.H., Ueland P.M., Yajnik C. Vitamin B₁₂ deficiency // Nature Reviews Disease Primers. 2017. Vol. 29, Is. 3. P. 17040. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40.
10. Aguirre J.A., Donato M.L., Buscio M., Ceballos V., Armeno M., Aizpurúa L., Arpi L. Serious neurological compromise due to vitamin B12 deficiency in infants of vegan and vegetarian mothers // Archivos Argentinos de Pediatría. 2019. Vol. 1, Is. 117 (4). P. 420–424. DOI: 10.5546/aap.2019.e420.
11. Serin H.M., Arslan E.A. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients // Acta Clinica Croatica. 2019. Vol. 58 (2). P. 295–302. DOI: 10.20471/acc.2019.58.02.13.
12. Finkelstein J.L., Fothergill A., Krisher J.T., Thomas T., Kurpad A.V., Dwarkanath P. Maternal vitamin B12 deficiency and perinatal outcomes in southern India // PLoS One. 2021. Vol. 6, Is. 16 (4). P. 0248145. DOI: 10.1371/journal.pone.0248145.

УДК 613.6

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В БУККАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТАХ У РАБОТНИКОВ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В ВОЗРАСТЕ ДО 30 ЛЕТ

¹Садртдинова Г.Р., ¹Шайхлисламова Э.Р., ^{1,2}Масягутова Л.М.,
¹Ахметшина В.Т., ¹Рафикова Л.А., ¹Музафарова А.Р.

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, e-mail: guzi24@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Представлены данные о цитогенетических нарушениях буккального эпителия у молодых горнорабочих в возрасте от 20 до 30 лет, которые подвергались воздействию промышленных аэрозолей с комплексным химическим составом (диоксид кремния, медь, цинк и свинец). Исследование цитогенетических нарушений в буккальном эпителии у горнорабочих с разным стажем работы было проведено с целью оценки влияния профессиональной деятельности на состояние клеток слизистой оболочки полости рта. Эти исследования показывают, что молодые работники горнодобывающей промышленности в первые годы своей трудовой деятельности сталкиваются с рядом изменений на клеточном уровне. Особый интерес вызывает увеличение общей частоты цитогенетических нарушений в клетках буккального эпителия в этот период. Исследования показывают, что у молодых горнорабочих наблюдается увеличение количества клеток, содержащих микроядра, а также клеток с признаками нарушения пролиферации. Эти изменения свидетельствуют о потенциальном повреждении ДНК и нестабильности генома. Кроме того, в этот период наблюдается снижение интенсивности апоптоза, который является процессом программированной клеточной смерти. Эти результаты указывают на значимость промышленных аэрозолей сложного химического состава в возникновении цитогенетических нарушений у молодых горнорабочих.

Ключевые слова: буккальный эпителий, микроядра, микроядерный тест, химическая промышленность

CYTOTOXIC EFFECTS IN BUCCAL EPITHELIAL CYTES IN MINING INDUSTRY WORKERS UNDER THIRTY YEARS OF AGE

¹Sadrtdinova G.R., ¹Shaykhlislamova E.R., ^{1,2}Masyagutova L.M.,
¹Akhmetshina V.T., ¹Rafikova L.A., ¹Muzafarova A.R.

¹Ufa Research Institute of Labor Medicine and Human Ecology, Ufa, e-mail: guzi24@mail.ru;

²Bashkir State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa,
e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

The data on cytogenetic disorders of the buccal epithelium in young miners aged 20 to 30 years who were exposed to industrial aerosols with complex chemical composition such as silicon dioxide, copper, zinc and lead are presented. The study of cytogenetic disorders in the buccal epithelium in miners with different work experience was conducted in order to assess the impact of professional activity on the condition of cells of the oral mucosa. These studies show that young mining workers in the early years of their working life are faced with a number of changes at the cellular level. Of particular interest is the increase in the overall frequency of cytogenetic disorders in buccal epithelial cells during this period. Studies show that young miners have an increase in the number of cells containing micronuclei, as well as cells with signs of impaired proliferation. These changes indicate potential DNA damage and genome instability. In addition, during this period, there is a decrease in the intensity of apoptosis, which is a process of programmed cell death. These results indicate the importance of industrial aerosols of complex chemical composition in the occurrence of cytogenetic disorders in young miners.

Keywords: buccal epithelium, microkernels, microkernel test, chemical industry

В РФ сохранение здоровья трудового населения стало ключевой проблемой для медицинской науки [1]. Несмотря на внедрение современных технологий и автоматизацию производства, химический фактор в различных отраслях, включая горнодобывающую промышленность, по-прежнему остается значимым. Это особенно актуально, поскольку воздух рабочих зон может содержать в достаточной степени опасные концентрации вредных веществ.

Профессиональные заболевания среди работников горнодобывающей промышленности – серьезная проблема. В Башкортостане добычу и переработку руд (медно-цинковых) осуществляют ГОК в количестве 3 штук. На Учалинском ГОК, являющемся лидером по производству, акцентируется особое внимание [2].

Подвержены влиянию разнообразных опасных факторов на производстве, в т.ч. аэрозолям, включающим в себя такие опас-

ные элементы, как SiO₂, Cr, Pb, Cd, As и др., работники этого комбината [3]. Оценка риска, связанного с воздействием химических факторов, становится ключевой задачей. Она позволяет определить степень опасности, вызванной наличием конкретных веществ в рабочей среде [4]. Данный этап является немаловажным в обеспечении безопасности труда, а также в сохранении здоровья работающего населения.

Работник, длительное время находясь в окружении аэрозолей (промышленных), может подвергнуться определенному риску для своего здоровья. Оценка этого риска становится первоочередной задачей, так как она помогает выявить и измерить потенциальные опасности, связанные с конкретными химическими веществами на производстве.

Для успешной реализации этой цели необходимо акцентировать внимание на выявлении предпатологических изменений в организме на ранних этапах. Это особенно важно в тех случаях, когда явных клинических проявлений заболевания еще нет, но уже существуют условия, способствующие его развитию, такие как воздействие неблагоприятных производственных факторов.

Применение лабораторных исследований в медицине в настоящее время является ключевым элементом в выявлении ранних форм различных заболеваний. Эти исследования могут охватывать как общие патологии, так и те, которые связаны с профессиональной деятельностью.

Этот подход к диагностике значительно снижает заболеваемость, связанную с определенными видами работы. Раннее выявление предпатологических изменений позволяет эффективно предотвратить прогрессирование заболевания, обеспечивая более высокий уровень здоровья и благополучия работников [5].

В настоящее время вопрос нахождения действенных и нетравматичных методов для проведения ранней диагностики здоровья сотрудников остается актуальным. По этой причине тест микроядерный буккального эпителия (далее – БЭ) – лучший выбор для исследований (молекулярно-эпидемиологических). Посредством данного теста возможно оценить изменения цитогенетического характера, которые наблюдаются в самих клетках эпителия. Его плюсы: небольшая инвазивность сбора клеток, низкая стоимость, а также простота хранения и подготовки препаратов [6]. Метод микроядерного теста БЭ оценивает адаптационный статус организма и выявляет ксеногенную интоксикацию. Анализ изменений в ядрах БЭ может служить индикатором общего

здоровья. Например, увеличение числа микроядер при воздействии стрессоров, таких как радиация или химические вещества, свидетельствует о наличии стресса. Микроядерный тест эффективно обнаруживает ксеногенную интоксикацию от внешних воздействий. Это важное средство для диагностики и мониторинга здоровья, которое помогает выявить патологии на клеточном уровне и принять соответствующие меры для поддержания организма в оптимальном состоянии [7].

Микроядерный тест выявляет микроядра в клетках, образующиеся непосредственно при повреждении ДНК. Они указывают на генетические изменения от химических воздействий, таких как радиация или токсины [4].

Ученые акцентируют внимание на самом состоянии эпителиоцитов носовых слизистых и полости рта [8; 9]. Большинство исследователей считают, что тест БЭ (микроядерный) – показатель, отражающий организменную реакцию непосредственно на разнообразные токсиканты, в частности на те, которые имеют мутагенный характер.

Микроядерный тест выявляет те процессы, которые связаны с повреждением ДНК, вызванным контактом с генотоксическими агентами. Отметим, что данный тест предоставляет ценную информацию о том, как именно организм реагирует на разнообразные вредные воздействия, например на воздействие химических веществ [10; 11].

Функциональная активность клеток БЭ зависит от степени их зрелости. Регуляция процессов дифференцирования, пролиферации и функциональных параметров зрелых клеток поддается воздействию факторов как местного, так и центрального генеза. Таким образом, состояние эпителиоцитов является объективным показателем интенсивности дестабилизационных изменений.

Обнаруженные морфологические изменения в дифференцировке эпителия представляют интерес в качестве экспресс-тестов для оценки общего состояния здоровья. Эти изменения могут также служить индикаторами степени выраженности общесоматических нарушений.

Исследование направлено непосредственно на проведение анализа цитотоксических влияний на БЭ у работников промышленности (горнорудной) в возрасте не больше 30 лет.

Материалы и методы исследования

Исследование включало образцы БЭ, полученные от 130 сотрудников горно-обогатительного комплекса (ГОК) в процессе регулярного медосмотра.

Авторы провели исследование среди молодых работников горнорудного производства, разделив их на две группы. 1-я группа включала 76 человек, которые подвергались действию промаэрозолей с совокупным составом свинца диоксида кремния, меди, цинка. 2-я группа, состоящая из 54 человек, служила группой сравнения и не имела контакта с указанными аэрозолями.

Исследование включало работников 20-30 лет с опытом работы от одного до девяти лет (за исключением тех, кто имел стоматологические проблемы, и тех, кто имел вредную привычку – курение). Результаты подчеркивают влияние промышленных аэрозолей на здоровье, подчеркивая важность безопасности при работе с химически сложными веществами.

Конфиденциальность членов исследования соблюдена. Все образцы БЭ получили УИН, применявшийся непосредственно для маркировки. Отметим, что он в отношении принадлежности к определенному лицу не был разглашен.

Методическим указаниям «Обеспечение качества подготовки образцов биоматериалов для исследований цитологического характера № 2003/34», которые были утверждены Минздравом РФ от 10 марта 2003 г., мы следовали непосредственно для приготовления препаратов БЭ. Полученные сведения были занесены в БД (реляционную).

Далее производился анализ препаратов. Для этой цели был применен микроскоп марки «Микмед-5» с такими соответствующими увеличениями: 10×40 и 10×100 . Это исследование включало в себя оценку частоты встречаемости клеток с определенными нарушениями, являющимися генетическими, а также эффектами цитотоксического типа. Внимание акцентировалось на различных клетках (распластанных), при этом все препараты рассматривались непосредственно на предмет не меньше, чем 1 тыс. клеток.

Таким образом, проведенное исследование не только строго соблюдало принцип конфиденциальности, но и предоставило подробные и объективные данные, которые позволяют сделать выводы о состоянии БЭ в исследуемых группах.

Микроядро – тело, которое является округлым или овальным хроматиновым.

Во время определения числа микроядер принимается во внимание непосредственно их процентное соотношение (к общему числу клеток, включающих в себя ядра) [12, с. 220-267; 13].

Во время проведения настоящего исследования были изучены разнообразные изменения, которые наблюдаются непосред-

ственно в ядре клеток. Эти изменения проявлялись через такие явления, как деление ядра, уменьшение размера ядерных клеток, конденсация ядерной массы, разрушение ядра, разделение на фрагменты и образование вакуолей в ядре. Также наблюдаются нарушения непосредственно в самой структуре ядерных почек. С целью выполнения обработки статистических данных были применены Microsoft Excel, а также IBM SPSS Statistics.

С помощью данных инструментов осуществлялась проверка нормальности разделения показателей (количественного типа) непосредственно в самих группах. Для этой цели применялись соответствующие критерии Колмогорова – Смирнова.

Сопоставление параметров (количественного типа) в группах проходило непосредственно с критериями Стьюдента. Статистическая значимость была при $p < 0,05$.

Результаты подтверждают вероятные изменения в ядрах клеток: увеличение микроядер; возникновение двуядерных клеток и прочих явлений (необычных). Важность данных корректировок, а также их взаимная связь с влиянием промаэрозолей подтвердил проведенный анализ данных (статистический).

Результаты исследования и их обсуждение

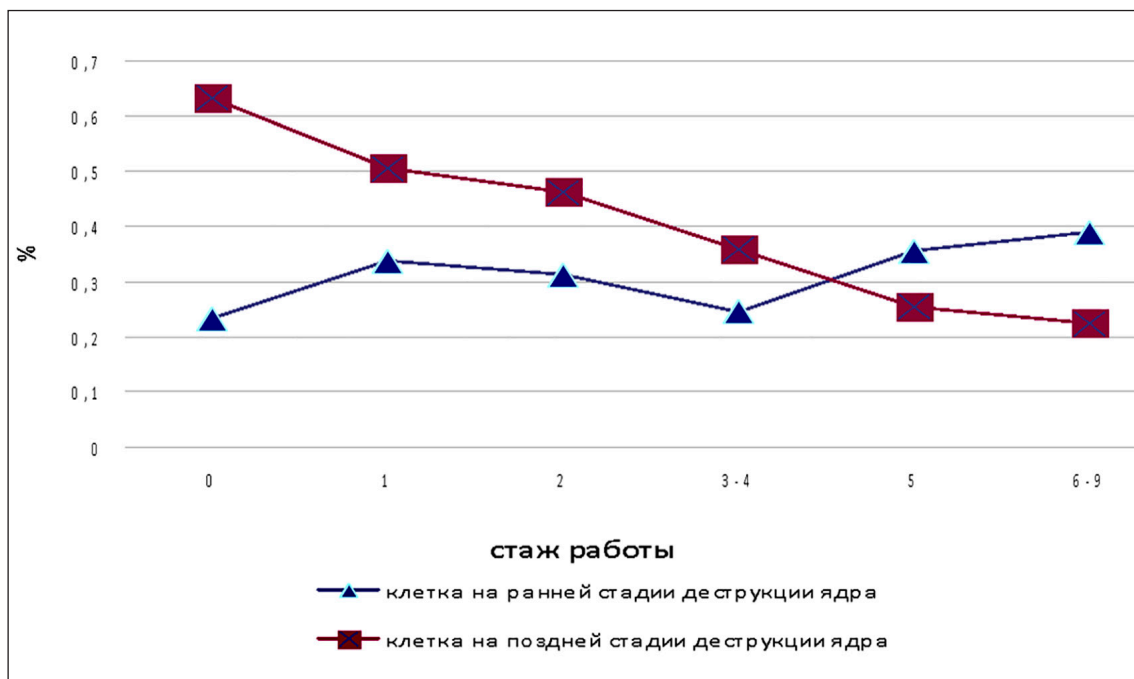
Группу горнорабочих разделили по стажу, чтобы изучить цитогенетические нарушения. Стаж, а также объем выборки для всех подгрупп содержатся в таблице.

В контрольной группе усредненные данные не превышают показателя частоты встречаемости клеток (с микроядрами) нормы. Они достигают значения, равного 0,2-0,5% [14]. Из проведенного анализа таблицы выше видно, что сотрудники, имеющие опыт работы непосредственно на горнорудном производстве в течение двух лет, демонстрируют устойчивую динамику увеличения данной частоты. Микроядра, которые представляют собой компоненты обособленного типа материала (генетического), могут являться фрагментами дезоксирибонуклеиновой кислоты, имеющей повреждения, или же хромосомами, оставшимися непосредственно в анафазе и не вошедшими непосредственно в ядро, являющееся основным [11].

Исследована частота клеточных аномалий и цитогенетических нарушений у работников с различным опытом трудовой деятельности. Установлена тенденция к возрастанию частоты цитогенетических отклонений в клеточных ядрах среди работников, проработавших более двух лет.

Средние значения и пределы варьирования кардиологических показателей клеток букального эпителия обследуемых групп

Показатели, %	Стаж на производстве (горнорудном), кол-во лет					
	0	1	2	3-4	5	6-9
Выборка, чел.	54	15	17	13	15	16
Цитогенетические показатели						
Интегр. показатель цитогенетического действия	0,3790	0,3160	0,828	0,563	0,2900	0,575
Показатель част. клеток с микроядрами	0,090 ± 0,0030	0,1680 ± 0,0040	0,335 ± 0,0030	0,2 ± 0,0090	0,196 ± 0,0040	0,185 ± 0,0040
Показатель част. клеток с протрузиями	0,090 ± 0,0030	0,0940 ± 0,0040	0,11 ± 0,0040	0,0670 ± 0,0040	0,086 ± 0,0050	0,111 ± 0,005
Показатель част. клеток с ядром атипичной формы	0,083 ± 0,001	0,034 ± 0,002	0,483 ± 0,0010	0,006 ± 0,0006	0,008 ± 0,000	0,223 ± 0,013
Показатели пролиферации						
Интегр. показатель пролиферации:	0,1550	0,8580	1,2380	0,0410	0,3670	0,8460
частота клеток с двумя ядрами	0,1320 ± 0,0010	0,7430 ± 0,020	0,3280 ± 0,0020	0,1670 ± 0,0010	0,3430 ± 0,0020	0,2330 ± 0,0130
частота клеток с круглой насечкой	0,023 ± 0,0001	0,115 ± 0,001	0,910 ± 0,04	0,016 ± 0,0003	0,024 ± 0,0001	0,613 ± 0,03



Показатель частоты встречаемости клеток БЭ на разнообразных стадиях деструкции ядра относительно стажа

У сотрудников с опытом работы от одного до двух лет и шести и более лет проявлялось наличие клеток с атипичной формой ядер. Отметим, что эти нарушения могут возникнуть из-за ошибок в делении хроматина в ядре, изменений в структуре хромосом во время митоза или же распределения (неправильного) хромосом непосредственно при анеуплоидии, когда клетка имеет неправильное число хромосом.

Такие закономерности отмечались непосредственно и для показателей нарушения пролиферации (клеточной), в т.ч. для показателя частоты клеток (двуядерных и с насечками круглой формы). Таким образом, выявленные аномалии могут быть связаны с длительным воздействием на организм факторов трудовой среды, приводящих к нарушениям клеточной структуры и деления, что подчеркивает важность мониторинга здоровья работников и принятия мер по снижению потенциальных рисков. Через митоз (полиплоидный) с частотой, увеличивающейся непосредственно под радиационным влиянием, образуются в большей степени клетки с двумя ядрами и клетки многоядерные [14, с. 63-64]. Проведение исследования показателей стадий ядерного разрушения в группах сотрудников показало следующие результаты: при проведении анализа данных выяснилось, что уровень клеток (дифференцированных) стал больше

непосредственно у работников после 2-летнего стажа (трудового), но после этого отмечалось снижение. Клетки с хроматиновой конденсацией превалируют непосредственно на ранних стадиях разрушения ядра: их частота в значительной степени меньше по сравнению с группой (контрольной), что указывает непосредственно на более высокий показатель скорости обновления клеток в БЭ работников промышленности в области горнодобывающей деятельности.

Что касается частоты клеток на поздних этапах разрушения ядра, отмечается паттерн другого типа: частота сокращается непосредственно после 2-летнего стажа. И при этом она стабильна в последующем (рисунок). Ключевыми факторами, влияющими на эту частоту, оказываются кариолиз (от 10 до 65% в образцах) и фрагментация ядра (от 0 до 30% в образцах). Таким образом, результаты указывают на сложные процессы в ядрах клеток, изменяющиеся со временем и стажем работы, что влияет на общую картину клеточного обновления и разрушения.

Полученные результаты отвечают данным литературы, которые говорят непосредственно о цикле адаптивного преобразования у людей в начальные два-три года работы в новых обстоятельствах (экологических и климатических) с соответствующими факторами субэкстремаль-

ного типа [15]. Начало работы в горнорудном производстве является новым стрессом для организма [6].

Заключение

В начале своей профессиональной карьеры молодые работники горнорудного производства сталкиваются с изменениями непосредственно на клеточном уровне. Проведённые исследования иллюстрируют, что в данный промежуток времени растёт показатель частоты нарушений (цитогенетического характера) в соответствующих клетках БЭ. Особенно заметно увеличение числа клеток с микроядрами и тех, которые демонстрируют нарушения в процессе пролиферации. В это время происходит увеличение числа клеток БЭ с конденсацией хроматина непосредственно у молодых горнорабочих из-за снижения показателя интенсивности апоптоза и увеличения показателя скорости обновления, что может привести непосредственно к их медленно удалению из организма и, как следствие, к действию накопительного характера.

Таким образом, проведение микроядерного теста БЭ остается актуальным, обеспечивая диагностику профзаболеваний на ранних этапах и обнаруживая генетические изменения, которые были вызваны непосредственно влиянием химических веществ.

Список литературы

1. Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Колесов С.А., Страхова Л.А., Трошин В.В., Умнягина И.А., Сапожникова М.А. Оценка прогностической значимости функциональных и биохимических показателей в оценке состояния здоровья работающих молодого возраста, занятых в трубном производстве // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 1 (2). С. 123-128. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-123-128.
2. Зайдуллин И.И., Каримова Л.К., Кабирова М.Ф., Садртдинова Г.Р., Галимова Р.Р., Валеева Э.Т. Использование микроядерного теста для оценки состояния пародонта у работников, подвергающихся воздействию вредных веществ // Гигиена и санитария. 2020. № 99 (9). С. 956-960. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-9-956-960.
3. Лестев М.П., Береснева О.Ю., Липатов Я.Г., Еловикова М.Т., Адриановский И.В., Седых Н.А. Генотоксич- и цитотоксич- эффекты в БЭ работников предприятия

по производству черной меди // Здоровье населения и среда обитания. 2013. № 9 (246). С. 17-18.

4. Дерюгина А.В., Иващенко М.Н., Игнатьев П.С., Самоделкин А.Г., Белов А.А., Гушин В.А. Оценка генотоксичных эффектов в буккальном эпителии при нарушениях адаптационного статуса организма // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. № 63(5). С. 290-292. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-290-292.

5. Sellappa S., Sadhanandhan B., Francis A., Vasudevan S.G. Evaluation of genotoxicity in petrol station workers in South India using micronucleus assay // Ind Health. 2010. № 48 (6). P. 852-856. DOI: 10.2486/indhealth.ms1055.

6. Rehani S., Raj N., Jeergal P., Sharma M., Bishen K.A., Nagpal R. Genotoxicity in Oral Mucosal Epithelial Cells of Petrol Station Attendants: A Micronucleus Study // J. Cytol. 2021. № 38 (4). P.225-230. DOI: 10.4103/JOC.JOC_44_21.

7. Садртдинова Г.Р., Масыгутова Л.М., Шайхлисламова Э.Р., Зайдуллин И.И., Иванова Р.Ш. Цитогенетические особенности БЭ у рабочих при воздействии промышленных аэрозолей // Санитарный врач. 2020. № 7. С. 39-46. DOI: 10.33920/med-08-2007-05.

8. Трофимчук А.А., Кабирова М.Ф., Гуляева О.А., Каримова Л.К., Салыхова Г.А. Оценка риска развития заболевания ротовой полости у работников горно-обогатительного комбината, которые заняты добычей и переработкой медно-цинковых руд // Уральский медицинский журнал. 2018. № 4 (159). С. 52-54.

9. Юрченко В.В. Микроядерный тест на БЭ человека. Полиорганный микроядерный тест в ЭГИ. М.: Гениус, 2007. 267 с.

10. Петрашова Д.А., Пожарская В.В., Муравьев С.В. Цитогенетич. нарушения в БЭ у горнорабочих Мурманской области в возрасте до 30-и лет // Проблемы современной науки и образования. 2016. № 26 (68). С. 26-31.

11. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. 2012. № 6. С. 68-72.

12. Юрченко В.В. Микроядерный тест на буккальных эпителиоцитах человека. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. М.: Гениус, 2007. 312 с.

13. Петрашова Д.А., Пожарская В.В., Муравьев С.В. Цитогенетические нарушения в буккальном эпителии у горнорабочих Мурманской области в возрасте до тридцати лет // Проблемы современной науки и образования. 2016. № 26 (68). С. 26-31.

14. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Чурносоев М.И., Юров Ю.Б. Цитогенетические, молекулярные и клинические основы генетически обусловленных болезней: учебное пособие. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2019. 164 с.

15. Пожарская В.В., Петрашова Д.А. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах периферической крови у горнорабочих Мурманской области в возрасте до тридцати лет // Вестник науки и образования. 2016. № 10 (22). С. 15-19.

УДК 616.711-053.3-07-08

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ВЕРХНЕ-ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Хусаинов Н.О., Филиппова А.Н., Кокушин Д.Н., Виссарионов С.В., Асадулаев М.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Пушкин, e-mail: nikita_husainov@mail.ru

В структуре повреждений позвоночного столба у детей раннего возраста сравнительно чаще оказывается вовлечен шейный отдел позвоночника, в частности сегмент С1-С2. Это связано с рядом анатомических особенностей, таких как повышенная эластичность связочного аппарата, сравнительно большая масса головы. В результате наиболее мобильной зоной шеи оказывается уровень С2-С3, что ведет к более высокой частоте повреждений указанного сегмента. Другой отличительной особенностью детей раннего возраста является наличие фиброзной пластинки в основании зубовидного отростка С2, которая является менее прочной структурой, что создает предпосылки к возникновению эпифизеолиза даже при воздействии травмы низкой энергии. В связи с малой частотой встречаемости таких повреждений существует опасность поздней диагностики и несвоевременного лечения пациентов данной группы, что угрожает развитием хронической атланта-аксиальной нестабильности. В работе представлены результаты диагностики и лечения пациентов раннего детского возраста с переломом С2 позвонка 3-го типа по Anderson-D'Alonzo. Описаны особенности лучевой картины, требующие более пристального внимания в связи трудностями интерпретации. Основным методом лечения является консервативный, позволяющий добиться хороших результатов лечения при условии пристального наблюдения за положением фрагментов. В ситуации, когда отмечено прогрессирование смещения, локальной деформации и формирования стеноза позвоночного канала, показано проведение оперативного лечения.

Ключевые слова: перелом позвоночника, дети, шея, диагностика

DIAGNOSTIC AND TREATMENT FEATURES OF PEDIATRIC PATIENTS WITH UPPER CERVICAL SPINE INJURY

Khusainov N.O., Filippova A.N., Kokushin D.N., Vissarionov S.V., Asadulaev M.S.

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Pushkin, e-mail: nikita_husainov@mail.ru

Cervical spine and particularly C1-C2 area is relatively more often involved in injury pattern in pediatric patients with spine trauma. This is related to some anatomical differences in kids such as: increased ligamentous elasticity, relatively large size of the head, – as a result the most mobile segment of the spine is at the level of C2-C3 which leads to increased frequency of damage of the segments mentioned above. Another distinguished feature of the pediatric spine is a presence of fibrous plate at the base of odontoid process of C2 which is less strength structure leading to occurrence of the epiphysiolysis even with minor trauma. Due to low frequency rate an issue of late diagnosis and improper treatment time of these patients exists which is a potential threat for development of atlanto-axial instability. We present results of diagnostics and treatment of pediatric patients with type 3 fracture of C2 according to Anderson-D'Alonzo classification. Imaging features which necessitate for more precise attention due to interpretation difficulties are described. Conservative method of treatment is a primary measure which allows to achieve good results in terms of close dynamic evaluation to control the position of fragments. When progression of the slippage and deformity occur with canal stenosis development surgical intervention is indicated.

Keywords: spine fracture, children, cervical spine, diagnostics

Повреждения шейного отдела позвоночника у пациентов раннего детского возраста наблюдают относительно чаще в сравнении с взрослыми [1]. Это обусловлено анатомическими особенностями, такими как эластичность связочного аппарата, незавершенная оссификация тел позвонков, относительно большая масса головы в пропорции к туловищу. Приведенные особенности являются предрасполагающими факторами более частой травматизации верхне-шейного отдела на фоне хлыстовой травмы в результате ДТП или падения с высоты [2]. Кроме того, у детей можно наблюдать по-

вреждения по типу эпифизеолиза в связи с наличием хрящевой пластинки роста в основании зубовидного отростка С2 позвонка [3]. Данное повреждение может возникать даже на фоне воздействия травмы низкой энергии, при этом отличительной его особенностью является сложность диагностики. Основным методом лечения пациентов является консервативный [4], к хирургической коррекции и стабилизации травматической деформации необходимо прибегать лишь в ситуации прогрессирующего смещения фрагментов с формированием стеноза или при наличии замедленного сращения.

Цель исследования – анализ результатов обследования и лечения пациентов раннего детского возраста с повреждением С2 позвонка, полученным в результате низкоэнергетической травмы.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в травматолого-ортопедическом отделении № 2 (клиника патологии позвоночника и нейрохирургии) ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России. Проведен анализ серии клинических случаев повреждения верхне-шейного отдела позвоночника у пациентов раннего детского возраста. Материалом исследования послужили данные клинических осмотров, историй болезни, амбулаторных карт и результатов лучевого обследования 3 пациентов раннего детского возраста, обратившихся за консультативной медицинской помощью. Авторами прослежены результаты обследования и лечения детей с переломом зубовидного отростка С2 позвонка 3-го типа по классификации Anderson-D'Alonzo. Диагностика повреждений включала проведение клинического обследования с оценкой жалоб и сбором анамнеза, выполнение рентгенографии в двух стандартных проекциях, мультиспиральной компьютерной томографии шейного отдела позвоночника и проведение магнитно-резонансной томографии у 1 пациента. Обращали внимание на механизм травмы, сроки обращения за медицинской помощью, точность диагностики, особенности лучевой картины. Всем пациентам после установки диагноза проводили консервативное лечение с использованием воротника-головодержателя, динамическое наблюдение и оценку консолидации осуществляли при помощи рентгенографии и МСКТ. Срок лечения и наблюдения устанавливали индивидуально на основании времени, прошедшего с момента травмы, лучевых признаков образования костной мозоли и наличия или отсутствия признаков механической нестабильности по данным функциональной рентгенограммы. В случае прогрессирования деформации позвоночника на фоне продолжающегося смещения фрагментов устанавливали показания к проведению оперативного вмешательства.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст пациентов не превышал 5 лет. Ведущими жалобами, послужившими поводом для обращения за медицинской помощью, являлись боль и ограничение ам-

плитуды движений в шейном отделе; неврологических расстройств не наблюдали ни у одного пациента. Все дети получили повреждение в результате падения с высоты собственного роста. По результатам рентгенографии, проведенной после первичного обращения, перелом был выявлен только у одного пациента. Кроме того, выполненная МСКТ у одного пациента также не позволила своевременно визуализировать данное повреждение. Отмечено, что у двух пациентов в связи с отсутствием смещения фрагментов диагноз установлен в срок более 1 месяца после травмы. Ввиду отсутствия подтвержденного диагноза при сохраняющихся жалобах на порочное положение головы и ограничение амплитуды движений одной пациентке проведен сеанс мануальной терапии с попыткой закрытой «редрессации кривошеи» без какого-либо эффекта. После повторного обращения родителей пациентки за медицинской помощью в другое учреждение и выполнения рентгенографии шейного отдела в срок более месяца после травмы были визуализированы произошедшее смещение фрагментов и процесс формирования костной мозоли (рис. 1А).

Приведенный клинический пример демонстрирует опасность отсутствия настойчивости в отношении возможности наличия такого повреждения у пациентов детского возраста. В одном случае пациенту, помимо рентгенографии и МСКТ, была выполнена МРТ, по результатам которой выявлены зона отека костной ткани, повреждение выйной связки и травматический синовит атланта-аксиальных сочленений (рис. 2 Б, В). При этом, несмотря на выявленные изменения, диагноз не был установлен. После пересмотра данных МРТ в другом учреждении заподозрен перелом 3-го типа по классификации Anderson-D'Alonzo, было рекомендовано проведение консервативного лечения с последующим контрольным исследованием, результаты которого подтвердили предположенный диагноз. У всех пациентов линия перелома проходила через зону роста в основании зубовидного отростка С2 позвонка, что и затрудняло диагностику: в частности, при отсутствии смещения фрагментов не наблюдали лучевых признаков повреждения кортикальных слоев. Характерной особенностью для данного перелома являлось типичное смещение фрагмента кпереди, что авторы связывают с механизмом травмы – форсированное сгибание головы, приводящее к кратковременному растяжению капсулы суставов, дисторсии заднего опорного комплекса и антелистезу С1 позвонка.



Рис. 1. Пациентка Р., 3 лет. А – рентгенограмма ШОП, выполненная на момент обращения в наше учреждение, демонстрирует смещение фрагментов и формирование костной мозоли; Б – функциональная рентгенограмма ШОП, выполненная через 3 месяца от момента травмы для оценки стабильности сегмента – без признаков механической нестабильности

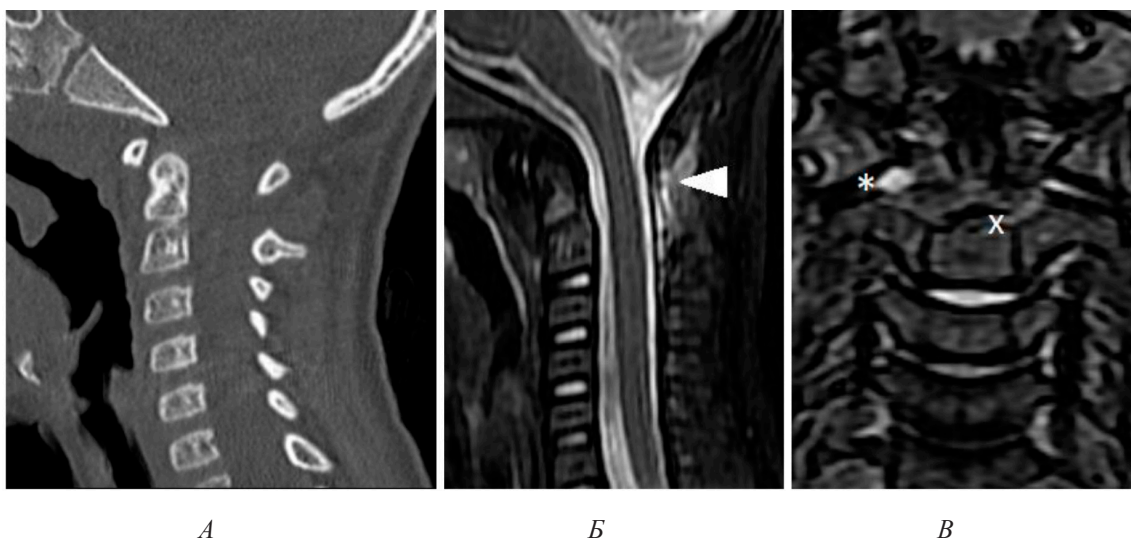


Рис. 2. Данные обследования пациентки Л., 3 лет. А – сагиттальный срез МСКТ – признаки костно-травматической патологии отсутствуют; Б, В – STIR-взвешенный режим МРТ в сагиттальной и коронарной плоскостях демонстрирует гиперинтенсивный сигнал в проекции вийной связки (белый треугольник), явления синовита и перифокального костного отека (обозначены маркерами)

Учитывая тип перелома, возраст пациентов и отсутствие грубого смещения, показания к проведению хирургической стабилизации отсутствовали, всем пациентам назначали консервативное лечение в объеме круглосуточной иммобилизации в жестком шейном воротнике или индивидуальном головодержателе. Наличие большой площади контакта фрагментов и хорошее кровоснабжение зоны основания зубовидного отростка позволяли надеяться на достижение костного сращения. В литературе представлены различные варианты фиксации при наличии

данного повреждения, в том числе фиксация в гало-аппарате [5]. Несмотря на большую степень стабильности и возможность манипуляции фрагментами, не применяли данную методику у данных пациентов ввиду не столько инвазивности процедуры, сколько сроков, прошедших с момента травмы, которые предполагали наличие формирующейся костной мозоли. В таких условиях использование ортеза авторы считали достаточным для достижения хорошего результата. Также в литературе представлено применение гало-жилета для репозиции

и фиксации [6], однако у представленных пациентов авторы наблюдали выраженную ригидность мышц шеи, не позволявшую в условиях сохранения сознания манипулировать головой, поэтому данный вариант фиксации также не применяли.

В результате проведенного консервативного лечения удалось добиться костной консолидации и стабилизации сегмента у двух пациентов, за время фиксации наблюдали стойкий регресс болевого синдрома с постепенным увеличением амплитуды активных движений. Через 6 недель от начала лечения оценивали положение фрагментов при помощи рентгенографии шейного отдела, выполненной в положении «стоя» в боковой проекции без фиксации в воротнике. Обращали внимание на наличие деформации, прогрессирование антелистеоза С1 и признаки образования костной мозоли. Срок иммобилизации составил 3 месяца, далее после выполнения контрольной МСКТ иммобилизацию в жестком ортезе прекращали. В литературе описан и другой подход: иммобилизация на срок 6-8 недель с последующим выполнением функциональных рентгенограмм – при отсутствии механической нестабильности фиксацию не продолжали [7]. Среди представленных пациентов у одного ребенка наблюдали прогрессирование смещения фрагментов с формированием локальной кифотической деформации и развитием относительного стеноза позвоночного канала, что потребовало проведения хирургического лечения в объеме репозиции в гало-аппарате и задней инструментальной фиксации по методике Goel-Harms.

Приведенные результаты данной работы свидетельствуют прежде всего об актуальности темы диагностики повреждений верхне-шейного отдела позвоночника у детей, и перелома С2 позвонка в частности. Необходимо отметить, что данный вид повреждений в структуре травм позвоночного столба у детей наблюдают относительно редко [8]. Несмотря на большую частоту встречаемости переломов шейного отдела позвоночника у пациентов раннего детского возраста, в литературе представлены немногочисленные наблюдения повреждения именно верхне-шейного отдела и С2 позвонка. Предрасполагающими факторами для данного вида травмы являются анатомические особенности детской скелетно-мышечной системы, такие как повышенная эластичность позвоночного столба, пропорционально большая масса головы по сравнению со взрослыми. Этим обусловлен наблюдаемый именно у детей «эффект шарнира», при котором наиболее мобиль-

ной зоной является уровень С2-С3 позвонков, что и определяет более высокую частоту переломов в зоне верхне-шейного и субаксиального отделов [9]. По мере дальнейшего роста позвоночника в длину, уменьшения размеров головы зона мобильности смещается дистальнее, что определяет более частое возникновение перелома в грудном отделе у детей более старшего возраста. Другой особенностью является процесс формирования второго шейного позвонка, который происходит из 4 центров оссификации, синостозирование между телом С2 и зубовидным отростком наступает в возрасте 6–7 лет, в редких случаях на этом уровне сохраняется редуцированный межпозвонковый диск [3]. Это обуславливает уникальность трансфизарного перелома С2 у пациентов именно раннего детского возраста – физарная пластинка является менее прочной структурой, перелом с большей вероятностью наступит в этой области и при меньшей энергии воздействия, например при падении с высоты собственного роста. Важно отметить, что у всех пациентов отмечен эпизод форсированного сгибания головы вперед в результате падения на затылочную область. Этим объясняется и типичное смещение фрагмента зубовидного отростка С2 кпереди. Следствием перелома является развитие механической нестабильности в сегменте С1-С2 [10]. Учитывая серьезность повреждения с возможностью развития грубых неврологических расстройств, деформации и ограничения амплитуды движений в функционально значимой зоне, необходимо иметь настороженность в отношении данного перелома даже при отсутствии четких лучевых критериев.

Как правило, проведение консервативного лечения с использованием средств внешней фиксации, таких как головодержатель, воротник, гало-жилет или гало-аппарат, является эффективным, и выполнение фиксации С1-С2 сегмента не является необходимым условием. Однако существуют публикации о формировании зубовидной кости в более старшем возрасте, как следствие псевдоартроза после пропущенного перелома зубовидного отростка С2 [11]. Поэтому при проведении лечения необходимо уделять внимание контролю положения фрагментов для своевременного выполнения хирургического вмешательства. Опираясь на представленные литературные данные, считаем, что проведение динамического наблюдения путем выполнения рентгенограмм шейного отдела в боковой проекции, как в среднем положении, так и с функциональными пробами для оценки стабильности сегмента, является безопас-

ным – с учетом энергии травмы, площади контакта, сроков и клинических проявлений компрессия спинного мозга маловероятна. Отсутствие механической нестабильности является основанием для прекращения иммобилизации. Более достоверную информацию о степени консолидации позволяет получить МСКТ, однако данное исследование сопряжено с высокой лучевой нагрузкой и не желательно к проведению у детей без веских оснований, кроме того, поскольку перелом носит характер трансфизарного повреждения, образование костной мозоли может и не наступить, а арест зоны роста визуализируется спустя длительный период времени.

Выводы

Переломы зубовидного отростка С2 позвонка у детей в структуре повреждений позвоночного столба встречаются достаточно редко. Анатомические особенности шейного отдела, такие как наличие хрящевой зоны роста между основанием зубовидного отростка и телом С2 позвонка, обуславливают возможность возникновения перелома по типу эпифизеолиза даже при условии низкоэнергетической травмы. Диагностика данных повреждений без явного смещения фрагментов представляет собой сложную задачу: основными клиническими проявлениями являются боль и выраженное ограничение амплитуды движений в шейном отделе позвоночника. Стандартные методы исследования (рентгенография, МСКТ) могут быть не информативны при проведении первичной диагностики. В такой ситуации методом выбора является МРТ, позволяющая визуализировать зону перифокального отека, повреждения связочного аппарата и явления синовита атланта-аксиальных сочленений, развивающихся вследствие травматического антелистаза и дисторсии. Основным методом лечения пациентов с данным повреждением является консервативный – иммобилизация в жестком фиксирующем воротнике или гало-жилете с обязательной оценкой возможного нарастания смещения фраг-

ментов. В случае формирования локальной деформации и стеноза позвоночного канала показано проведение хирургического вмешательства в объеме редукции и фиксации в гало-аппарате либо временной фиксации С1-С2 сегмента.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Knox J.B., Schneider J.E., Cage J.M., et al. Spine trauma in very young children: a retrospective study of 206 patients presenting to a level 1 pediatric trauma center // J. Pediatr Orthop. 2014. Vol. 34. P. 698–702.
2. Baerg J., Thirumoorthi A., Hazboun R. et al. Cervical spine injuries in young children: pattern and outcomes in accidental versus inflicted trauma // J. Surg Res. 2017. Vol. 219. P. 366–373.
3. Offiah C.E., Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma // Insights Imaging. 2017. Vol. 8. No. 1. P. 29–47. DOI: 10.1007/s13244-016-0530-5.
4. Mandabach M., Ruge J.R., Hahn Y.S. et al. Pediatric axis fractures: Early halo immobilization, management and outcome // Pediatr Neurosurg. 1993. Vol. 19. P. 225–232.
5. Goldstein H.E., Anderson R.C. Classification and management of pediatric craniocervical injuries // Neurosurg Clin N Am. 2017. Vol. 28. P. 73–90.
6. Tomaszewski R., Sesia S.B., Studer D. et al. Conservative treatment and outcome of upper cervical spine fractures in young children: A STROBE-compliant case series // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100. No. 13. P. e25334. DOI: 10.1097/MD.00000000000025334.
7. Sherk H.H., Nicholson J.T., Chung S.M. Fractures of the odontoid process in young children // J. Bone Joint Surg Am. 1978. Vol. 60. P. 921–924.
8. Hale D.F., Fitzpatrick C.M., Doski J.J., et al. Absence of clinical findings reliably excludes unstable cervical spine injuries in children 5 years or younger // J. Trauma Acute Care Surg. 2015. Vol. 78. P. 943–948.
9. Gopinathan N.R., Viswanathan V.K., Crawford A.H. Cervical spine evaluation in pediatric trauma: A review and an update of current concepts // Indian J. Orthop. 2018. Vol. 52. P. 489–500.
10. Avellino A.M., Mann F.A., Grady M.S., et al. The misdiagnosis of acute cervical spine injuries and fractures in infants and children: the 12-year experience of a level I pediatric and adult trauma center // Childs Nerv Syst. 2005. Vol. 21. P. 122–127.
11. Shamji MF, Alotaibi N, Ghare A, Fehlings MG. Chronic hypertrophic nonunion of the Type II odontoid fracture causing cervical myelopathy: case report and review of literature // Surg Neurol Int. 2016. Vol. 7. P. S53–56.

УДК 616.831-005.1-079.4-08

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕНИНГИОМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

Ырысов К.Б., Арстанбеков Н.А.

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Цель работы – выявление предоперационных факторов риска и разработка моделей операционных характеристик, оценивающих риск возникновения нового послеоперационного неврологического дефицита и снижения работоспособности по Карнофски. Многоцентровое исследование было проведено в когорте из 552 последовательных пациентов с менингиомами основания черепа, перенесших хирургическую резекцию в период с 2017 по 2022 г. Данные были собраны из клинических, хирургических и патологоанатомических записей, а также радиологической диагностики. Предоперационные прогностические факторы функционального исхода (неврологический дефицит, снижение индекса Карнофски) были проанализированы в однофакторном и многофакторном поэтапном отборочном анализе. Стойкий неврологический дефицит наблюдался у 73 (13,2%) пациентов, а послеоперационное снижение работоспособности – у 84 (15,2%). Смертность, связанная с операцией, составила 1,3%. Была разработана модель операционных характеристик для оценки вероятности нового неврологического дефицита (область 0,74; SE 0,0284; 95% доверительные пределы Вальда (0,69; 0,80)) в зависимости от локализации и диаметра менингиомы. Следовательно, была разработана модель операционных характеристик для прогнозирования вероятности послеоперационного снижения индекса Карнофски (площадь 0,80; SE 0,0289; 95% доверительные пределы Вальда (0,74; 0,85)) в зависимости от возраста пациента, локализации менингиомы, диаметра, наличия гиперостоза и дурального хвоста. Чтобы обеспечить научно обоснованный подход, лечение должно основываться на известных факторах риска, системах оценки и прогностических моделях. Авторы предлагают модели операционных характеристик, предсказывающие функциональный исход резекции менингиомы основания черепа в зависимости от возраста пациента, размера и локализации менингиомы, а также наличия гиперостоза и хвоста твердой мозговой оболочки.

Ключевые слова: менингиома, основание черепа, хирургическое вмешательство, исходы, шкала Карнофски, прогностические факторы

FUNCTIONAL OUTCOMES AFTER SURGICAL TREATMENT OF MENINGIOMAS OF THE BASE OF THE SKULL

Yrysov K.B., Arstanbekov N.A.

*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek,
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

To identify preoperative risk factors and develop models of operational characteristics that assess the risk of a new postoperative neurological deficit and decreased performance according to Karnofsky. A multicenter study was conducted in a cohort of 552 consecutive patients with meningiomas of the base of the skull who underwent surgical resection between 2017 and 2022. The data were collected from clinical, surgical, and pathology records, as well as radiological diagnostics. Preoperative prognostic factors of functional outcome (neurological deficit, decrease in the Karnofsky index) were analyzed in a single-factor and multifactorial step-by-step selection analysis. Persistent neurological deficiency was observed in 73 (13.2%) patients, and postoperative decreased performance in 84 (15.2%). The mortality rate associated with surgery was 1.3%. A model of operational characteristics was developed to assess the probability of a new neurological deficit (region 0.74; SE 0.0284; 95% confidence limits of Wald (0.69; 0.80)) depending on the localization and diameter of the meningioma. Consequently, a model of operational characteristics was developed to predict the probability of a postoperative decrease in the Karnofsky index (area 0.80; SE 0.0289; 95% confidence limits of Wald (0.74; 0.85)) depending on the patient's age, localization of meningioma, diameter, presence of hyperostosis and dural tail. To ensure a scientifically sound approach, treatment should be based on known risk factors, assessment systems and prognostic models. Authors propose models of operational characteristics predicting the functional outcome of meningioma resection of the base of the skull depending on the patient's age, size and localization of the meningioma, as well as the presence of hyperostosis and the tail of the dura mater.

Keywords: meningioma, skull base, surgical intervention, outcomes, Karnofsky scale, prognostic factors

Менингиомы являются наиболее частыми первичными опухолями внутричерепной и центральной нервной систем [1]. Методы лечения включают наблюдение, хирургическую резекцию, стереотаксическую радиохимию, фракционированную наружную лучевую терапию и фармакотерапию [2]. В скором времени терапевтический

подход будет усовершенствован с учетом последних достижений в области молекулярной генетики [2]. В 2017 г. Sahm и соавт. представили классификацию, основанную на метилировании ДНК, которая обладает высокой способностью предсказывать прогноз и рецидив менингиомы [3]. Кроме того, молекулярные маркеры в качестве критери-

ев классификации для отдельных подтипов менингиомы были введены классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. [4].

Хотя последние достижения в области молекулярной генетики позволяют лучше стратифицировать пациентов, принятие хирургических решений основано на предоперационных прогностических факторах у пациента с недавно диагностированной менингиомой [5]. При симптоматических или прогрессирующих менингиомах вариантом лечения первой линии в современной практике является максимально безопасная резекция [6]. В недавней серии исследований сообщалось, что показатели неврологической заболеваемости и смертности составляют 3,9–13,7% и 0–5,4% соответственно [7]. Мелинг и др. зафиксировали значительно более высокий риск послеоперационного неврологического ухудшения (21 против 13%) в области основания черепа.

Наше исследование направлено на выявление предоперационных факторов, предсказывающих функциональный исход резекции базальных менингиом. Таким образом, на основе выявленных факторов риска разработаны модели операционных характеристик, оценивающие риск возникновения нового послеоперационного неврологического дефицита и снижения работоспособности по Карнофски, и они сравниваются с существующими системами оценки в обзоре литературы.

Материалы и методы исследования

В этом многоцентровом исследовании были обследованы 552 последовательных пациента, перенесших резекцию базальных менингиом в период с 2017 по 2022 г. Данные были собраны ретроспективно по 2018 г. и проспективно с 2019 г. Наш анализ включал данные из нейрохирургических клиник. Данные были собраны из клинических, хирургических и патологоанатомических записей, а также радиологической диагностики (магнитно-резонансная томография [МРТ], компьютерная томография); впоследствии все данные были анонимизированы. Степень резекции в хирургических записях оценивалась с использованием системы оценки Симпсона. Однако впоследствии степень резекции была подтверждена с помощью ранней послеоперационной МРТ. Клинический и рентгенологический контроль проводился в соответствии с протоколами отдельных отделений, но не реже одного раза в год.

В базу данных была включена следующая информация:

1. Общие характеристики: возраст пациента, пол, дата рождения, дата резекции и продолжительность наблюдения.

2. Предоперационный статус: симптомы (субъективные ощущения пациента, указывающие на телесный дефект или неисправность), признаки (объективные признаки заболевания) и их продолжительность (дни, месяцы и т.д.), предоперационная шкала комы Глазго и функциональный статус Карнофски.

3. Рентгенологические характеристики: диаметр менингиомы, размеры, объем, локализация, форма, края, граница раздела опухоль – мозг, наличие паутинной плоскости, паутинной цистерны происхождения базальных менингиом, отек, увеличение, капсулярное расширение, дуральный хвост, оболочка сосуда/сужение, инвазия кавернозного синуса, кисты, признаки солнечно-го ожога, инвазия кости и гиперостоз.

4. Хирургия: хирургический подход, степень резекции по Симпсону, осложнения и хирургические ревизии.

5. Гистопатологический анализ: оценка ВОЗ. Гистопатологические диагнозы были поставлены с использованием классификаций ВОЗ 2007 и 2016 гг.

6. Клинический исход: эволюция предоперационных симптомов и признаков (улучшение, стабильность, ухудшение), новые неврологические нарушения (временные или постоянные, оцениваемые через год после хирургической резекции), снижение работоспособности по Карнофски и шкала исходов Глазго.

7. Рентгенологический результат: дата прогрессирования опухоли и дата рецидива.

8. Дальнейшее терапевтическое лечение: стереотаксическая радиохирургия и хирургическая резекция.

Показатели исхода. Далее авторы определили функциональный исход как благоприятный (отсутствие нового неврологического дефицита, увеличение или неизменение КПС) или неблагоприятный (наличие нового неврологического дефицита, снижение КПС >10). Были проанализированы прогностические факторы неблагоприятного клинического исхода.

Статистический анализ. Исходные данные представлены описательно в виде средних значений и стандартных отклонений для нормальных распределений, медианы и межквартильного диапазона для данных с ненормальным распределением, а также абсолютных и относительных частот для качественных переменных в качестве сводной статистики. Логический статистический анализ проводился с использованием логической регрессии (одномерный и мно-

гомерный пошаговый отбор). Групповые сравнения проводились с использованием тестов суммы рангов Уилкоксона и критерия Крускала – Уоллиса для более чем двух групп. Взаимосвязь между числовыми параметрами была исследована с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и критерия хи-квадрат для качественных переменных. Все полученные статистические данные были представлены с соответствующими 95% доверительными интервалами. Для всех проверенных гипотез значение $p < 0,05$ указывало на статистическую значимость.

Результаты исследования и их обсуждение

С 2017 по 2022 г. 552 пациентам последовательно была выполнена хирургическая резекция по поводу менингиом основания черепа. В когорту вошли 423 женщины (76,6%) и 129 мужчин (23,4%). Средний возраст пациентов на момент операции составил 56,8 (диапазон 20–85, медиана 58) лет. Средний предоперационный индекс Карнофски составил 90 (медиана 90). Объективный неврологический дефицит был отмечен у 355 пациентов (64,3%). Средняя продолжительность клинических признаков или симптомов составила 56 месяцев. Рентгенологические характеристики приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение по локализации менингиом

Локализация	Абс.	%
Ольфакторная ямка	63	11,4
Средняя черепная ямка	28	5,1
Каменистый и задний клиновидный отросток	38	6,9
Петрокливальная и кливальная	19	3,4
Мосто-мозжечковый угол + яремное отверстие	46	8,3
Большое затылочное отверстие	13	2,4
Сфено-орбитальная	39	7,1
Площадка клиновидной кости	58	10,5
Турецкое седло	58	10,5
Крыло клиновидной кости, медиально	84	15,2
Крыло клиновидной кости, срединно	39	7,1
Крыло клиновидной кости,латерально	43	7,8
Фронтобазальная	15	2,7
Кавернозный синус	9	1,6

Таблица 2

Распределение по радиологическим характеристикам

Характеристика	Абс.	%
Необычная форма	98	17,8
Инвазия мозга опухолью	79	14,3
Необычные края	131	23,7
Перитуморальный отек мозга	236	42,8
Гомогенно	443	80,3
Гетерогенно	108	19,6
Тускло	1	0,2
Капсула утолщена	85	15,4
Дуральный хвост	323	58,5
Контакт с крупным сосудом	234	42,4
Инвазия кавернозного синуса	36	6,5
Инвазия кости	129	23,4
Гиперостоз	102	18,5

Около 452 менингиом (81,9%) были супратенториальными и 100 (18,1%) – инфратенториальными. Средний диаметр составлял 3,1 см, а средний объем – 22,7 см³. Степень резекции соответствовала I степени по Симпсону у 87 (16,9%), SII – у 321 (58,2%), SIII – у 34 (6,2%), SIV – у 109 (19,7%) и SV – у 1 (0,2%) пациента. Гистологический анализ выявил менингиомы I степени в 511 (92,6%) и 2 степени в 41 (7,4%) случаях.

Для статистического анализа, из-за ограниченного числа пациентов с менингиомами основания черепа, эти локализации были рассмотрены вместе с менингиомами смежных локализаций: седалищный бугорок с турецким седлом, задний клиновидный отросток с каменистым, петрокливальным с кливальным и яремное отверстие с менингиомами мозжечково-надкостничного угла (табл. 2).

Клинический исход. Общая выживаемость (ОВ) через 1 и 2 года составила 98,1% (средний срок наблюдения 27,7 месяцев). Распределение по шкале исходов Глазго в когорте наших пациентов было следующим: 5 у 436 (79,0%), 4 у 85 (15,4%), 3 у 16 (2,9%), 2 у 5 (0,9%) и 1 у 10 (1,8%) пациентов. Смертность, связанная с хирургическим вмешательством, наблюдалась в семи случаях (1,3%) и не связанная с хирургическим вмешательством – в трех случаях (0,5%). Средний индекс Карнофски при выписке составил 89 (медиана 90). Индекс Карнофски остался неизменным или увеличился у 468 (84,8%) пациентов и снизился у 84 (15,2%). Неврологический дефицит, первоначально имевшийся

у 355 пациентов, улучшился у 158 (44,5%), остался неизменным у 159 (44,8%) и ухудшился у 38 (10,7%). Временный и постоянный неврологический дефицит наблюдался у 57 (10,3%) и 73 (13,2%) пациентов соответственно. Временным неврологическим дефицитом был центральный паралич у 27 (4,9%, наиболее распространенный паралич глазодвигательного нерва у 16 пациентов; 2,9%), двигательный дефицит у 10 (1,8%), нарушение речи у 9 (1,6%), снижение когнитивных способностей у 4 (0,7%), соматосенсорный дефицит у 2 (0,4%), мозжечковые признаки у 2 (0,4%) и ухудшение высших корковых функций у 2 пациентов (0,4%). Эпилептический припадок был отмечен у 7 пациентов (1,3%). Постоянным неврологическим дефицитом был паралич у 52 (9,4%; наиболее распространенным параличом глазодвигательного нерва у 48 пациентов; 8,7%), двигательный дефицит у 12 (2,2%), снижение когнитивных способностей у 7 (1,3%), нарушение речи у 4 (0,7%), повышенный дефицит функции коры головного мозга у 2 (0,4%), мозжечковые признаки у 2 (0,4%) и соматосенсорный дефицит у 2 (0,4%). Вторичная эпилепсия наблюдалась у 3 пациентов (0,5%).

Послеоперационное снижение индекса Карнофски. Согласно однофакторному анализу (проведенному с помощью однофакторной модели логистической регрессии), факторами, связанными с более высокой вероятностью снижения индекса Карнофски при выписке пациента, были больший диаметр, больший объем, наличие отека, инфратенториальное расположение, более высокий возраст, контакт с крупной артерией и более низкий уровень по шкале комы Глазго. Наличие гиперостоза и увеличение объема капсулы было связано с меньшей вероятностью снижения индекса Карнофски. Учитывая локализацию и происхождение арахноидальной цистерны, были статистически значимые различия в риске снижения индекса Карнофски между подгруппами.

Факторами, ассоциированными с более высокой вероятностью снижения индекса Карнофски в многофакторном анализе (выполненном с помощью многомерной модели логистической регрессии пошагового отбора), были больший диаметр ($p < 0,0001$), больший объем ($p = 0,0909$), более старший возраст пациента ($p = 0,0213$) и наличие дурального хвоста ($p = 0,0411$). И наоборот, наличие гиперостоза ($p = 0,0367$) было защитным фактором. Что касается локализации ($p = 0,0008$), то наименьшая вероятность снижения индекса Карнофски была при лобно-базальных менингиомах,

а самая высокая – при каменистых менингиомах и менингиомах заднего клиновидного отростка.

Для построения модели операционных характеристик параметр объема был исключен из-за незначимости (критерий Вальда). На основании статистических результатов была создана модель операционных характеристик, оценивающая риск послеоперационного снижения индекса Карнофски (площадь 0,80; SE 0,0289; 95% доверительные пределы Вальда (0,74; 0,85); D Сомерса 0,59; гамма 0,59; тау-а 0,16.

На исход операции, как правило, влияют сопутствующие заболевания пациента, возраст, наличие неврологического дефицита, размер и локализация менингиомы, а также опыт, хирургическая стратегия и техника хирурга [8]. Индивидуальные прогностические факторы являются предметом нескольких исследований [9] и компонентами нескольких систем оценки [10]. Авторы проанализировали клинический исход резекции менингиом основания черепа у 552 последовательных пациентов. Индекс Карнофски остался неизменным или увеличился у 84,8% и снизился у 15,2% пациентов. Инвалидность составила 13,2%, а смертность, связанная с хирургическим вмешательством, составила 1,3%. Эти результаты согласуются с современной серией менингиом с зарегистрированными показателями неврологической заболеваемости (3,9–13,7%) и смертности (0–5,4%). Были проанализированы предоперационные факторы риска и разработаны модели операционных характеристик, оценивающие риск возникновения нового неврологического дефицита и снижения индекса Карнофски после резекции менингиом основания черепа.

Локализация менингиомы является важным прогностическим фактором, но ее определение значительно варьируется в зависимости от системы классификации. В алгоритме локализации стратифицируются как простые (выпуклость, боковое и среднее крыло клиновидной кости, задняя каменистая), умеренные (обонятельная борозда, плоская клиновидная мышца, латеральная и парамедиальная тенториальная, парасагиттальная, внутрижелудочковая, мозжечково-надкостничный угол, соколиная, заднее/латеральное большое затылочное отверстие, парасигмовидная и парапесекующаяся расположения пазух) и сложные (клиноидальный, кавернозный синус, седалищный бугорок, медиальный и резцовый тенториальный, вентральный каменистый, петрокливалный и переднее/переднебоковое большое затылочное отверстие). Наконец, наши модели операционных ха-

рактеристик позволили точно стратифицировать локализации хирургического риска. Петрокливальные, кливальные, каменистые менингиомы и менингиомы заднего клиновидного отростка были связаны с неблагоприятными клиническими исходами, тогда как менингиомы лобно-базального, мозжечково-мостовидного угла и яремного отверстия – с благоприятными клиническими исходами.

Другим фактором риска, выявленным нашей моделью операционных характеристик, было наличие хвоста твердой мозговой оболочки. Хвост твердой мозговой оболочки требует обширной хирургической резекции со сложным восстановлением твердой мозговой оболочки и более высоким риском утечки ликвора и раневой инфекции. Значение дуального хвоста частично подтверждается параметром размера прикрепления из шкалы хирургического риска, поскольку он отражает как размер менингиомы, так и ее дуального хвоста.

Наличие гиперостоза было положительным прогностическим фактором в модели операционных характеристик, оценивающей риск послеоперационного снижения индекса Карнофски. Этот параметр был статистически значимым предположительно из-за высокой распространенности менингиом крыла клиновидной кости и сфеноорбитальной области в нашей серии (37,2%). Эти менингиомы составляли 64,7% опухолей с гиперостозом. Наличие гиперостоза было положительным прогностическим фактором, поскольку оно было связано с высокой частотой предоперационного неврологического дефицита (69,8%) и, следовательно, относительно низким потенциалом клинического ухудшения (снижение индекса Карнофски на 6,9%), хотя в другом исследовании описывалась связь гиперостоза с более высоким риском нарушения зрения, ухудшением состояния.

Заключение

Прогностические модели позволяют быстро оценить хирургический риск, который можно сравнить с естественным анамнезом и комбинированным подходом, их эффективностью и осложнениями. В этой статье представлены модели операционных характеристик, оценивающие функциональный исход резекции менингиом основания черепа в зависимости от возраста пациента, размера и локализации менингиомы, а также наличия гиперостоза и хвоста твердой мозговой оболочки.

Список литературы

1. Goldbrunner R., Stavrinou P., Jenkinson M.D. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas // *Neuro-Oncol.* 2021. Vol. 23. P. 1821–1834.
2. Yrysov K.B., Arstanbekov N.A., Mamytov M.M. Postoperative complications in patients with intracranial meningioma who underwent surgery // *Biomedicine.* 2023. Vol. 43, Is. 3. P. 34–38.
3. Jenkins F.S., Vasella F., Padevit L. Preoperative risk factors associated with new focal neurological deficit and other major adverse events in first-time intracranial meningioma neurosurgery // *Acta Neurochir (Wien).* 2021. Vol. 163. P. 2871–2879.
4. Lemee J.-M., Corniola M.V., Da Broi M. Early postoperative complications in meningioma: predictive factors and impact on outcome // *World Neurosurg.* 2019. Vol. 128. P. 851–858.
5. Meling T.R., Da Broi M., Scheie D. Meningiomas: skull base versus non-skull base // *Neurosurg Rev.* 2019. Vol. 42. P. 163–173.
6. Raman S.G., Prakash P., Sumit J. Clinical outcome and recurrence after meningioma surgery: an experience from a developing country, Nepal // *World Neurosurg.* 2021. Vol. 148. P. 138–144.
7. Zamanipoor Najafabadi A.H., Genders S.W., van Furth W.R. Visual outcomes endorse surgery of patients with sphenoorbital meningioma with minimal visual impairment or hyperostosis // *Acta Neurochir.* 2021. Vol. 163. P. 73–82.
8. Champeaux-Depond C., Weller J., Froelich S. A nationwide population-based study on overall survival after meningioma surgery // *Cancer Epidemiol.* 2021. Vol. 70. P. 101–875.
9. Magill S.T., Dalle Ore C.L., Diaz M.A. Surgical outcomes after reoperation for recurrent non-skull base meningiomas // *J Neurosurg.* 2019. Vol. 131. P. 1179–1187.
10. Magill S.T., Lee D.S., Yen A.J. Surgical outcomes after reoperation for recurrent skull base meningiomas // *J Neurosurg.* 2019. Vol. 130. P. 876–883.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 617.711-005.98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОГОКРАТНОГО ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТАТА ДЕКСАМЕТАЗОНА ОЗУРДЕКС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОГО КИСТОВИДНОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ФОНЕ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ**Яблокова Н.В., Гойдин А.П.***ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: naukatmb@mail.ru*

В структуре инвалидности увеиты составляют 25–30%, начало которых в основном фиксируется в возрасте 30–35 лет. Неинфекционные увеиты распространены гораздо шире, чем инфекционные. На долю увеитов, ассоциирующихся с системными заболеваниями, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные и аутовоспалительные иммунопатологические механизмы, приходится до 30% всех увеитов. Практически при всех вариантах течения синдромальных увеитов основной причиной снижения зрения является хронический макулярный отек (МО), частота которого достигает 30–40%. Рецидивирующий макулярный отек на фоне неинфекционного увеита может приводить к необратимому снижению зрения у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Одним из основных патогенетических методов лечения МО при синдромальных увеитах является системное и местное введение кортикостероидов. Статья посвящена длительному наблюдению и лечению макулярного отека путем многократного применения имплантата дексаметазона Озурдекс у пациентки с неинфекционным увеитом и спондилоартритом. Мультидисциплинарный подход абсолютно необходим для лечения таких пациентов. Существующие алгоритмы терапии больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями с увеитами, безусловно, эффективны. При этом каждый пациент индивидуален и требует персонализированного подхода, о чем свидетельствует представленный клинический случай. Абсолютно очевидна перспективность и эффективность интравитреального введения имплантата Озурдекс для лечения всех проявлений увеита, и в частности макулярного отека с его возможными трагическими последствиями для зрения.

Ключевые слова: рецидивирующий макулярный отек, неинфекционный увеит, спондилоартрит, имплантат дексаметазона Озурдекс

REPEATED LONG-TERM APPLICATION OF THE OZURDEX DEXAMETHASONE IMPLANT IN TREATING DIFFUSE CYSTOID MACULAR EDEMA SECONDARY TO NON-INFECTIOUS UVEITIS IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE SPONDYLOARTHRITIS**Yablokova N.V., Goydin A.P.***The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, e-mail: naukatmb@mail.ru*

In the structure of disability, uveitis makes up 25–30%, the onset of which is mainly recorded at the age of 30–35 years old. Non-infectious uveitis is much more common than infectious uveitis. Uveitis associated with systemic diseases, the pathogenesis of which is based on autoimmune and autoinflammatory immunopathological mechanisms, accounts for up to 30% of all uveitis. In almost all cases of syndromic uveitis, the main cause of vision loss is chronic macular edema (ME), the frequency of which reaches 30–40%. Recurrent macular edema secondary to non-infectious uveitis can lead to irreversible vision loss in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. One of the main pathogenetic methods of treating ME in syndromic uveitis is systemic and local administration of corticosteroids. The article is devoted to long-term observation and treatment of macular edema through repeated use of the Ozurdex dexamethasone implant in a patient with non-infectious uveitis and spondyloarthritis. A multidisciplinary approach is absolutely necessary to treat these patients. Existing algorithms for the treatment of patients with immunoinflammatory rheumatic diseases with uveitis are certainly effective. At the same time, each patient is individual and requires a personalized approach, as evidenced by the presented clinical case. The promise and effectiveness of intravitreal administration of the Ozurdex implant for the treatment of all manifestations of uveitis, and in particular macular edema with its possible tragic consequences for vision, is absolutely obvious.

Keywords: recurrent macular edema, non-infectious uveitis, spondyloarthritis, Ozurdex dexamethasone implant

В настоящее время воспалительные заболевания сосудистого тракта являются актуальной проблемой в структуре офтальмопатологии и занимают 15–75%, по данным разных источников, и частота их неуклонно растет с показателем заболеваемости до 50–100 случаев на 100 тыс.

населения [1-3]. В структуре инвалидности увеиты составляют 25–30%, их начало в основном фиксируется в возрасте 30–35 лет [2]. Воспалительные заболевания сосудистого тракта характеризуются длительным хроническим течением и частыми рецидивами.

На основании классификации увеитов 2008 г., разработанной международной исследовательской группой по изучению увеитов International Uveitis Study Group (IUSG), увеиты по этиологическому признаку разделяют на инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), неинфекционные (ассоциированные и не ассоциированные с системными заболеваниями) увеиты и поражение увеального тракта, имитирующее увеит, в рамках так называемых маскарадных синдромов (опухолевых и неопухолевых) [4]. Неинфекционные увеиты распространены гораздо шире, чем инфекционные. На долю увеитов, ассоциирующихся с системными заболеваниями, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные и аутовоспалительные иммунопатологические механизмы, приходится до 30% всех увеитов [5; 6].

Условием правильного лечения увеита, позволяющим предотвратить тяжелую потерю зрения, является установление причины воспалительного процесса. Значительное место в диагностике неинфекционного увеита занимает тесное сотрудничество офтальмологов и ревматологов, о чем свидетельствует исследование SENTINEL, проведенное в Испании, в котором среди 798 пациентов с передним увеитом у 68% был выявлен аксиальный спондилоартрит [7].

По литературным данным, первостепенная роль в патогенезе неинфекционных увеитов, ассоциированных с системными заболеваниями, принадлежит нарушениям в процессах иммунной регуляции с активацией аутоиммунных реакций при участии S-антигена сетчатки, а также путем избыточного формирования патологических иммунных комплексов и торможения процессов их элиминации [2; 8].

Практически при всех вариантах течения синдромальных увеитов наиболее вероятной причиной снижения зрения является хронический макулярный отек (МО), частота которого достигает 30–40%. Нередко МО развивается на почве увеита даже на фоне полной ремиссии этиологически значимого аутоиммунного заболевания организма. Опасность МО связана с длительными сроками его разрешения с нарушением микроструктуры макулы, влекущими за собой функциональные потери различной степени тяжести. Поэтому выявление МО, связанного с синдромальным увеитом, является показанием к проведению кортикостероидной терапии даже при отсутствии признаков воспалительной активности основного (этиологического) заболевания [2; 9].

Одним из основных патогенетических методов лечения МО при синдромальных увеитах является системное и местное введение кортикостероидов [2; 10].

Начиная с 2016 года в лечении МО при синдромальных увеитах постановлением Минздрава России был разрешен кортикостероидный имплантат «Озурдекс» для интравитреального введения (рег. № ЛП-001913), поддерживающий терапевтическую концентрацию кортикостероидов внутри глаза сроком до шести месяцев, что позволяет достигать максимального лечебного эффекта с повышением функции фоторецепторов без побочных эффектов системного характера [11–13]. Группа спондилоартритов включает: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, псориатический спондилоартрит, реактивные артриты, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника и недифференцированные спондилоартриты [14; 15]. Ранее перенесенный, или активный увеит, подтвержденный офтальмологом, принадлежит к числу классификационных критериев ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), используемых для диагностики аксиального и периферического спондилоартрита [16–18]. Увеит, ассоциирующийся со спондилоартритом, классифицируется как HLAB27-позитивный увеит [19; 20]. Женщины более склонны к развитию двустороннего поражения глаз.

Цель исследования – анализ результатов лечения двустороннего рецидивирующего макулярного отека, индуцированного неинфекционным увеитом, ассоциированным с системным заболеванием – аутоиммунным спондилоартритом.

Материал и методы исследования

Пациентка К., 1983 г. р., обратилась в Тамбовский филиал МНТК в мае 2021 года с жалобами на постепенное снижение зрения с размытостью контуров на оба глаза с марта 2021 года.

Из анамнеза: пациентка наблюдается и лечится в институте ревматологии с диагнозом: спондилоартрит, HLAB27 позитивный, активность – высокая с внеаксиальными (дактилит) и внескелетными (задний увеит) проявлениями, ФН- 1.

Диагноз офтальмолога при поступлении от 20.05.2021: макулярный отек, увеит, ангиит сетчатки, неврит зрительного нерва на оба глаза.

VIS OD = 0,5 н/к; ВГД 15,60 мм рт. ст.

VIS OS = 0,8 н/к; ВГД 16,50 мм рт. ст.

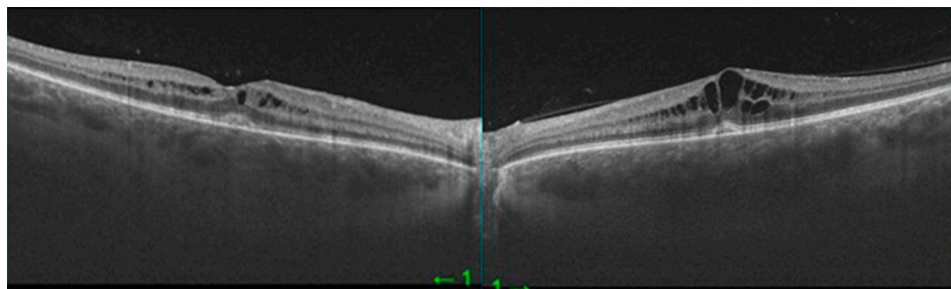


Рис. 1. ОКТ правого и левого глаза при обращении в мае 2021 года

В-скан ОУ: незначительная бугристость оболочек в центральной зоне; значительные помутнения в стекловидном теле диффузной формы, экзогенность средняя.

Структурная ОКТ макулярной зоны правого и левого глаза при обращении в мае 2021 года: кистовидный макулярный отек, утолщение наружных сегментов фоторецепторов (рис. 1).

ОУ: Спокойные. Передний отрезок не изменен.

Глазное дно: ДЗН незначительно гипермирован, границы четкие. В макуле плоский кистовидный отек с небольшой зоной атрофии ПЭ. Сосуды 1 и 2 порядка не изменены. В верхнем сегменте артерии 3, 4, и 5 порядка сужены с небольшими периваскулярными муфтами. В нижнем сегменте на периферии выражено сужение артерий и вен до нитевидных (изменения симметричные).

Лечение проводилось совместно с ревматологом, который корректировал терапию общего заболевания. В течение двух месяцев офтальмологами проводились парабульбарные инъекции дипроспана с интервалом 2 недели. Состояние ДЗН нормализовалось. Количество периваскулярных муфт значительно уменьшилось. В отношении макулярного отека на фоне лечения сначала также наблюдалась положительная динамика, но затем последовало постепенное снижение эффекта терапии с нарастанием отечности сетчатки в центре. Через 2 месяца

лечения дипроспаном с недолгим успехом было принято решение о начале терапии с применением интравитреального имплантата дексаметазона Озурдекс. Параллельно пациентка проходила лечение у ревматолога.

Результаты исследования и их обсуждение

В июле 2021 г. с интервалом в 2 дня были выполнены интравитреальные инъекции Озурдекса в оба глаза. Через 1 месяц после инъекций по данным ОКТ отмечалась отчетливая положительная динамика: на правом глазу уменьшение количества и размеров интравитреальных кист, на левом глазу полная резорбция интравитреальных кист (рис. 2). Пациентка отметила восстановление зрения.

Острота зрения:

VIS OD = 0,8 – Cyl 0,5Д ax 100 = 1,0;
ВГД 31,50 мм рт. ст.

VIS OS = 0,9 – Cyl 0,5Д ax 75 = 1,0;
ВГД 24,20 мм рт. ст.

Пациентке были назначены гипотензивные капли (дорзопт 2 раза в день в оба глаза), которые позволили нормализовать ВГД.

Действие препарата сохранялось 4 месяца, до ноября 2021 года, после чего пациентка отметила снижение остроты и качества зрения на оба глаза (рис. 3).

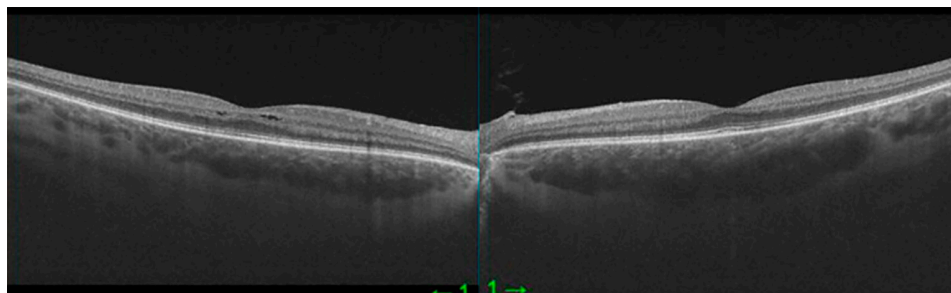


Рис. 2. ОКТ правого и левого глаза через 1 месяц после интравитреального введения Озурдекса в оба глаза

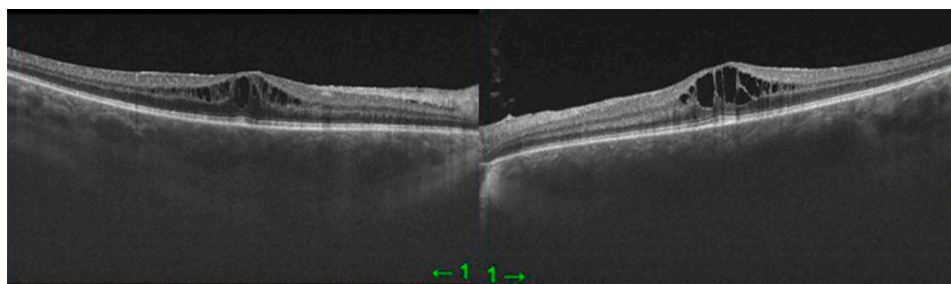


Рис. 3. ОКТ правого и левого глаза через 4 месяца после ИВВО в оба глаза

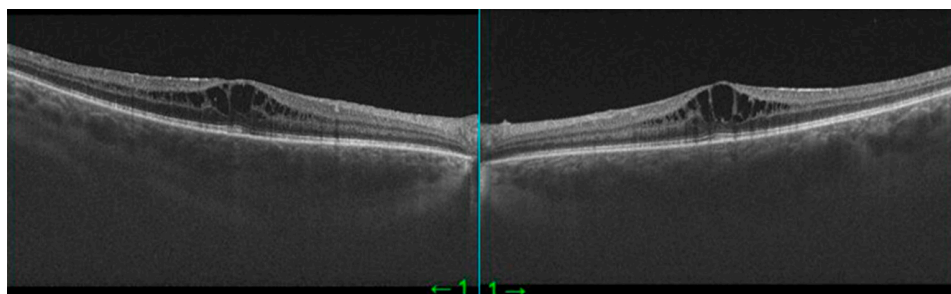


Рис. 4. ОКТ правого и левого глаза (январь 2022 года) через 1 месяц после ИВВ Афлиберцепта

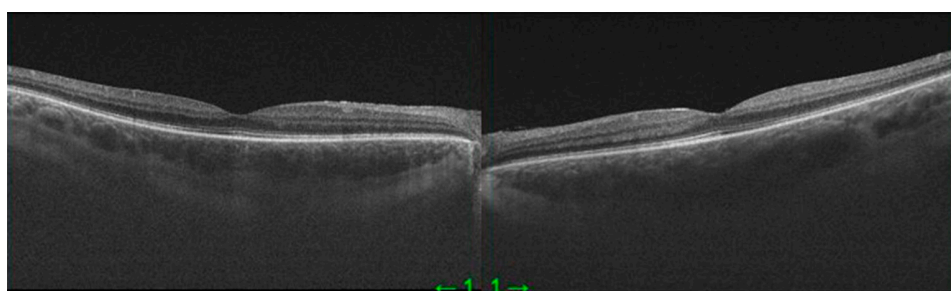


Рис. 5. ОКТ правого и левого глаза через 1 месяц (март 2022 года) после ИВВО (третья инъекция)

Острота зрения снизилась:

VIS OD = 0,6+0,75Д – Cyl 0,5Д ax 115 = 0,7;

ВГД 14,40 мм рт. ст.

VIS OS = 0,7+0,5Д – Cyl 0,5Д ax 80 = 0,8;

ВГД 15,50 мм рт. ст.

ВГД на гипотензивных каплях (дорзопт 2 раза в день в оба глаза) компенсировано.

На ОКТ вновь появился кистовидный макулярный отек на обоих глазах.

Учитывая рецидив макулярного отека, было принято решение о повторном ИВВО в оба глаза.

В ноябре 2021 года с интервалом введения в 1 неделю выполнено ИВВО в оба глаза.

Через 1 месяц после повторного ИВВО в оба глаза (в декабре 2021 года) не было получено никакой положительной динамики ни по остроте зрения, ни по картине ОКТ –

сохранялся кистовидный макулярный отек на оба глаза.

С учетом отсутствия положительной динамики принято решение с целью сохранения центральной зоны сетчатки провести дополнительное лечение ингибиторами ангиогенеза. В декабре 2021 года проведено ИВВ Афлиберцепта в оба глаза.

Через 1 месяц (в январе 2022 года) после лечения ингибиторами ангиогенеза острота зрения правого глаза оставалась без значимых изменений. По данным ОКТ отмечено сохранение кистовидного отека. Необходимого ответа на лечение получено не было (рис. 4).

В связи с тем что практически отсутствовал эффект от ингибиторов ангиогенеза и сохранялись выраженные жалобы на снижение и качество зрения, затруднения в профессиональной деятельности пациентки, лечение было продолжено (совместно с ревматологами) кортикостероидами: в данном

случае введение Озурдекса было выполнено в феврале 2022 г., то есть через 3 месяца после второго введения Озурдекса.

При обследовании через 1 месяц (март 2022 года) после ИВВО отмечено улучшение качества и остроты зрения до 1,0 и изменение данных ОКТ с восстановлением структуры макулярной зоны (рис. 5).

Эффект от Озурдекса вновь продержался 3 месяца, и в мае 2022 г. пациентка отметила снижение зрения на правый глаз до 0,4. В левом глазу острота зрения сохранялась 0,9. ВГД на оба глаза оставалось в пределах нормы на двухкратном закапывании дорзопта в оба глаза.

И вновь, с учетом того, что при данном течении заболевания у данной пациентки Озурдекс «работает» в среднем 3 месяца, а также жалоб на снижение зрения и его качество, было принято решение о дальнейшем продолжении лечения Озурдексом.

Через 10 дней после выполнения ИВВО в правый глаз, в мае 2022 года, пациентка отметила снижение качества зрения на левый глаз, тогда как на правом глазу состояние улучшилось после ИВВО уже через две недели.

01.06.2022 выполнено ИВВО на левый глаз с улучшением зрения и восстановлением картины ОКТ.

Через 2 недели после введения Озурдекса, на фоне нормальной картины ОКТ обоих глаз пациентка начала жаловаться на небольшое затуманивание зрения обоих глаз,

больше на правый. При осмотре было выявлено помутнение в центральной зоне задней капсулы хрусталика, справа чуть больше. Помутнения в хрусталиках постепенно прогрессировали.

Клиника наблюдения через год лечения (июнь 2022 года):

VIS OD = 0,5 н/к; ВГД 16,70 мм рт. ст.

VIS OS = 0,6 н/к; ВГД 17,40 мм рт. ст.

(дорзопт 2 раза в день в оба глаза).

В-скан OU: умеренные помутнения в стекловидном теле диффузной формы, экстенсивность средняя.

OU: В хрусталиках субкапсулярные центральные помутнения.

OU: ДЗН бледно-розовый, контуры четкие. Макулярная зона без особенностей.

Структурная ОКТ макулярной зоны правого и левого глаза в пределах нормы.

21.06.22 и 28.07.22 была выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на правый, затем левый глаз с восстановлением остроты зрения на оба глаза до 1,0 и отчетливой положительной субъективной динамикой. Картина ОКТ обоих глаз после факэмульсификации катаракты сохранялась нормальной.

Через 1 месяц (в августе 2022 г.) после ФЭК+ИОЛ (на левый глаз) пациентка вновь заметила постепенное снижение зрения сначала на правый, затем на левый глаз, с появлением отека в макулярной зоне по ОКТ (рис. 6).

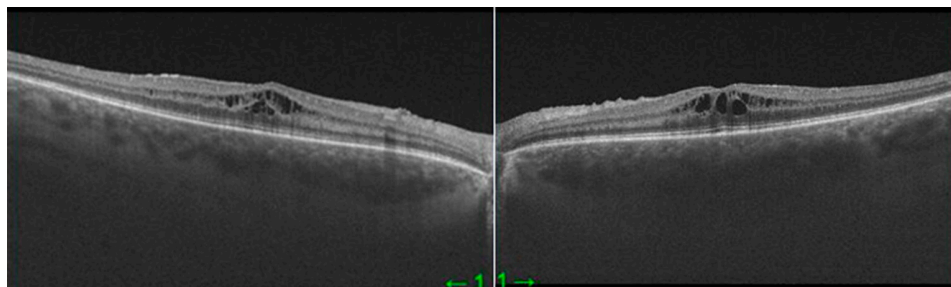


Рис. 6. ОКТ правого и левого глаза через 1 месяц после хирургического лечения катаракты (конец августа 2022 года)

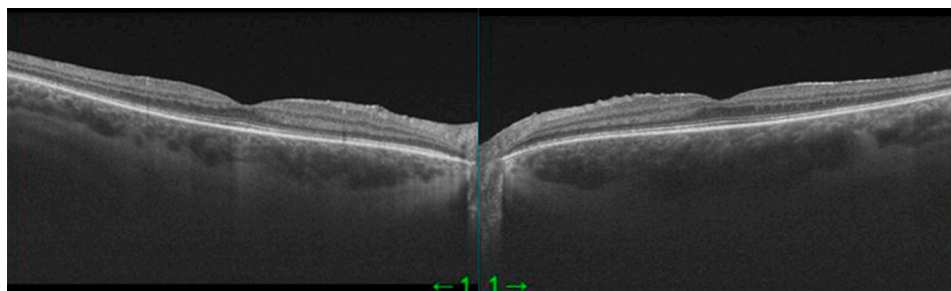


Рис. 7. ОКТ правого и левого глаза через 1 месяц после ИВВО (октябрь 2022 года)

Острота зрения снизилась на оба глаза:

VIS OD = 0,6; ВГД 19,40 мм рт. ст.

VIS OS = 0,4-0,5Д – Су1 0,5Д ах 105 = 0,7;

ВГД 20,50 мм рт. ст.

ВГД компенсировано на гипотензивных каплях (дорзопт 2 раза в день в оба глаза).

И вновь действие Озурдекса продлилось в среднем 3 месяца. Возможно, очередному рецидиву отека в макулярной области также поспособствовало хирургическое лечение катаракты с имплантацией ИОЛ. Снижение качества жизни пациентки послужило основанием к очередному ИВВО на оба глаза.

31.08.22 и 7.09.22 выполнено ИВВ Озурдекса в правый и левый глаз соответственно с восстановлением зрения до 1,0 и данных ОКТ через 1 месяц (рис. 7).

Пациентка постоянно находится под наблюдением ревматолога: на фоне терапии секукинумабом по 150 мг 1 раз в месяц (в течение последних 10 месяцев) и азатиоприном по 3 таблетки в день (в течение последних 5 месяцев) пациентку продолжают беспокоить боли во 2 пальце правой стопы. При посещении лечащего ревматолога 21.09.2022 (институт ревматологии им. В.А. Насоновой) подтвержден диагноз. Ре-

комендовано продолжение общей терапии с заменой одного из препаратов.

На этот раз эффект Озурдекса продержался также 3 месяца (до декабря 2022 года), и вновь возникли жалобы на снижение качества зрения (затуманивания) на оба глаза. Поскольку пациентка активно работает, она вновь была пролечена: 7.12.22 и 20.12.22 выполнено ИВВ Озурдекса в оба глаза.

Через 1 месяц (январь 2023 года) жалобы и ОКТ – изменения сохранялись на левый глаз, тогда как на правом глазу отмечена явная положительная динамика. ОКТ левого глаза полностью восстановилась к третьему месяцу (март 2023 года) после лечения Озурдексом с полным исчезновением жалоб.

Спокойный период на этот раз продлился 4 месяца (последняя инъекция была в декабре 2023 года). Макулярный отек на оба глаза появился в апреле 2023 года, т.е. период действия Озурдекса увеличился на 1 месяц по сравнению с предыдущим лечением (рис. 8).

Учитывая настойчивые жалобы пациентки на снижение зрения и его качества, а также на основании данных ОКТ 7.04.2023 и 14.04.2023. пациентке провели ИВВ Озурдекса в оба глаза. Эффект был получен уже через 2 недели (рис. 9).

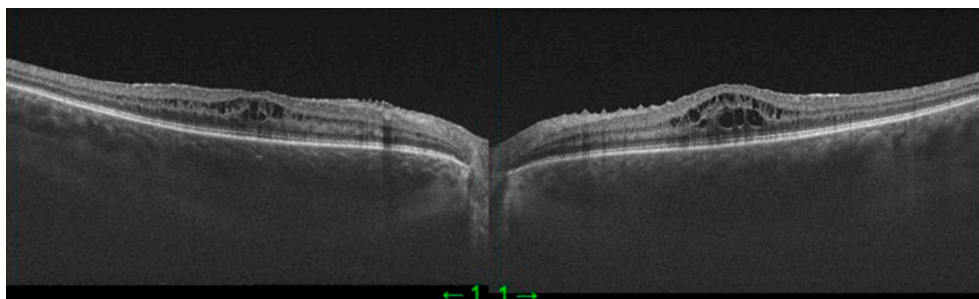


Рис. 8. ОКТ правого и левого глаза через 4 месяца после последнего ИВВО на оба глаза (апрель 2023 г.)

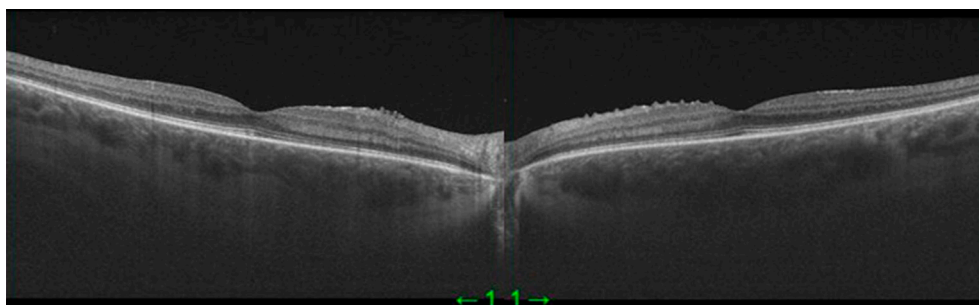


Рис. 9. ОКТ правого и левого глаза через 2 недели после последнего введения Озурдекса (конец апреля 2023 г.)

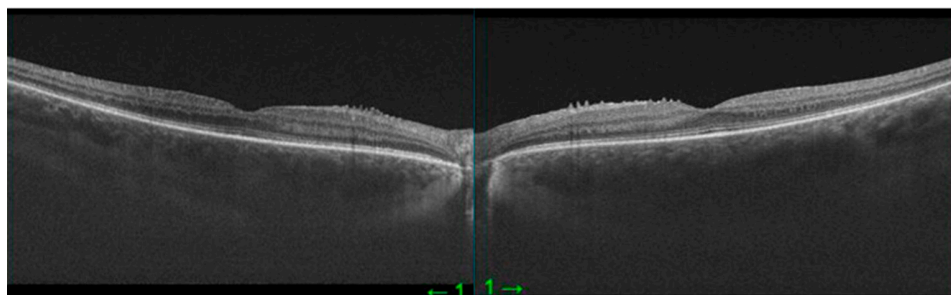


Рис. 10. ОКТ правого и левого глаза через 1 неделю после последнего введения Озурдекса (август 2023 года)

При очередном обследовании 19.04.2023 врачом-ревматологом у пациентки была отмечена положительная динамика течения основного заболевания на фоне терапии адалимумабом (Хумира) 1 раз в 2 недели (с октября 2022 г.) и азатиоприном 3 таблетки в день (в течение последних 12 месяцев) по клиническим и объективным признакам со стороны суставов и глаз. Диагноз: М46.8, спондилоартрит, HLAB27 позитивный, активность – низкая с внеаксиальными (дактилит) и внескелетными (задний увеит) проявлениями, ФН-1.

И снова эффект лечебного действия Озурдекса продержался 4 месяца, по истечении которых выявлено небольшое рецидивирование кистовидного отека с появлением жалоб на снижение зрения и снижение качества жизни. Учитывая настойчивые жалобы пациентки на снижение возможности активно трудиться по своей профессии, 4.08.2023 и 11.08.2023 выполнили ИВВО в левый и правый глаз соответственно.

И уже через 1 неделю был получен эффект с восстановлением профиля макулы (рис. 10) и исчезновением жалоб. Острота зрения на оба глаза 1,0. ВГД 16 и 17 мм рт. ст. соответственно на двукратном закапывании дорзопта в оба глаза.

В настоящее время (октябрь 2023 года) продолжается наблюдение и лечение данной пациентки с увеитом, сопровождающимся макулярным отеком – опасным проявлением иммуновоспалительного ревматического заболевания, которое в случае поздней диагностики и терапии становится одной из наиболее коварных причин тяжелой потери зрения. Лечение с помощью препарата Озурдекс позволяет нашей пациентке продолжать трудиться на прежней работе (экономист). Безусловно, в ее жизни существуют определенные ограничения, связанные с заболеванием, частыми интравитреальными инъекциями, необходимостью наблюдаться у специалистов. Но тем не менее благодаря лечению имплантатами

стероидов стало возможным нормализовать и поддерживать состояние сетчатки, сохранять полную остроту зрения и работоспособность пациентки.

Заключение

Мультидисциплинарный подход при лечении увеитов на фоне иммуновоспалительных ревматических заболеваний абсолютно необходим для лечения таких пациентов. Существующие алгоритмы терапии больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями с увеитами, безусловно, эффективны. При этом каждый пациент индивидуален и требует персонализированного подхода, о чем свидетельствует представленный клинический случай. Абсолютно очевидна перспективность и эффективность интравитреального введения имплантата Озурдекс для лечения всех проявлений увеита, и в частности макулярного отека с его возможными трагическими последствиями для зрения.

Список литературы

1. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов // Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2016. № 3. С. 155–159.
2. Панова И.Е., Дроздова Е.А., Авдеева О.Н. Увеиты. В кн.: Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нерова, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 507–560.
3. Амансахатов Ш.А., Ялкабова А.П. Ретроспективный анализ госпитальной заболеваемости увеитами // Современные технологии в офтальмологии. 2021. № 2. С. 116–120. DOI: 10.25276/2312-4911-2021-2-116-120.
4. Deschenes J., Murray P., Rao N., Nussenblatt R. International Uveitis Study Group (IUSG) Clinical Classification of Uveitis // Ocular Immunology and Inflammation. 2008. Vol. 16. No. (1-2). P. 1-2. DOI: 10.1080/09273940801899822.
5. Неинфекционные увеиты. Клинические рекомендации ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», ООО «Общество офтальмологов России». М., 2019. 59 с.
6. Tsirouki T., Dastiridou A., Symeonidis C., et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis // Ocul Immunol Inflamm. 2018. Vol. 26. No. 1. P. 2-16. DOI: 10.1080/09273948.2016.1196713.
7. Juanola X., Loza S.E., Cordero-Coma M. Description and prevalence of spondyloarthritis in patients with anterior uve-

itis: the SENTINEL Inter-disciplinary Collaborative Project // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. P. 1632–1636. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.010.

8. Еманова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.С. Клинико-этиологические и гемостазиологические особенности изолированных васкулитов диска зрительного нерва // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019. Т. 15, № 2. С. 465–469.

9. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Мешкова Г.И., Гвоздюк Н.А. Состояние и функции макулы при периферических увеитах у детей и подростков // *Российский офтальмологический журнал*. 2009. № 1. С. 21–27.

10. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. М.: Логосфера, 2012.

11. Данилова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Еманова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.С. Клиническая эффективность применения Озурдекса в лечении макулярного отека при окклюзии ретинальных вен // *Современные технологии в офтальмологии*. 2018. № 2. С. 119–122.

12. Massa H., Georgoudis P., Panos G.D. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature // *Ther Deliv*. 2019. Vol. 10. No. 6. P. 343–351. DOI: 10.4155/tde-2019-0024.

13. Shah K.K., Majumder P.D., Biswas J. Intravitreal therapeutic agents in noninfectious uveitic macular edema // *Indian J. Ophthalmol*. 2018. Vol. 66. No. 8. P. 1060–1073. DOI: 10.4103/ijo.IJO_35_18.

14. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis // *Lancet*. 2017. Vol. 390. No. 10089. P. 73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.

15. Molto A., Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018. Vol. 32. No. 3. P. 357–368. DOI: 10.1016/j.berh.2019.02.010.

16. Rudwaleit M., Landewe R., van der Heijde D. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68. P. 777–783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233 5.

17. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70. No. 1. P. 25–31. DOI: 10.1136/ard.2010.133645.

18. Murray P.I., Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016. Vol. 30. No. 5. P. 802–825. DOI: 10.1016/j.berh.2016.10.007.

19. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52, № 5. С. 520–525. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-520-525.

20. Sharma S.M., Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017. Vol. 31. No. 6. P. 846–862. DOI: 10.1016/j.berh.2018.08.002.

УДК 616.12-085

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА В КАРДИОЛОГИИ

Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru

Базовая терапия артериальной гипертензии основана на использовании 2-3 лекарственных групп, где первое место отводится препаратам, угнетающим ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако не всегда такой вариант терапии может привести к снижению показателей артериального давления до целевых значений. Современная кардиофармакология предлагает рассмотреть иной путь влияния на показатели артериального давления, посредством воздействия на нейрогуморальные механизмы регуляции, в частности использование ингибиторов неприлизицина. Считается, что комбинированное угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и синтеза неприлизицина может обеспечить снижение артериального давления до целевого уровня с минимальным риском развития побочных эффектов. В настоящее время в России разработан препарат, содержащий комбинацию валсартан/сакубитрил. Особенность применения валсартана, как представителя группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, заключается в возможности его применения при некоторых сопутствующих заболеваниях, когда применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента не считается целесообразным. Ингибитор неприлизицина – сакубитрил оказывает ряд фармакологических эффектов, улучшающих прогноз артериальной гипертензии и некоторых сопутствующих заболеваний, например сахарного диабета II типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, валсартан, ингибиторы неприлизицина, сакубитрил

PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE USE OF NEPRILYSIN INHIBITORS IN CARDIOLOGY

Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R.

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru

The basic treatment of arterial hypertension is based on the use of 2-3 drug groups, where the first place is given to drugs depressing renin-angiotensin-aldosterone system, such as angiotensin enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. However, this may not always lead to lower blood pressure to target values. Modern cardiopharmacology suggests considering a different way of influencing blood pressure values by influencing neurohumoral mechanisms of regulation, in particular the use of disjunction inhibitors. It is believed that the combined suppression of renin-angiotensin-aldosterone system and the synthesis of non-policin can reduce blood pressure to a target level with minimal risk of side effects. Currently, Russia has developed a drug containing a combination of valsartan/sacubitril. The use of valsartana as a member of the angiotensin receptor antagonism group compared to the angiotensin converting enzyme inhibitors is characterised by the possibility of its use in some related diseases, when the use of angiotensin converting enzyme inhibitors is not considered appropriate. The neprilysin-sacubitril inhibitor has a number of pharmacological effects that improve the prognosis of arterial hypertension and some associated diseases, such as diabetes mellitus type.

Keywords: arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, valsartan, neprilysin inhibitors, sacubitril

Как известно, основными системами, регулирующими уровень артериального давления, являются ренин-ангиотензин-альдостероновая и натрийуретическая системы. В более ранние периоды особенность работы последней системы не была достаточно хорошо изучена, поэтому при подъеме артериального давления (АД) выше целевых показателей назначались препараты, точкой приложения которых являлась ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). В этом случае показатели АД не всегда удавалось стабилизировать, так как основным звеном патогенеза артериальной гипертензии выступали нарушения,

связанные с натрийуретической системой. В настоящее время в результате появления большого количества различных современных методов диагностики патологий сердечно-сосудистой системы была обнаружена связь между выработкой нейрогуморальных пептидов и их влиянием на стабилизацию показателей АД. Натрийуретическая система представляет собой систему, регулирующую различные системы организма за счет выработки 3 основных субстратов: предсердного натрийуретического пептида, натрийуретического пептида типа В, вырабатываемого желудочками сердца, и натрийуретического пептида типа С, выраба-

тываемого хондроцитами и эндотелиальными клетками [1-3].

В настоящее время существует предположение, что достичь близких к целевому уровню значений АД возможно при сочетанном влиянии на РААС и нейрогуморальный компонент. На данный момент в Российской Федерации разработан комбинированный препарат, содержащий валсартан и сакубитрил, в дозировке 50 мг (25,7 + 24,3 мг соответственно).

Цель исследования – проанализировать особенности действия и применения современной комбинации валсартан/сакубитрил у коморбидных пациентов.

Материалы и методы исследования

Был проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет. Для написания научного материала были использованы статьи платформы PubMed, содержащие данные, отвечающие современным вопросам фармакологических особенностей применения комбинации валсартан/сакубитрил.

Результаты исследования и их обсуждение

Механизм действия ингибиторов неприлизина основан на снижении активности фермента, вырабатываемого эндотелием сосудов. Основная роль неприлизина заключается в превращении натрийуретических пептидов (НАУП), брадикинина, субстанции P в неактивные вещества. К эффектам НАУП относится снижение артериального давления, вазодилатация, антиоксидантный эффект, снижение выработки альдостерона и др. В случае нарушения синтеза данных метаболитов развивается дисфункция большинства систем организма, в том числе сердечно-сосудистой. Наблюдается развитие таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и др. Влияние ингибиторов неприлизина на динамику показателей АД изучалось достаточно долго, однако все синтезированные производные либо оказывали незначительный антигипертензивный и существенный токсический эффекты, либо вызывали летальный исход лабораторного животного. Первым препаратом, обладающим выраженным антигипертензивным эффектом с минимальным риском развития побочных эффектов, стал сакубитрил. Чаще всего данный препарат назначается в комбинации с блокатором ангиотензиновых рецепторов – валсартаном. Для оценки эффективности препарата по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) было произведено исследование PARADIGM-HF.

Результатом исследования послужили данные о риске смертности и госпитализации пациентов, принимающих эналаприл или комбинацию «валсартан/сакубитрил». Было выявлено, что риск смертности у пациентов, принимающих комбинацию с блокатором ангиотензиновых рецепторов и сакубитрилом, был достоверно ниже на 20% и риск госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности на 21% по сравнению с эналаприлом [4; 5].

В большинстве случаев поражение сердечно-сосудистой системы при АГ влечет за собой поражение почек и наоборот. Проводилось исследование, целью которого являлось отражение взаимосвязи содружественных изменений в сердце при поражении почек. Предметом исследования выступили данные ЭХО-КГ и показатели клубочковой фильтрации (СКФ). Было установлено, что при снижении СКФ на ЭХО-КГ наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и, как следствие, развивалась гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (с 32% среди пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./1,73 м² до 75% среди пациентов с СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²). Следующий этап исследования заключался в оценке действия ингибиторов неприлизина на исследуемые показатели. Терапия развившейся сердечной недостаточности со сниженной ФВЛЖ с хронической болезнью почек (ХБП) обычно заключается в снижении пред- и постнагрузки на сердце, подавлении нейроэндокринной регуляции. Изначально пациентам был назначен препарат группы ингибиторов АПФ – эналаприл в дозировке 10 мг, однако данный вариант терапии не полностью купировал симптомы и не повлиял на изменение показателей ФВ и СКФ. С целью воздействия на нейроэндокринные механизмы регуляции была применена комбинация валсартан/сакубитрил. Результатом исследования послужили данные ЭХО-КГ и биохимического анализа крови, в частности уровень креатинина. Было установлено, что использование данной комбинации оказывало влияние на повышение уровня СКФ, снижение степени ХПН и ФВЛЖ [6; 7].

Известно, что ингибиторы неприлизина обеспечивают протекание некоторых обменных процессов. Одними из таких процессов являются глюконеогенез и гликогенолиз. Для оценки качества влияния ингибиторов неприлизина на обмен глюкозы было проведено исследование PARADIGM-HF, объектом исследования которого выступили пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа (СД) и хронической сердечной недостаточностью. Оценка влияния препаратов

проводилась с помощью динамики уровня глюкозы в периферической крови. Было установлено, что у пациентов, принимающих АРНИ в комбинации с валсартаном, снижался уровень глюкозы в крови, вследствие чего уменьшалась необходимость приема пероральных сахароснижающих препаратов, а также происходило снижение массы тела. Особенность данного явления заключается в снижении выработки неприлизина, который обеспечивает расщепление большей части инкретин-глюкагонподобного пептида (GLP-1) в крови. В результате уровень GLP-1 повышается, активируя процессы гликогенолиза [8-10].

При использовании комбинации валсартан/сакубитрил у пациентов, страдающих, помимо АГ, нарушениями ритма, в частности желудочковыми аритмиями, было отмечено снижение вероятности развития аритмий. Для определения взаимосвязи вероятности снижения риска развития аритмий при приеме комбинации валсартан/сакубитрил было проведено исследование механизмов влияния исследуемой комбинации на частоту сердечного ритма. Известно, что активация РААС опосредованно повышает синтез коллагена и впоследствии приводит к фиброзу и ремоделированию сердца. При повреждении сердца в первую очередь поражаются кардиомиоциты, одним из свойств которых является генерация нервного импульса и его проведение. Вовлеченные в процесс ремоделирования кардиомиоциты не способны адекватно выполнять свои функции, в результате чего у пациентов развиваются нарушения сердечного ритма. Своевременное использование препаратов, угнетающих РААС, приводит к снижению риска формирования фиброза и вероятности развития аритмий. Однако на процессы ремоделирования сердца оказывает действие нейроэндокринная система, а точнее неприлизин. Неприлизин разрушает биоактивные пептиды, оказывающие ингибирующее действие на развитие фиброза. Таким образом, оптимальным решением кардиолога является воздействие на обе системы, тем самым обеспечивая более длительную оптимальную работу сердца. Однако антиаритмический эффект комбинации валсартан/сакубитрил наблюдается у тех пациентов, у которых процессы ремоделирования выражены в легкой степени. В случае наличия большого количества сопутствующих заболеваний или осложнений комбинация валсартан/сакубитрил будет активировать развитие аритмии [11; 12].

В настоящее время широко распространены заболеваниями у детей являются врожденные пороки развития сердца. Не-

смотря на современные хирургические методы коррекции, исходом заболевания является формирование хронической сердечной недостаточности. В большинстве случаев продолжительность жизни таких пациентов, вследствие отсутствия грамотной медикаментозной коррекции, значительно снижается. Согласно клиническим рекомендациям, терапия ХСН у детей строится на назначении таких же групп препаратов, как у взрослых. Однако было выяснено, что применение некоторых препаратов, входящих в линии терапии ХСН у взрослых, способно усугублять течение заболевания у педиатрических пациентов (например, бета-адреноблокаторы). Известно, что этиология развития ХСН у взрослых и детей различна, однако механизмы развития данного заболевания практически идентичны. У детей также развитие ХСН связано с активацией РААС и симпатической системы. С целью оценки влияния комбинации валсартан/сакубитрил на степень прогрессирования ХСН у детей по сравнению с ингибитором АПФ – эналаприлом проводилось исследование PANORAMA-HF. При проведении исследования использовалась комбинация валсартан/сакубитрил в таблетках (в дозировке 24/26, 49/51, 97/103 мг) и гранулах (диаметр 2 мм в дозировке 3,125 мг на гранулу). Эналаприл использовался в таблетированной (2,5, 5 или 10 мг) или жидкой (из таблеток эналаприла по 1 мг/мл) лекарственных формах. В исследование включались пациенты как женского, так и мужского пола в возрасте от 1 месяца до 18 лет, страдающие ХСН, ФВЛЖ которых составляла менее 40%. Пациенты были разделены на 3 группы согласно возрасту: в первую входили дети, возраст которых составлял 6-18 лет, во вторую – 1-6 лет, в последнюю – 1 год – 1 месяц. Результатами исследования послужили данные ЭХО-КГ-исследования, отражающие замедление прогрессирования ХСН и снижение выраженности нежелательных проявлений у педиатрических пациентов, особенно у пациентов, принадлежащих ко 2-й исследовательской группе [13; 14].

Известно, что нежелательным эффектом противоопухолевых препаратов является кардиотоксичность. Она проявляется снижением ФВЛЖ и развитием застойной ХСН. Для снижения скорости риска развития данных эффектов обычно применяются либо ингибиторы АПФ, либо антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). В данном исследовании оценивалась динамика развития нежелательных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов, страдающих раком молочной железы и лимфомой, принимавших комбинированные противо-

опухолевые препараты: 70% получали антрациклины, 60% – алкилирующие агенты, 50% – противомикротрубочковые средства, 25% – антиметаболиты, 22% – ингибиторы тирозинкиназы, 12% – гуманизированные антитела против HER2, 6% – ингибиторы топоизомеразы и 3% – ингибиторы PD-1. Более того, 39% пациентов получали лучевую терапию грудной клетки. Самая низкая доза сакубитрила–валсартана в 50 мг два раза в день (внутривенно) была первоначально назначена 78% пациентов, а максимальная доза титрования (200 мг внутривенно) была достигнута у 8% пациентов в ходе последующего наблюдения (60% 50 мг внутривенно и 32% 100 мг внутривенно). Динамика развития нежелательных эффектов оценивалась по данным ЭХО-КГ и СКФ. Результатами исследования послужили данные инструментальных и лабораторных методов диагностики, отражающие замедление прогрессирования процессов ремоделирования сердца [15; 16].

Как известно, пациенты, принадлежащие к негроидной расе, наиболее подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Даже незначительное отклонение показателей функционирования сердца обладает высоким риском развития сердечной недостаточности (СН). Также известно, что не все препараты, используемые при терапии СН у пациентов европеоидной расы, имеют такую же эффективность у пациентов негроидной расы. Было проведено исследование OPTIME-SHF, целью которого являлось изучение механизмов влияния Милринона (левосимендана) на купирование явлений застойной СН. Результатом послужили данные об отсутствии снижения сердечно-сосудистых рисков у темнокожих пациентов. Применение ингибиторов АПФ в качестве препарата для монотерапии тоже не влияло на снижение вероятности развития ХСН. В процессе изучения механизмом развития АГ и ХСН у пациентов, принадлежащих к негроидной расе, было выяснено, что механизм повышения АД в большей степени связан не с РААС, а с механизмами нейрогуморальной регуляции. Поэтому грамотной тактикой лечения таких пациентов будет являться применение комбинации валсартан/сакубитрил. Преимуществом использования данной антигипертензивной комбинации является нефропротективный эффект, так как такие пациенты крайне чувствительны к нарушениям ионного обмена и, следовательно, поражению почек [17; 18].

Одним из широко применяющихся химиотерапевтических препаратов является циклофосфамид. Данный препарат получил широкую распространенность при лече-

нии лейкозов, системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и системная красная волчанка. Рассмотрим метаболизм циклофосфамида: в первую очередь молекула лекарственного средства переходит в 4-гидроксициклофосфамид и альдофосфамид. Однако альдофосфамид является нестабильной молекулой и распадается на 2 вещества: фосфорамидный иприт и акролеин. Именно за счет фосфорамидного иприта достигается противоопухолевый эффект препарата. Молекула акролеина, в свою очередь, запускает механизмы окислительного стресса и оказывает ряд нежелательных эффектов, например гепатотоксичность, кардиотоксичность и легочную токсичность. Было установлено, что мозговой натрийуретический пептид способен блокировать механизмы возникновения оксидантного стресса. Таким образом, использование комбинации валсартан/сакубитрил оказывает благоприятное действие на применение химиотерапевтического препарата и качество жизни пациентов за счет купирования явлений кардио- и легочной токсичности. Для изучения механизмов купирования нежелательных эффектов проводилось исследование, объектом которого являлась гистологическая картина легких крыс. Крысы случайным образом были разделены на 6 групп: первая группа была контрольной и получала кукурузное масло (2 мл/кг в день), вторая – комбинацию валсартан/сакубитрил (30 мг/кг), третья – валсартан (15 мг/кг), четвертая – циклофосфамид (200 мг/кг), пятая – циклофосфамид (200 мг/кг) + валсартан/сакубитрил (30 мг/кг), шестая – валсартан (15 мг/кг) + циклофосфамид (200 мг/кг). Продолжительность терапии составила 6 дней во всех группах. Спустя 6 дней крысы были подвержены эвтаназии и далее гистологическому исследованию. Было установлено, что в группах крыс, получавших валсартан, наблюдалось снижение прогрессирования ХСН и значительно снижался уровень воспалительных изменений в легочной ткани, однако в группах крыс, получавших комбинацию валсартан/сакубитрил, эффекты фиброзамещения и воспаления в сердце и дыхательной системе снижались в большей степени. Таким образом, можно предположить, что комбинация валсартан/сакубитрил оказывает ингибирующее влияние на экспрессию генов miR-150-3p и NF-κB [19; 20].

Существует множество мнений, касающихся эффективности АРНИ. Некоторая часть кардиологов считает использование ингибиторов неприлизина в качестве терапии ХСН не выгодным с экономической стороны, поэтому большее количество па-

пациентов вынуждено переходить на альтернативные группы препаратов. Для сравнения эффективности комбинации валсартан/сакубитрил было проведено исследование, участие в котором приняли 188 пациентов, страдающих ХСН с ФВЛЖ ниже 35%. Участники были разделены на две группы: первая группа (112 пациентов) принимала комбинацию валсартан/сакубитрил (24/26 мг/сут.) на протяжении 12 месяцев, вторая группа – в первые 5 месяцев лечения принимала комбинацию АРА II/АРНИ, далее на протяжении месяца не использовала препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, и в последние 6 месяцев исследования принимала ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы. Перед проведением исследования пациентам проводилась трансэхокардиальная эхокардиография, причем особое внимание уделялось размерам левого желудочка (ЛЖ), значению конечно-диастолическому и систолическому объемам ЛЖ, а также ФВ. Спустя 6 месяцев исследования у пациентов обеих групп было отмечено улучшение показателей на ЭХО-КГ, а также стабилизация АД. Однако через 12 месяцев после начала эксперимента у пациентов первой группы было отмечено улучшение эхокардиографических показателей и повышение ФВЛЖ, у пациентов второй группы фиксировались ухудшения исследуемых показателей, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии натрийуретических пептидов на сердечно-сосудистую систему [21; 22].

Состояния гиперурикемии и СН часто возникают одновременно. Повышение уровня мочевой кислоты активирует процессы глюконеогенеза в печени, что приводит к снижению выработки оксида азота. Снижение концентрации оксида азота оказывает влияние на сосуды почек, что приводит к их констрикции и впоследствии повышению реабсорбции ионов натрия и развитию АГ. Кардиологами был предложен вариант терапии СН, развившейся как следствие гиперурикемии, препаратами, снижающими уровень мочевой кислоты в крови, а точнее аллопуринол и оксипуринол. В результате данного варианта терапии было установлено, что оба противоподагрических препарата не оказывали корректирующего действия на сердечно-сосудистую систему, однако снижали уровень мочевой кислоты в крови (оксипуринол снижал на 2 мг/дл, аллопуринол – на 4,2 мг/дл). Препаратом выбора при лечении ХСН у пациентов с нарушениями метаболизма мочевой кислоты являются антагонисты рецепторов ангиотензина II, а точнее валсартан. Особенность препаратов данной группы заклю-

чается в отсутствии влияний на процессы метаболизма, в том числе и на пуриновый обмен. Одним из эффектов сакубитрила является антигиперурикемический эффект. В процессе катаболизма мочевой кислоты наблюдается повышение уровня фермента ксантиноксидазы, что в дальнейшем активирует механизмы развития оксидантного стресса. При использовании сакубитрила происходит снижение активности данного фермента, снижается уровень ксантина и, как следствие, мочевой кислоты [23; 24].

Учитывая механизмы действия сакубитрила на организм, можно выделить ряд преимуществ данного лекарственного вещества. При этом необходимо помнить, что ко всем положительным эффектам на почки, сердечно-сосудистую систему прилагаются нежелательные эффекты. Сакубитрил обеспечивает повышение выработки ряда нейромедиаторов, таких как брадикинин, субстанция P, адреномедуллин, ангиотензин, окситоцин, бета-амилоид и др. Во-первых, сакубитрил как отдельное действующее вещество может как снижать, так и повышать АД. Данный механизм объясняется балансом нейрогуморальных медиаторов в организме конкретного пациента. Так как ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) повышает выработку субстанции P, то у некоторых пациентов повышается риск ангионевротического отека и кашля, особенно у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. За счет снижения катаболизма бета-амилоида сакубитрил опосредованно может индуцировать болезнь Альцгеймера, особенно у пациентов с АГ, так как у таких больных проницаемость гематоэнцефалического барьера выше. Закономерность приема сакубитрила с болезнью Альцгеймера еще недостаточно изучена, однако экспериментальные исследования с участием крыс подтвердили данную гипотезу. Таким образом можно сделать вывод, что сакубитрил является относительно безопасным лекарственным средством, однако при его назначении кардиологу необходимо учитывать сопутствующие заболевания, а пациенту следить за изменением самочувствия и сообщать об изменениях лечащему врачу [25; 26].

Выводы

В результате проведенного обзорного исследования фармакологических особенностей синергического взаимодействия валсартана и сакубитрила можно сделать следующие выводы: комбинация валсартан/сакубитрил обладает нефро- и кардиопротективным эффектом за счет повышения уровня ФВЛЖ и СКФ и снижения уровня

креатинина. Данную комбинацию можно использовать при лечении ХСН у пациентов, страдающих СД II типа, за счет способности неприлизина повышать уровень GLP-1, тем самым активировать процессы гликогенолиза. Валсартан в комбинации с сакубитрилом снижает уровень фиброза миокарда, уменьшая риск развития аритмий. У пациентов негроидной расы, принимавших валсартан/сакубитрил, наблюдалось достаточно быстрое приближение показателей АД к целевому уровню с минимальным развитием побочных эффектов по сравнению с ингибиторами АПФ. Комбинацию валсартан/сакубитрил возможно использовать у пациентов, страдающих подагрой, так как одним из эффектов сакубитрила является опосредованное влияние на снижение уровня мочевой кислоты.

Список литературы

- Jhund P.S., McMurray J.J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan // *Heart*. 2016. Vol. 102. No. 17. P. 1342-1347. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
- Yandrapalli S., Khan M.H., Rochlani Y., Aronow W.S. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018. Vol. 12. No. 8. P. 217-231. DOI: 10.1177/1753944718784536.
- Martens P., Beliën H., Dupont M., Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice // *ESC Heart Failure*. 2018. Vol. 5. No. 3. P. 275-283. DOI: 10.1002/ehf2.12258.
- Docherty K.F., Vaduganathan M., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Sacubitril/Valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF // *JACC Heart Failure*. 2020. Vol. 8. No. 10. P. 800-810. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.
- Moon M.G., Hwang I.C., Choi W., Cho G.Y., Yoon Y.E., Park J.B., Lee S.P., Kim H.K., Kim Y.J. Reverse remodelling by sacubitril/valsartan predicts the prognosis in heart failure with reduced ejection fraction // *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8. No. 3. P. 2058-2069. DOI: 10.1002/ehf2.13285.
- Szlagor M., Dybiec J., Młynarska E., Rysz J., Franczyk B. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. No. 3. P. 1-14. DOI: 10.3390/ijms24032988.
- De Vecchis R., Paccone A., Di Maio M. Sacubitril/valsartan improves left ventricular longitudinal deformation in heart failure patients with reduced ejection fraction // *Minerva Cardiology and Angiology*. 2019. Vol. 67. No. 6. P. 456-463. DOI: 10.23736/S0026-4725.19.04971-5.
- Ye F., Li H., Chen X., Wang Y., Lin W., Chen H., Huang S., Han S., Guan F., Huang Z. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in treating heart failure with midrange ejection fraction after acute myocardial infarction in diabetic patients // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101. No. 5. P. 1-4. DOI: 10.1097/MD.00000000000028729.
- Esser N., Zraika S. Neprilysin inhibition: a new therapeutic option for type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. No. 7. P. 1113-1122. DOI: 10.1007/s00125-019-4889-y.
- Bayes-Genis A., Núñez J., Lupón J. Sacubitril/Valsartan as antifibrotic drug: rejuvenating the fibrosed HFpEF heart // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76. No. 5. P. 515-517. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.016.
- Wei Z., Zhang M., Zhang Q., Gong L., Wang X., Wang Z., Gao M., Zhang Z. A narrative review on sacubitril/valsartan and ventricular arrhythmias. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101. No. 27. P. 1-7. DOI: 10.1097/MD.00000000000029456.
- Agra-Bermejo R., Alvarez Rodríguez L., González-Juanatey J.R. Sacubitril-Valsartan, a new opportunity for heart failure with recovered ejection fraction // *Cardiology*. 2020. Vol. 145. No. 5. P. 283-284. DOI: 10.1159/000506538.
- Shaddy R., Canter C., Halnon N., Kochilas L., Rossano J., Bonnet D., Bush C., Zhao Z., Kantor P., Burch M., Chen F. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study) // *American Heart Journal*. 2017. Vol. 193. P. 23-34. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.07.006.
- Chang H.Y., Feng A.N., Fong M.C., Hsueh C.W., Lai W.T., Huang K.C., Chong E., Chen C.N., Chang H.C., Yin W.H. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation // *Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 74. No. 4. P. 372-380. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.03.010.
- Martín-García A., López-Fernández T., Mitrović C., Chaparro-Muñoz M., Moliner P., Martín-García A.C., Martínez-Monzonis A., Castro A., López-Sendon J.L., Sánchez P.L. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure // *ESC Heart Failure*. 2020. Vol. 7. No. 2. P. 763-767. DOI: 10.1002/ehf2.12627.
- Nalivaeva N.N., Zhuravin I.A., Turner A.J. Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease. Mechanisms of aging and development. 2020. Vol. 192. P. 1-13. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111363.
- Costanzo M.R. Similar yet different: examining the effects of Sacubitril/Valsartan by race in the PIONEER-HF Trial // *JACC Heart Failure*. 2020. Vol. 8. No. 10. P. 867-869. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.002.
- Giovinazzo S., Carmisciano L., Toma M., Benenati S., Tomasoni D., Sormani M.P., Porto I., Canepa M., Senni M., Metra M., Ameri P. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis // *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8. No. 5. P. 3547-3556. DOI: 10.1002/ehf2.13547.
- Abdel-Latif G.A., Elwahab A.H.A., Hasan R.A., El Mongy N.F., Ramzy M.M., Louka M.L., Schaal M.F. A novel protective role of sacubitril/valsartan in cyclophosphamide induced lung injury in rats: impact of miRNA-150-3p on NF- κ B/MAPK signaling trajectories // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. No. 1. P. 1-17. DOI: 10.1038/s41598-020-69810-5.
- Li X., Braza J., Mende U., Choudhary G., Zhang P. Cardioprotective effects of early intervention with sacubitril/valsartan on pressure overloaded rat hearts // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. No. 1. P. 1-15. DOI: 10.1038/s41598-021-95988-3.
- Amin O.A., Alaarag A.F. The impact of discontinuation of sacubitril-valsartan and shifting to angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker in patients with heart failure with reduced ejection fraction // *Anatolian Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 25. No. 3. P. 163-169. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.39267.
- Maslov M.Y., Foianini S., Mayer D., Orlov M.V., Lovich M.A. Synergy between sacubitril and valsartan leads to hemodynamic, antifibrotic, and exercise tolerance benefits in rats with preexisting heart failure. *American journal of physiology // Heart and circulatory physiology*. 2019. Vol. 316. No. 2. P. 289-297. DOI: 10.1152/ajpheart.00579.2018.
- Costanzo M.R. Uric acid is important, but there is something that matters even more: to deliver sacubitril/valsartan to eligible heart failure patients // *European Journal of Heart Failure*. 2018. Vol. 20. No. 3. P. 523-524. DOI: 10.1002/ehf2.1087.
- Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., Ge J., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Martinez F., Packer M., Pfeiffer M.A., Pieske B., Redfield M.M., Rouleau J.L., van Veldhuisen D.J., Zannad F., Zile M.R., Desai A.S., Claggett B., Jhund P.S., Boytsov S.A., Comin-Colet J., Cleland J., Dünge H.D., González-Juanatey J.R., Katona T., Kerr Saraiva J.F., Lelonek M., Merkely B., Senni M., Shah S.J., Zhou J., Rizkala A.R., Gong J., Shi V.C., Lefkowitz M.P. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381. No. 17. P. 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- Chrysant S.G. Benefits and pitfalls of sacubitril/valsartan treatment in patients with hypertension // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2018. Vol. 20. No. 2. P. 351-355. DOI: 10.1111/jch.13169.
- Kennedy C., Smith A., Doran S., Barry M. Sacubitril/valsartan (Entresto) utilisation and prescribing patterns in the context of a reimbursement application system // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. Vol. 87. No. 2. P. 406-413. DOI: 10.1111/bcp.14393.

УДК 616-006.66

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПРИ РАКЕ**Сарытаева М.О.***Киргизско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Рак является ведущей причиной смертности и заболеваемости во всем мире. Половые различия при раке очевидны в показателях смертности и ответах на лечение при нескольких видах рака. Азиатские пациенты имеют уникальную эпидемиологию рака, на которую влияют их генетическое происхождение и социокультурные факторы в регионе. В этом обзоре представлены молекулярные ассоциации, которые потенциально опосредуют гендерные различия, наблюдаемые при раке в азиатских популяциях. Различия в половых признаках очевидны на цитогенетическом, генетическом и эпигенетическом уровнях, опосредующих процессы, которые включают клеточный цикл, онкогенез и метастазирование. Более масштабные клинические исследования и исследования *in vitro*, изучающие механизмы, могут подтвердить связь этих молекулярных маркеров. Углубленные исследования этих маркеров могут выявить их важность в качестве диагностических, прогностических и терапевтических маркеров эффективности. Исследования, направленные на выявление половых различий с участием больших когорт пациентов, могут подтвердить связь между молекулярными маркерами и половыми различиями при раке. Более того, исследования, в которых используются соответствующие клеточные модели и модели на животных, могут прояснить механизмы и пути, связывающие половую принадлежность и рак. Эти исследования могут прояснить тонкости взаимосвязи между полом, расой и раком и могут привести к разработке целенаправленных механизмов снижения риска развития рака и улучшения исходов лечения рака.

Ключевые слова: онкология, рак, Азия, популяция, половые различия, биология, молекулярные маркеры**MOLECULAR BASIS OF SEX DIFFERENCES IN CANCER****Sarytaeva M.O.***Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Cancer is the leading cause of death and morbidity worldwide. Sex differences in cancer are evident in mortality rates and treatment responses for several types of cancer. Asian patients have a unique cancer epidemiology, which is influenced by their genetic origin and socio-cultural factors in the region. This review presents molecular associations that potentially mediate the gender differences observed in cancer in Asian populations. Differences in sexual characteristics are evident at the cytogenetic, genetic and epigenetic levels mediating processes that include the cell cycle, oncogenesis and metastasis. Larger-scale clinical and *in vitro* studies examining the mechanisms may confirm the relationship of these molecular markers. In-depth studies of these markers can reveal their importance as diagnostic, prognostic and therapeutic markers of effectiveness. Studies aimed at identifying sex differences involving large cohorts of patients can confirm the link between molecular markers and sex differences in cancer. Moreover, studies that use appropriate cellular and animal models can clarify the mechanisms and pathways linking gender and cancer. These studies may clarify the intricacies of the relationship between gender, race and cancer and may lead to the development of targeted mechanisms to reduce cancer risk and improve cancer treatment outcomes.

Keywords: oncology, cancer, Asia, population, sex differences, biology, molecular markers

Во всем мире рак является ведущей причиной заболеваемости и смертности [1]. Ожидается, что в ближайшие десятилетия также возрастёт вклад рака в глобальную заболеваемость и смертность, что объясняется старением населения и возрастающей ролью популяции в густонаселённых регионах, многие из которых являются странами с уровнем дохода ниже среднего [2]. Важно отметить, что половые различия при раке могут проявляться на всех уровнях онкологического континуума, от генетической предрасположенности и поведенческих факторов риска до доступа к лечению и ответных мер на лечение.

В целом, онкологические заболевания, происходящие из нерепродуктивных органов, чаще встречаются у мужчин, чем у женщин; уровень смертности среди мужчин также примерно в два раза выше, чем среди женщин [3]. Кроме того, реакция на лечение может

быть различной у разных полов: предыдущие работы предполагают, например, что у женщин наблюдается улучшение общей выживаемости по сравнению с мужчинами после операции по поводу рака лёгких [4].

Этиология этих различий многофакторна. Исследования показали, например, что различия в уровнях распространения курения, ожирения и хронического воспаления способствуют половым различиям в эпидемиологии рака. Например, в Соединённых Штатах Америки на долю курения приходится примерно 30% смертей от рака; но из этих смертей, связанных с курением, около двух третей произошли у мужчин [5]. Ожирение аналогичным образом связано с риском развития рака и в целом более распространено среди мужчин [6]. Наконец, хроническое воспаление, связанное с риском развития рака, чаще встречается у мужчин [7]. Эти факторы тесно переплетены с социальными фактора-

ми риска, такими как бедность, отсутствие доступа к медицинской помощи и неблагоприятный социальный опыт, которые, помимо других факторов, приводят к различному уровню курения, ожирению и хроническому воспалению [8].

Цель исследования – изучить по данным литературы молекулярные основы различий по полу при злокачественных новообразованиях в азиатских странах.

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной цели были использованы литературные данные, касающиеся молекулярно-генетических исследований при онкологических заболеваниях. Были использованы базы данных по системе Pubmed медицинского направления, где ключевыми словами были рак, злокачественные новообразования, онкология, популяция, страны, Азия, молекулярные маркеры, полиморфизм генов, пол, мужчины, женщины, различия. Глубина поиска охватывала 20 лет (с 2003 по 2022 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Важно отметить, что эпидемиология рака в Азии уникальна и зависит от генетического происхождения различных групп населения в регионе и уникальной социокультурной структуры, которая влияет на поведенческие решения, принимаемые отдельными людьми. Например, в Азии наблюдается наибольшая заболеваемость и смертность, связанные с колоректальным раком [9]. Однако глобальный рост заболеваемости более выражен среди мужчин, чем среди женщин в Азии. Аналогичным образом, заболеваемость раком печени является самой высокой в азиатских странах, особенно в Монголии и Китае [10]. Заболеваемость раком лёгких среди некурящих женщин в Азии также растёт, причём в большей степени, чем в других частях мира [11]. Особенно пострадал Китай, учитывая, что рак лёгких стал основной причиной смерти от рака среди женщин в стране [12]. В то время как случаи лейкемии снижаются в Западной Европе, показатели заболеваемости растут в Восточной Азии [13]. Рак желудка является основной причиной смерти от рака среди мужчин в некоторых странах Южной и Центральной Азии, таких как Иран, Афганистан и Туркменистан. Заболеваемость раком губ и полости рта в странах Южной Азии, включая Индию, Шри-Ланку и Пакистан, является одной из самых высоких в мире, особенно среди мужчин. У азиатов также самая высокая заболеваемость и смертность от рака

щитовидной железы [14]. Заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы среди женщин выше, чем среди мужчин. Эти различия объясняются смешанной картиной геномной предрасположенности и воздействия окружающей среды, которые заслуживают дальнейшего изучения.

Молекулярные различия. Различия в распространённости, ответах на лечение и исходах рака между мужчинами и женщинами объясняются многими факторами. Все больше исследований показывают, что неравенство полов объясняется не только различиями, вызванными половыми хромосомами и гормональной регуляцией, но и различиями в генетике, эпигенетике, регуляции генов и экспрессии генов [15]. Однако по-прежнему имеется ограниченный объём данных, которые исследуют эти факторы и лежащие в их основе механизмы, особенно среди азиатского населения.

Генные различия. Изменения в генетической последовательности, вызванные мутацией, являются основной причиной изменчивости организмов. Геномная изменчивость может проявляться различными способами, такими как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), переменное число tandemных повторов (VNTRs), варианты числа копий (CNV) и структурные изменения (т.е. делеции, дупликации и инверсии). Эти генетические вариации объясняют нормальную фенотипическую изменчивость каждого индивидуума, делая каждого генетически отличным и уникальным. Кроме того, соматические мутации – это изменения в последовательности ДНК, обнаруживаемые в клетках репродуктивных клеток многоклеточного организма (например, гамет). Некоторые соматические мутации связаны с мутациями, обнаруженными в геноме рака человека, где большинство злокачественных новообразований вызвано точечными мутациями, увеличением или уменьшением числа копий, транслокацией хромосом и потерей аллельной гетерозиготности [16]. Большинство злокачественных новообразований у человека вызваны соматическими мутациями, которые приводят к активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров опухолей. Как обсуждается в следующих разделах, было проведено несколько исследований о генетических различиях и их связи с половыми различиями в распространённости рака в азиатских популяциях. Однако, несмотря на многочисленные исследования этих различий, многие из них показывают только ассоциации соматических мутаций, что является серьёзным ограничением.

Повреждение ДНК лежит в основе рака. В то время как мутагены регулярно поврежда-

дают ДНК, все идет наперекосяк, как только физиологические меры не в состоянии распознать, восстановить и устранить эти повреждения до того, как произойдет репликация. Существует несколько клеточных контрольных точек для предотвращения репликации при наличии генетических ошибок, чтобы поддерживать целостность генома каждый раз, когда клетки реплицируются. В дополнение к этим клеточным контрольным точкам, пути репарации ДНК действуют в зависимости от типа повреждения ДНК. К ним относятся репарация с удалением оснований (BER), репарация с удалением нуклеотидов (NER), репарация несоответствий и пути репарации двухцепочечных разрывов. Поскольку повреждения ДНК накапливаются в клетках, другим способом предотвращения нестабильности генома является клеточное старение, постоянное состояние остановки клеточного цикла. И в качестве последней линии защиты, если ДНК не может быть восстановлена, защитные механизмы сигнализируют клетке прекратить деление и подвергнуться апоптозу. Когда все эти системы выходят из строя, это может привести к нерегулируемому росту клеток и раку [17].

Гены-супрессоры опухолей, которые играют фундаментальную роль в онкогенезе, представляют собой средство, с помощью которого могут быть опосредованы половые различия при раке. TP63 является частью семейства генов-супрессоров опухолей TP53 со значительной идентичностью последовательностей в их ДНК-связывающих, активирующих и тетрамеризирующих доменах. Предполагается, что они работают путем индуцирования p63-чувствительных генов, которые являются частью семейства p53 и, как говорят, играют значительную роль в развитии эпителия, ингибируя пролиферацию клеток и способствуя апоптозу [18]. Другие исследования показали, что TP63 действительно вызывает развитие рака при раке лёгких при перестройке гена, особенно когда TP63 амплифицируется, а p63 экспрессируется при плоскоклеточном раке высокой степени злокачественности. Аналогично, было обнаружено, что p63 играет раннюю роль в онкогенезе лёгких, поскольку было обнаружено, что он усиливается при раке лёгких [19]. В исследовании «случай-контроль», проведенном Tang и коллегами (2016) с генотипированием SNP интрона 9 TP63 rs6790167 (g243059A>G) в некурящей китайской популяции Хань, они обнаружили, что частота генотипа CC rs1535045 была значительно выше у некурящих пациенток с раком лёгких, в то вре-

мя как генотип GG rs6790167 был значительно выше у некурящих пациентов мужского пола с раком лёгких [20]. Рак лёгких занимает второе место по распространённости среди мужчин и женщин, но заболеваемость среди мужчин выше, причём соотношение мужчин и женщин составляет 1,5–2,0. Интересно, что было замечено, что смертность от рака лёгких снижается среди мужчин, в то время как среди женщин она продолжает расти [21]. Это может указывать на то, что наличие разной частоты генотипов может по-разному влиять на роль TP63 у мужчин и женщин.

На протяжении многих лет были выявлены неусекающиеся полиморфизмы в генах репарации ДНК, которые, как предполагается, играют определенную роль в канцерогенезе. Считалось, что эти полиморфизмы изменяют функциональные свойства ферментов репарации ДНК. В эти пути вовлечено несколько факторов, включая апуриново-апиримидиновую эндонуклеазу 1 (апиримидиновая эндонуклеаза 1 [APE1]), входящую в семейство генов BER. В исследовании «случай-контроль», проведенном Lai и коллегами (2016) в тайваньской популяции, они наблюдали специфичный для пола повышенный риск развития колоректального рака у женщин, содержащих аллель APE1 148Glu. Продукт гена APE1 непосредственно взаимодействует с поврежденной ошибкам ДНК-полимеразой и отвечает за расщепление как совпадающего, так и несовпадающего 3'-конца дуплексной ДНК благодаря своей 3'-5' экзонуклеазной активности для корректуры и исправления ошибок во время синтеза ДНК [22]. Таким образом, этот полиморфизм может повышать восприимчивость среди женщин. Насколько нам известно, не существует исследований, специфичных для азиатских популяций, объясняющих половые различия в механизмах репарации ДНК. Однако соматические мутации и экспрессия мРНК у азиатских и неазиатских пациентов с аденокарциномой легкого были оценены на предмет их различий по признаку пола, и результаты показали, что у азиатской популяции была мутация, связанная с мужчинами. Несмотря на это, по сравнению с неазиатами, азиатские коллеги редко демонстрировали какие-либо существенные генетические различия в механизмах репарации ДНК, зависящие от пола. Гены, специфичные для путей, связанных с иммунитетом, были обнаружены более заметными у женщин, в то время как у мужчин было большее участие в путях репарации ДНК [23]. Примеры этого были обнаружены в исследовании, проведенном на гепатоцеллюлярной карциноме, где

у женщин была обнаружена повышенная экспрессия рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), которая в основном фокусируется на активации лигандсвязывающей активности, в то время как у мужчин была повышена экспрессия P13K, P13K/АКТ, FGFR, EGFR, и сигнальный путь IL-2, которые играют роль в пути репарации ДНК и при воздействии вызывают гиперактивацию реакции повреждения ДНК [24]. В отличие от этого, другие исследования показали, что различия в механизмах репарации ДНК (в частности, в отношении разрывов нитей ДНК) между полами не очевидны в исследованиях, проведённых на мононуклеарных клетках периферической крови человека, и в метаанализе повреждений ДНК, подчёркивающим отсутствие доказательств, указывающих на то, что эффективность репарации ДНК различается у разных полов [25]. Другие исследования, проведённые за пределами Азии, фокусировались на данных о репарации ДНК, предоставили доказательства того, что у женщин снижена способность восстанавливать повреждения ДНК, вызванные табаком, с помощью NER, следовательно, увеличивается риск развития рака лёгких и немеланомного рака кожи [26].

Другое исследование, касающееся генов репарации ДНК, было проведено Hellesøy M. и его коллегами (2012) среди пациентов из Китая с диагнозом острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). На этот раз они исследовали шесть SNP в рамках пути NER, которые, как сообщалось, связаны с развитием рака. Их результаты показали, что генотип CC гена пигментной ксеродермы группы C (XPC) rs2228001 был значительно выше у пациентов мужского пола, чем у пациентов женского пола ($p = 0,03$), и те, у кого был хотя бы один вариантный аллель XPC rs2228001, с большей вероятностью лучше реагировали на цитозинарабинозид (Ага-с) -основанный на химиотерапии, чем у те, у кого не было варианта. Ага-С является одним из краеугольных камней химиотерапии ОМЛ, которая действует путем введения повреждений ДНК. Таким образом, ожидается, что вариабельность путей репарации может повлиять на эффективность химиотерапии при ОМЛ. Интересно, что известны гендерные различия в частоте и прогнозе ОМЛ с более высокой частотой и значительно худшими исходами у мужчин по сравнению с женщинами [27].

Некоторые пути позволяют клеткам реагировать на различные стрессы, вызванные воздействием токсинов. Это включает в себя ген NRF2, который обладает антиоксидантной реакцией против повреждения, опосредованного активными формами кислорода

(АФК), что влияет на выживаемость клеток и способствует индукции онкогенеза [28].

Известно, что выработка АФК и управление ими различаются между мужскими и женскими клетками главным образом вследствие функции митохондрий в мужских и женских клетках [29]. Митохондрии в основном наследуются по материнской линии, что объясняет их сильную половую предрасположенность, в то время как отцовские митохондрии регулируют митохондрии, унаследованные потомством от матери. Regitz-Zagrosek V. и его коллеги предположили, что половые гормоны играют роль в передаче сигналов в динамике митохондрий, а также в клеточной окислительно-восстановительной биологии [30]. Это было подтверждено результатами исследования сердечной недостаточности, в котором женские сердца более эффективно сохраняли энергию во время энергетического метаболизма по сравнению с мужскими; это было связано с наличием генов с пониженной регуляцией, которые способствуют энергетическому метаболизму у мужчин по сравнению с теми, которые присутствуют у женщин. Например, было обнаружено, что эстроген и связанные с ним рецепторы играют роль в окислении жирных кислот, активности дыхательной цепи и динамике митохондрий, где эстроген играет роль в делении и слиянии митохондрий, что свидетельствует о том, что во время митохондриального дыхания у женщин уровень активных форм кислорода ниже, чем у мужчин [31].

Заключение

Этот обзор показал молекулярные характеристики, которые потенциально опосредуют различия между полами, обнаруженные среди пациентов с онкологическими заболеваниями в Азии. Различия в половых признаках очевидны при генетическом секвенировании биологических процессов, включая выживание клеток, иммунную функцию, онкогенез и метастазирование. Также присутствуют эпигенетические различия в метилировании ДНК и хромосом, микроРНК и lncRNA. Кроме того, элементы Y-хромосомы SRY и RBMY могут влиять на мужскую предрасположенность к некоторым видам рака. Исследования, направленные на выявление половых различий с участием больших когорт пациентов, могут подтвердить связь между молекулярными маркерами и половыми различиями при раке. Более того, исследования, в которых используются соответствующие клеточные модели и модели на животных, могут прояснить механизмы и пути, связывающие половую принадлежность и рак. Эти иссле-

дования могут прояснить тонкости взаимосвязи между полом, расой и раком и могут привести к разработке целенаправленных механизмов снижения риска развития рака и улучшению исходов лечения рака.

Список литературы

1. Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F., Aboyans V., Adetokunboh O., Afshin A., Agrawal A., et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 1151-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer Journal Clinicians*. 2021. Vol. 71. P. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Haupt S., Caramia F., Klein S.L., Rubin J.B., Haupt Y. Sex disparities matter in cancer development and therapy // *Nature Reviews Cancer*. 2021. Vol. 21. P. 393–407. DOI: 10.1038/s41568-021-00348-y.
4. Wisnivesky J.P., Halm E.A. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? // *Journal Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. P. 1705-1712. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1455.
5. Lortet-Tieulent J., Goding Sauer A., Siegel R.L., Miller K.D., Islami F., Fedewa S.A., Jacobs E.J., Jemal A. State-level cancer mortality attributable to cigarette smoking in the United States // *Journal American Medical Association International Medicine*. 2016. Vol. 176. P. 1792-1798. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6530.
6. Barberio A.M., Alareeki A., Viner B., Pader J., Vena J.E., Arora P., Friedenreich C.M., Brenner D.R. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10. P. 383. DOI: 10.1038/s41467-018-08159-w.
7. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., Ferrucci L., Gilroy D.W., Fasano A., Miller G.W., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span // *Natural Medicine*. 2019. Vol. 25. P. 1822-1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
8. Dean L.T., Gehlert S., Neuhauser M.L., Oh A., Zanetti K., Goodman M., Thompson B., Visvanathan K., Schmitz K.H. Social factors matter in cancer risk and survivorship // *Cancer Causes Control*. 2018. Vol. 29. P. 611-618. DOI: 10.1007/s10552-018-1043-y.
9. Onyiah E.F., Hsu W.-F., Chang L.-C., Lee Y.-C., Wu M.-S., Chiu H.-M. The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management // *Current Gastroenterology Report*. 2019. Vol. 21. P. 36. DOI: 10.1007/s11894-019-0703-8.
10. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2021. Vol. 73. P. 4–13. DOI: 10.1002/hep.31288.
11. Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global epidemiology of lung cancer // *Annals Global Health*. 2019. Vol. 85. P. 8. DOI: 10.5334/aogh.2419.
12. Thai A.A., Solomon B.J., Sequist L.V., Gainor J.F., Heist R.S. Lung cancer // *Lancet*. 2021. Vol. 398. P. 35-554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
13. Dong Y., Shi O., Zeng Q., Lu X., Wang W., Li Y., Wang Q. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017 // *Experimental Hematology Oncology*. 2020. Vol. 9. P. 14. DOI: 10.1186/s40164-020-00170-6.
14. Khazaei Z., Goodarzi E., Moslem A., Feizhadad H., Jarrahi A., Adineh H., Sohrabivafa M. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: an ecology study in 2018 // *Advances in Human Biology*. 2019. Vol. 9. P. 162-167.
15. Lopes-Ramos C.M., Quackenbush J., DeMeo D.L. Genome-Wide sex and gender differences in cancer // *Frontiers Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 597788.
16. Freeman J.L., Perry G.H., Feuk L., Redon R., McCarroll S.A., Altshuler D.M., Aburatani H., Jones K.W., Tyler-Smith C., Hurles M.E., et al. Copy number variation: new insights in genome diversity // *Genome Research*. 2006. Vol. 16. P. 949-961. DOI: 10.1101/gr.3677206.
17. Yang J., Liu M., Hong D., Zeng M., Zhang X. The paradoxical role of cellular senescence in cancer // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 9. P. 759761.
18. Helton E.S., Zhang J., Chen X. The proline-rich domain in p63 is necessary for the transcriptional and apoptosis-inducing activities of TAp63 // *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 2843-2850. DOI: 10.1038/sj.onc.1210948.
19. Aubry M.-C., Roden A., Murphy S.J., Vasmatazis G., Johnson S.H., Harris F.R., Halling G., Knudson R.A., Ketterling R.P., Feldman A.L. Chromosomal rearrangements and copy number abnormalities of TP63 correlate with p63 protein expression in lung adenocarcinoma // *Modern Pathology*. 2015. Vol. 28. P. 359-366. DOI: 10.1038/modpathol.2014.118.
20. Tang W., Xue L., Yan Q., Cai S., Bai Y., Lin L., Lin B., Huang M., Yi G., Li H. Association of single nucleotide polymorphisms in the apoptosis-related genes TP63 and CD40 with risk for lung cancer in a Chinese han population // *Tohoku Journal Experimental Medicine*. 2016. Vol. 238. P. 279-286. DOI: 10.1620/tjem.238.279.
21. Zhu Y., Shao X., Wang X., Liu L., Liang H. Sex disparities in cancer // *Cancer Letter*. 2019. Vol. 466. P. 35-38. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.017.
22. Liu T.-C., Lin C.-T., Chang K.-C., Guo K.-W., Wang S., Chu J.-W., Hsiao Y.-Y. APE1 distinguishes DNA substrates in exonucleolytic cleavage by induced space-filling // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. P. 601. DOI: 10.1038/s41467-020-20853-2.
23. Schafer J.M., Xiao T., Kwon H., Collier K., Chang Y., Abdel-Hafiz H., Bolyard C., Chung D., Yang Y., Sundi D., et al. Sex-biased adaptive immune regulation in cancer development and therapy // *Science*. 2022. Vol. 25. P. 104717. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104717.
24. Cardano M., Buscemi G., Zannini L. Sex disparities in DNA damage response pathways: novel determinants in cancer formation and therapy // *Science*. 2022. Vol. 25. P. 103875. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103875.
25. Soares J.P., Cortinhas A., Bento T., Leitão J.C., Collins A.R., Gaivão I., Mota M.P. Aging and DNA damage in humans: a meta-analysis study // *Aging*. 2014. Vol. 6. P. 432-439.
26. Spitz M.R., Wei Q., Dong Q., Amos C.I., Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and Repair12 // *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 2003. Vol. 12. P. 689-698.
27. Hellesøy M., Engen C., Grob T., Löwenberg B., Valk P.J.M., Gjertsen B.T. Sex disparity in acute myeloid leukaemia with FLT3 internal tandem duplication mutations: implications for prognosis // *Molecular Oncology*. 2021. Vol. 15. P. 2285-2299. DOI: 10.1002/1878-0261.13035.
28. Wu S., Lu H., Bai Y. Nrf2 in cancers: a double-edged sword // *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 2252-2267. DOI: 10.1002/cam4.2101.
29. Ventura-Clapier R., Moulin M., Piquereau J., Lemaire C., Mericskay M., Veksler V., Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies // *Clinical Science*. 2017. Vol. 131. P. 803-822. DOI: 10.1042/CS20160485.
30. Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Seeland U., Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure // *Circulation Journal*. 2010. Vol. 74. P. 1265-1273. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0196.
31. Khalifa A.R.M., Abdel-Rahman E.A., Mahmoud A.M., Ali M.H., Noureldin M., Saber S.H., Mohsen M., Ali S.S. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain // *Physics Report*. 2017. Vol. 5. DOI: 10.14814/phy2.13125.

УДК 617.3:616.71-089.844

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Серова О.Д., Тимуркаев Д.М., Антониади Ю.В.

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург,
e-mail: d.timurkaev27@yandex.ru

Костные нарушения, возникающие из-за травм, опухолевых процессов или воспалительных заболеваний, в настоящее время вызывают значительные трудности в практике ортопедии и травматологии, часто требуя хирургического решения. Целью данного обзора являлось сравнение структуры, свойств и эффективности разных костных материалов при реконструкции дефектных зон кости. За основу взяты данные из 48 отобранных публикаций, доступных в базах eLibrary, Cyberleninka, PubMed, и Scopus за период с 2006 по 2023 г. Представлены сравнительные характеристики имплантатов по отношению к костной ткани. Рассмотрены работы, где применялся аутотрансплантат, обладающий высокими остеогенными свойствами, однако требующий предоперационных вмешательств у донора для забора материала. Отмечены преимущества ксено- и аллотрансплантатов в виде их высокой плотности, остеоиндуктивности, короткого срока восстановления после операции, однако присутствует высокий риск передачи заболеваний или отторжения пересаженного материала. При исследовании был выявлен потенциал различных видов керамики, синтетических материалов с содержанием биологически активных веществ и пористого титана. Помимо этого, выявлено, что хондротрансплантаты и клеточные сфероиды из надкостницы являются перспективными методами для разработки новых технологий в области клеточной медицины. Исходя из результатов обзора, было установлено, что идеальный костный имплантационный материал должен удовлетворять следующим требованиям: быть биосовместимым, обладать высокой остеоиндуктивностью и иммунологической инертностью, а также иметь способность к замещению новой костной тканью и быстрой реканализации.

Ключевые слова: дефекты костной ткани, трансплантат, ремоделирование, пористый титан, клеточные технологии, аутотрансплантат

COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF MATERIALS USED FOR BONE TISSUE DEFECTS REPLACEMENT

Serova O.D., Timurkaev D.M., Antoniadis Y.V.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: d.timurkaev27@yandex.ru

Bone disorders due to trauma, tumor processes, or inflammatory diseases currently cause significant difficulties in the practice of orthopedics and traumatology, often requiring surgical solutions. The purpose of this review was to compare the structure, properties, and effectiveness of different bone materials in reconstructing defective areas of bone. Data from 48 selected publications available in eLibrary, Cyberleninka, PubMed, and Scopus databases for the period 2006-2023 were used as a basis. Comparative characteristics of implants in relation to bone tissue are presented. The works where autograft, which has high osteogenic properties but requires preoperative interventions at the donor for material collection, was used are reviewed. The advantages of xenografts and allografts are noted in the form of their high density, osteoinductivity, short recovery time after surgery, but there is a high risk of disease transmission or rejection of the transplanted material. The potential of different types of ceramics, synthetic materials containing biologically active substances and porous titanium has been identified. In addition, chondroplants and cellular spheroids from periosteum were found to be promising methods for the development of new technologies in the field of cellular medicine. Based on the results of the review, it was determined that the ideal bone implant material should meet the following requirements: be biocompatible, have high osteoinductivity and immunological inertness, as well as have the ability to be replaced by new bone tissue and rapid recanalization.

Keywords: bone tissue defects, graft, remodeling, porous titanium, cell technologies, autograft

Под дефектом кости следует понимать утрату костного вещества, возникшую как вследствие прямого воздействия травмирующего агента (первичные дефекты), так и в результате оперативного вмешательства или патологического процесса (вторичные дефекты).

Дефекты кости могут нарушать нормальную биомеханику и структурную стабильность кости как органа. Во многих случаях коррекция костных дефектов требует обширного хирургического вмешательства

с использованием методов костной пластики и других процедур [1; 2].

Типичным видом нарушения функции тканей являются переломы костей и крупные костные дефекты вследствие различных травм или естественного старения. Хирургическое лечение часто требует имплантации временного или постоянного протеза, что до сих пор является проблемой для хирургов-ортопедов, особенно при больших дефектах кости [3].

Ремоделирование костной ткани представляет собой комплексный процесс, ко-

торый регулируется множеством факторов. Воздействие данных факторов направлено на достижение гомеостаза между механизмами остеокластической резорбции и остеобластического формирования, что в свою очередь поддерживает структурную и функциональную целостность кости [4].

В настоящее время широкое применение в хирургии и ортопедии получили различные ауто- и аллотрансплантаты, синтетические биоматериалы и клеточные технологии по восстановлению костной ткани.

Цель исследования: изучить основные характеристики костных материалов для замещения дефектов и их эффективность в современной медицине.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ отечественных и зарубежных статей, патентов с помощью электронных баз данных PubMed, eLibrary, Cyberleninka за 2006-2023 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

АУТОТРАНСПЛАНТАТ

Известно, что аутокость является общепризнанным идеальным материалом для замещения дефектов костной ткани [5-7]. Однако широкое использование современных аутооттрансплантатов снизило использование в практике данного материала. Обычным показанием для использования аутокости являются патологические переломы [3].

В отличие от искусственных имплантатов, костные аутооттрансплантаты содержат живые остеогенные клетки, что стимулирует рост собственной костной ткани в месте пересадки. Однако их применение имеет ряд недостатков. Во-первых, аутооттрансплантат можно взять только непосредственно перед операцией, что удлиняет время оперативного вмешательства. Во-вторых, объем аутокости ограничен, а при заборе донор подвергается дополнительному травмированию [4; 8; 9].

Нет сомнений в том, что преимуществами аутогенной трансплантации кости являются техническая простота, максимальное сохранение и последующее восстановление метаэпифиза, что важно как при первичном, так и при повторном эндопротезировании коленного сустава [10]. Достижения в области микрохирургии позволили имплантировать костные аутооттрансплантаты на сосудистой ножке таких костей, как малоберцовая, лучевая, подвздошная, а также ребра, в ассоциации с мягкоткаными образованиями [11].

В своем составе такие трансплантаты содержат жизнеспособные остеобласты и

аутогенный костный мозг, которые создают опору для фиксаторов и в последующем образуют структуру, способную выдерживать высокие механические нагрузки и замещаться костной тканью [12].

Часто аутооттрансплантаты используются при эндопротезировании коленного сустава, который обладает сложной биомеханикой, что делает его уязвимым для развития дегенеративных заболеваний. В результате часто возникает необходимость в тотальном эндопротезировании коленного сустава. Одной из проблем при этом является замещение костных дефектов в области имплантации эндопротеза. По статистике, доля таких дефектов составляет 25-31% [13].

КСЕНОТРАНСПЛАНТАТ

Ксенотрансплантаты – это ткани животных, прошедшие специальную обработку, включающую удаление минералов, белков и лиофильную сушку, благодаря чему они становятся совместимыми с человеческими тканями и могут использоваться как альтернатива аутогенным костным трансплантатам. Процесс удаления белков преобразует ксеногенные материалы в природный гидроксипатит, который имеет трехмерную пористую структуру, схожую по строению и свойствам с костной тканью человека [7; 14].

Ксенотрансплантат эффективен для замещения костной ткани благодаря их остеокондуктивной способности, высокой плотности, обеспечивающей стабильность трансплантата, а также поставке необходимых для формирования кости минералов, поскольку ксенотрансплантат не резорбируется полностью [15].

Сравнительная оценка результатов применения ауто- и ксенотрансплантатов на реконструктивно-восстановительном этапе, у больных с костными новообразованиями и опухолеподобными процессами, продемонстрировала явные преимущества ксеногенных трансплантатов, выражающиеся в меньшем влиянии на состав крови, сокращении объема хирургического вмешательства и более раннем восстановлении утраченных функций [16].

Основным недостатком ксенотрансплантатов является высокий риск перекрестной контаминации, что может привести к иммунному ответу со стороны реципиента [16]. К таким осложнениям можно отнести сверхострое отторжение, опосредованное действием ксенореактивных натуральных антител [17]. Другой немаловажной реакцией является острое гуморальное отторжение, характеризующееся формированием IgM и IgG к эпитопу gal [18]. Эти

реакции характеризуются отеками, тромбозами сосудов и кровоизлияниями.

АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ

Аллотрансплантаты, вбирающие в себя все необходимые остеоиндуктивные свойства, стали наиболее перспективной заменой аутоотрансплантатов при замещении дефектов кости [19].

Использование костных аллоимплантатов становится все более распространенным в силу их доступности. Эти имплантаты могут представлять собой небольшие фрагменты или целые подпорки, которые получают от живых или умерших доноров.

Во время первичных операций по эндопротезированию тазобедренного сустава у живых доноров можно забирать фрагменты собственной головки бедра. Этот костный материал сохраняется и при необходимости ревизионного вмешательства может быть реимплантирован тому же пациенту. Такой подход позволяет минимизировать отторжение за счет использования собственных тканей организма, изъятых на более ранних этапах лечения [13].

От умерших доноров для изготовления аллоимпланта зачастую забирают целые сегменты кости или костно-хрящевые комплексы [11].

Комбинация аллотрансплантата с другими составляющими демонстрирует аналогичную эффективность в сравнении с применением аутокости, включая и долгосрочные результаты. Использование структурного аллотрансплантата является предпочтительным при восстановлении конечностей после удаления обширных участков пораженной ткани в случае злокачественных и инвазивных опухолей кости. Однако при использовании дополнительных методов лечения, таких как химиотерапия и лучевая терапия, риск осложнений, включая несращивание и инфекцию, увеличивается [20-22].

КЕРАМИКА

С точки зрения биохимической совместимости с организмом, для протезирования оптимальны материалы класса «керамик» [23]. Идеальный материал должен быть нетоксичным и не вызывающим отмирание окружающих тканей, но при этом способным к контролируемому растворению с формированием новой костной ткани. Многообещающей для этих целей является кальций-фосфатная керамика [24-26].

Керамические материалы предпочтительнее благодаря высокой термо- и коррозионной стойкости, износоустойчивости и вязкости разрушения [27]. Клиническое

применение разных типов биокерамики определяется ее пористостью [28; 29]. Макропористость способствует прорастанию кости за счет миграции клеток и сосудов внутрь материала [30]. Практика показала, что биокерамические материалы не вызывают воспалительной реакции и отторжения, что свидетельствует об их совместимости с организмом. Биорезорбция материала и остеоинтеграция указывают на перспективность его использования для замещения костных дефектов [31].

СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОМАТЕРИАЛЫ

Использование синтетических материалов в травматологии перспективно, так как они дают возможность замещать обширные дефекты костей без повышения травматичности операции. По сравнению с аллотрансплантатами, синтетические материалы также обладают большей биологической безопасностью [32].

Переработка биоматериалов в пористые каркасы для инженерии костной ткани является критическим и ключевым шагом в определении и контроле их физико-химических, механических и биологических свойств. Биоматериалы, такие как полимеры, обычно перерабатываются в пористые каркасы с использованием традиционных методов обработки [33].

Исследователи уделяют особое внимание использованию искусственных материалов, аналогичных минеральным компонентам костной ткани, для пластики костных дефектов. Среди биоактивных керамических материалов особенно выделяют трикальцийфосфат и гидроксиапатит, которые обладают высокой аффинностью к костной ткани и способностью к естественному разложению. Одним из недостатков синтетических костных материалов являются их невысокие остеоиндуктивные свойства [34]. Полным кристаллохимическим аналогом минерального вещества кости является гидроксиапатит, вследствие этого он является абсолютно биосовместимым, а также способен стимулировать пролиферацию клеток кости [35].

Преимуществом синтетических материалов является возможность избежать забора аутоотрансплантата и связанных с ним осложнений, но трудность в изготовлении данных имплантов, их хрупкость, а также невозможность имплантации объема более 3% от всей костной массы скелета, ввиду возможности развития дистрофических процессов в окружающих тканях, делают ограниченным использование синтетических трансплантатов в качестве материала пластики костного дефекта [24; 36].

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Хондротрансплантат

На современном этапе развития медицины актуальным направлением является клеточная трансплантология, позволяющая восполнять дефекты тканей с помощью клеточных имплантатов. В частности, в Новосибирском НИИТО была разработана технология создания трехмерных хондротрансплантатов на основе хондроцитов, выделенных из хрящевой ткани позвоночника поросят. Данные клетки культивировали в специально подобранной питательной среде, в результате чего они сформировали биоинженерную структуру, включающую хрящевые клетки и окружающий внеклеточный матрикс [37; 38].

Эффективность полученного хондротрансплантата была подтверждена в эксперименте по замещению дефекта позвонка у экспериментальных животных. Через полгода после операции на месте дефекта сформировалась полноценная костная ткань с характерным клеточным составом.

Таким образом, трехмерный хондротрансплантат обладает высоким регенеративным потенциалом за счет способности эмбрионального хряща к пролиферации и синтезу тканей, что позволяет эффективно восстанавливать костные дефекты [35].

Клеточные сфероиды

Сфероиды, согласно изобретению, проведённому в МЦ МИИР, относятся к клеточным агрегатам шарообразной формы, сформированным из живых клеток путем трехмерного культивирования. Клеточные сфероиды, выращенные из клеток надкостницы, присоединяются к поверхности коллагеновой мембраны. В ходе этого процесса происходит их частичное распределение и адгезия на ней, при этом они начинают синтезировать коллаген, чьи волокна формируют структуру, которая связывает сфероиды с самой мембраной, создавая волокнистый остов [39]. Их важным свойством является способность к взаимной адгезии и последующему тканевому слиянию, а также к адгезии к элементам внеклеточного матрикса. Помимо этого, сфероиды продуцируют обширный набор секретируемых белков, которые способствуют ангиогенезу, снижают воспаление, активируют и привлекают собственные – эндогенные клетки реципиента для участия в костной регенерации. Изобретение обеспечивает возможность восстановления костной ткани в области костного дефекта за счет выращивания костного регенерата в области дефекта *de novo* на перфорированной резорбиру-

емой мембране с осажденными на ее поверхность, адгезированными клеточными сфероидными из аутологичной надкостницы [40; 41].

ИМПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ ПОРИСТОГО ТИТАНА

Титан – популярный материал для протезирования. В некоторых случаях для изготовления протезов нужен пористый титан. В 2020 году в МАИ была разработана технология изготовления такого материала, состоящего из сваренных между собой тончайших волокон. Данные волокна имеют толщину всего 20–30 мкм и длину 200–300 мм.

Разработан метод формирования пористой структуры титана путем насыщения расплавленного металла водородом в вакууме. Благодаря особенностям получаемого материала прорастание костной ткани вглубь имплантата происходит быстрее по сравнению с традиционными аналогами. На границе раздела между имплантатом и костью формируется единая интегрированная структура, обеспечивающая надежную фиксацию всей конструкции. Кроме того, из нового материала можно создать пористую поверхность для элементов эндопротезов тазобедренного или коленного суставов [42].

Титан является важным материалом для реконструкции костных дефектов благодаря своим благоприятным биологическим свойствам, способности обеспечивать рост костной ткани, механической прочности, а также возможности полного сращения с костью. Анализ физических свойств этого материала в условиях взаимодействия с клетками и тканями человеческого организма открыл широкую область исследований в здравоохранении. Было установлено, что чистый титан обладает удивительной прочностью при относительно малом весе, устойчивостью к распаду, а также демонстрирует хорошую биосовместимость [43–45]. Однако инертность титана способствует образованию фиброзной ткани, а низкая устойчивость к коррозии приводит к его окислению, что может замедлить заживление кости и стимулировать высвобождение воспалительных цитокинов, вызывая хронический воспалительный процесс и нестабильность имплантата [5; 46]. Спустя 1 месяц после операции имплантат покрывается зрелой соединительнотканной капсулой, которая по истечении трех месяцев значительно уплотнялась [47].

Пористая структура металлического биоматериала позволяет вращать кости в поры имплантата [44]. Высокопористый титан

представляет собой перспективный остеозамещающий материал при переломах, которые сопровождаются потерей костной ткани, и может рассматриваться как носитель клеток при трансплантации [48]. В то же время титан способен к полной остеоинтеграции за счёт сходных характеристик с нативной костью [43].

Выводы

Материал, используемый для имплантации, должен способствовать формированию соответствующей структуры кости: остеонной при внедрении в костное ложе и трабекулярной у губчатой кости. Это предполагает наличие определенных свойств у материала: биосовместимость, остеокондуктивность, резорбируемость, остеоиндуктивность, замещаемость органотипической костной тканью.

Для восстановления костного дефицита применяются ауто- и аллотрансплантаты. Их биосовместимость позволяет повторно прикреплять коллатеральные связки, а универсальность этого метода позволяет лечить разнообразные формы костной недостаточности. Это дает хирургам возможность создать трансплантат, соответствующий конкретному дефекту, и избежать излишнего удаления костной ткани у пациента.

Синтетические материалы оцениваются прежде всего по остеокондуктивности. Монолитные образцы характеризуются стабильностью химического состава и формы, способствуя образованию соединительной ткани вокруг себя – инкапсуляции.

Список литературы

1. Guerao E., Caso E. Challenges of bone tissue engineering in orthopaedic patients // *World journal of orthopedics*. 2017. Vol. 8. No. 2. P. 87-98. DOI: 10.5312/wjo.v8.i2.87.
2. Лекишвили М.В., Матвейчук И.В., Розанов В.В., Литвинов Ю.Ю. Научно-методические основы оптимизации технологий изготовления костных имплантов // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: материалы VII Всероссийского симпозиума с международным участием (Астрахань, 2017 г.). Астрахань: Издательство Астраханского государственного медицинского университета. 2017. Т. 1, С. 5-8.
3. Li Y., Wang J., Wei J., de Groot F. Biomimetic composite matrices for bone tissue engineering – in vitro/in vivo studies // *Acta Biomaterialia*. 2021. Vol. 123. P. 273-285.
4. Васильева Е.А., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Павловская Е.В., Зубович А.И., Прохорова И.В. Ремоделирование костной ткани у детей с печеночными формами гликогенной болезни // *Русский медицинский журнал*. 2019. № 7. С. 34-38.
5. Furrer S., Scherer Hofmeier K., Grize L., Bircher A.J. Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications – a retrospective clinical study // *Contact Dermatitis*. 2018. Vol. 79 No. 2. P. 91-98. DOI: 10.1111/cod.13032.
6. Kühn K.D., Berberich C. Bösebeck H. Knochensatzwerkstoffe als lokale Wirkstoffträger // *Der Orthopäde*. 2018. Bandnummer 47. Seite 10-23. DOI: 10.1007/s00132-017-3505-4.

7. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions // *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2014. Vol. 9. No. 1. P. 18. DOI: 10.1186/1749-799X-9-18.
8. Анастасиева Е.А., Садовой М.А., Воропаева А.А., Кирилова И.А. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. 2017. № 23(3). С. 148-155.
9. Лекишвили М.В., Склянчук Е.Д., Акатов В.С., Очуренко А.А., Гурьев В.В., Рагинов И.С., Бугров С.Н., Рябов А.Ю., Фадеева И.С., Юрасова Ю.Б., Чеканов А.С. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии // *Гений ортопедии*. 2015. № 4. С. 61-67.
10. Гуражев М.Б., Баитов В.С., Гаврилов А.Н., Павлов В.В., Корыткин А.А. Методы замещения костного дефицита большеберцовой кости при первичном эндопротезировании коленного сустава: систематический обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. 2021. № 3. С. 173-188.
11. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // *Хирургия позвоночника*. 2012. № 3. С. 72-83.
12. Гилев М.В., Волокитина Е.А., Антониади Ю.В., Гвоздевич В.Д., Зверев Ф.Н., Черницын Д.Н. Костная аутопластика участком гребня крыла подвздошной кости в хирургии внутрисуставных переломов костей конечностей. Анализ встретившихся осложнений // *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2017. № 14 (1). С. 5-11.
13. Кирилова И.А. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления кости // *Хирургия позвоночника*. 2011. № 1. С. 68-74.
14. Штайгманн М. Натуральный ксенотрансплантат из бычьей кости. Научные данные и клинические исследования // *Дентальная имплантология и хирургия*. 2013. № 3 (12). С. 46-53.
15. Elbakhiri A. Mounir R., Mounir M. Evaluation of marginal bone loss after Immediate implant placement in maxillary esthetic zone with coral bone versus xenograft // *Egyptian Dental Journal*. 2021. Vol. 67. P. 181-190. DOI: 10.21608/edj.2020.47327.1307.
16. Базаров Н.И., Нарзулов В.А., Курбанов Д.М., Усмонов Х.С., Рахимов Н.М., Кахаров А.З. Обоснование к применению ксенотрансплантации в лечении больных с новообразованиями и опухолеподобными процессами костей // *Вестник Авиценны*. 2010. № 3. С. 43-49.
17. Chen G., Sun H., Yang H., Kubelik D., Garcia B., Luo Y., Xiang Y., Qian A., Copeman L., Liu W., Cardella C.J., Wang W., Xiong Y., Wall W., White D.J., Zhong R. The role of anti-non-Gal antibodies in the development of acute humoral xenograft rejection of hDAF transgenic porcine kidneys in baboons receiving anti-Gal antibody neutralization therapy // *Transplantation*. 2006. Vol. 81. No. 2. P. 273-283. DOI: 10.1097/01.tp.0000188138.53502.de.
18. Cooper D.K.C., Wijkstrom M., Hariharan S., Chan J.L., Singh A., Horvath K., Mohiuddin M., Cimeno A., Barth R.N., LaMattina J.C., Pierson R.N. 3rd. Selection of Patients for Initial Clinical Trials of Solid Organ Xenotransplantation // *Transplantation*. 2017. Vol. 101. No. 7. P. 1551-1558. DOI: 10.1097/TP.0000000000001582.
19. Subramanian S., Jain K.D., Sreekumar R., Fox U., Hemmady M., Hodgkinson J. Early results of whole femoral head allograft with articular cartilage for acetabular impaction grafting in revision hip replacements // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2010 Vol. 92. No. 1. P. 27-30. DOI: 10.1308/003588410X12518836439966.
20. Gharedaghi M., Peivandi M.T., Mazloomi M., Shoorin H.R., Hasani M., Seyf P., Khazae F. Evaluation of Clinical Results and Complications of Structural Allograft Reconstruction after Bone Tumor Surgery // *The archives of bone and joint surgery*. 2016. Vol. 4. No. 3. P. 236-242.

21. Александрова С.А., Нашекина Ю.А., Цупкина Н.В. Методологические подходы создания тканеинженерных конструкций для восстановления дефектов костной и хрящевой тканей (опыт Института цитологии РАН) // Клеточные культуры. 2016. № 32. С. 95.
22. Noori A., Ashrafi S.J., Vaez-Ghaemi R., Hatamian-Zaremi A., Webster T.J. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering // International journal of nanomedicine. 2017. Vol. 12. P. 4937-4961. DOI: 10.2147/IJN.S124671.
23. Колмаков А.Г., Баринов С.М., Альмов М.И. Основы технологий и применение наноматериалов. М.: ФИЗМАТ-ЛИТ, 2012. 208 с.
24. Грищенко Д.Н., Медиков М.А. Биоактивная керамика на основе оксидов металлов // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 26-30 сентября 2016 г.). Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016. 422 с.
25. Медков М.А., Грищенко Д.Н. Способ получения пористой биоактивной керамики на основе оксида циркония // Патент РФ № 2595703С1. Патентообладатель ИХ ДВО РАН. 2015.
26. Perez R.A., Mestres G. Role of pore size and morphology in musculo-skeletal tissue regeneration. Materials science & engineering. C, Materials for biological applications. 2016. Vol. 61. P. 922-939. DOI: 10.1016/j.msec.2015.12.087.
27. Гордеев Ю.И., Абкарян А.К., Зеер Г.М. Конструирование и исследование твердосплавных и керамических композитов, модифицированных наночастицами // Перспективные материалы. 2012. № 5. С. 76-87.
28. Калатур Е.С., Буякова С.П., Кульков С.Н. Деформационное поведение пористых керамик, получаемых из высокодисперсных порошков // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2011. № 4. С. 95-98.
29. Чиссов В.И., Свиридова И.К., Сергеева Н.С., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Филюшин М.М., Баринов С.М., Фадеева И.В., Комлев В.С., Смирнов В.В. Исследование in vitro матричных качеств поверхности отечественных пористых гранулированных кальцийфосфатных керамических материалов // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2008. № 2. С. 68-72.
30. Bayazit V., Bayazit M., Bayazit E. Evaluation of bio-ceramic materials in biology and medicine // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2010. Vol. 7. P. 211-222.
31. Решетов И.В., Сергеева Н.С., Баринов С.М., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Комлев В.С., Филюшин М.М. Реконструкция костных дефектов челюстно-лицевой зоны биокерамическими материалами у онкологических больных // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2 (6). С. 22-26.
32. Кирпичев И.В., Маслов Л.Б., Коровин Д.И. Актуальные междисциплинарные проблемы применения современных пористых имплантов для замещения костных дефектов. // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24045> (дата обращения: 20.12.2023).
33. El-Fiqi A. Three-dimensional printing of biomaterials for bone tissue engineering: a review // Frontiers of Materials Science. 2023. Vol. 17. P. 230644. DOI: 10.1007/s11706-023-0644-x.
34. Дорожкин С.В. Биокерамика на основе ортофосфатов кальция // Стекло и керамика. 2007. № 12. С. 26-31.
35. Предеин Ю.А., Рерих В.В. Костные и клеточные импланты для замещения дефектов кости // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25681> (дата обращения: 12.12.2023).
36. Pitto M.D., Rocco P. Clinical Faceoff: Ceramic-on-Ceramic THA: Do the Advantages Outweigh the Limitations? // Clinical Orthopaedics and Related Research. 2014. Vol. 472. No. 10. P. 2927-2931. DOI: 10.1007/s11999-014-3665-z.
37. Зайдман А.М., Тихонов В.Н. Использование хондротрансплантата от мини-свиней для межвидовой репаративной регенерации костной ткани // Биомедицина. 2011. № 4. С. 34-36.
38. Зайдман А.М., Корель А.В., Щелкунова Е.Г., Иванова Н.А. Способ получения трехмерного остеотрансплантата // Патент РФ № 2574942С1. Патентообладатель ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. 2014.
39. Ковалев А.В., Сморгачев М.М., Кудан Е.В., Мионов В.А. Бионискусственная надкостница на основе клеточных сфероидов, полученная методом биопечати // Гены и клетки. 2022. № 3. С. 110-111.
40. Ковалев А.В., Зайцева О.С., Сморгачев М.М., Родионов С.А. Биоконструктивный сфероид для восстановления костей и способ его получения // Патент РФ № 2744732С1. Патентообладатель ООО «МЦ МИИР». 2020.
41. Ковалев А.В., Сморгачев М.М. Способ восстановления диафизов длинных трубчатых костей с применением клеточных технологий // Патент РФ № 2750021С1. Патентообладатель ООО «МЦ МИИР». 2020.
42. Макарова Э.Б., Рубштейн А.П., Блинец Д.Г. Пористые титановые импланты с алмазоподобным покрытием для замещения костной ткани // Международный журнал экспериментального образования. 2011. № 3. С. 142-143.
43. Бугаев Г.А., Антонида Ю.В., Помогаева Е.В., Шорикова А.И. Современное представление об использовании имплантов на основе пористого титана и его сплавов для замещения костных дефектов // Политравма. 2023. № 2. С. 94-102.
44. Макарова Э.Б. Экспериментальное обоснование замещения дефектов костной ткани пористыми титановыми имплантатами с углеродсодержащими нерезорбируемыми нанопокрывтиями: авторф. дис. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2015. 48 с.
45. Трахтенберг И.Ш., Рубштейн А.П., Борисов А.Б., Новожинов В.И., Макарова Э.Б., Осипенко А.В., Шлыков И.Л., Мухачев В.А. Имплант из пористого материала на основе титана с покрытием // Патент РФ № 90678U1. Патентообладатель ИФМ УрО РАН. 2009.
46. Kim K.T., Eo M.Y., Nguyen T.T.H., Kim S.M. General review of titanium toxicity // International journal of implant dentistry. 2019. Vol. 5. No. 1. P. 10. DOI: 10.1186/s40729-019-0162-x.
47. Терлецкая Е.Н., Медведев Ю.А., Петрук П.С. Применение имплантатов из пористого никелида титана для формирования опорно-двигательной культи глазного яблока после энвисперации // Голова и шея. Российский журнал. 2022. № 10 (2). С. 19-24.
48. Итин В.И., Прибытков Г., Хлусов Г.И.А., Загребин Л.В., Шестов Э.С. Имплантат носитель клеточного материала из пористого проникаемого титана // Гены и клетки. 2006. № 3. С. 59-63.