

ISSN 2413-4864

---

---

# Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

---

---

№ 3 2024

*Научный журнал*

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

*Главный редактор*

**Диомидова Валентина Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

*Заместитель главного редактора*

**Голубцова Наталья Николаевна**, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

*Члены редакционной коллегии*

**Алексеева Ольга Поликарповна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

**Атдуев Вагиф Ахмедович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

**Балькова Лариса Александровна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

**Волков Владимир Егорович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Гиляева Виктория Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Голенков Андрей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Гунин Андрей Германович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Денисова Тамара Геннадьевна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Енкоян Константин Борисович**, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

**Иванова Ирина Евгеньевна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Карзакова Луиза Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Козлов Вадим Авернирович**, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Лазебник Леонид Борисович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Московский Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Мухамеджанова Любовь Рустемовна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

**Николаев Николай Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Павлова Светлана Ивановна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Паштаев Николай Петрович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Пыков Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Родионов Владимир Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Сенча Александр Николаевич**, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

**Сергеев Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

**Стручко Глеб Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Тарасова Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Трухан Дмитрий Иванович**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

**Тухбатуллин Мунир Габдулфатович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

**Фазылов Акрам Акмалович**, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

**Фанарджян Рубен Викторович**, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

*Адрес редакции:* 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,  
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)  
e-mail: vestnik210@mail.ru  
<http://acta-medica-eurasica.ru>

А.Б. АБРОСИМОВ, Е.В. РУМЯНЦЕВА, Д.С. БЛИНОВ

### ОЦЕНКА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ВТОРОГО ЭТАПА У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

**Ключевые слова:** реабилитация, дети, первичный иммунодефицит, фармакоэкономика, качество жизни, оценка технологий здравоохранения.

Первичные иммунодефициты как гетерогенная группа орфанных заболеваний представляют особый интерес для фармакоэкономической оценки применяемых медицинских вмешательств вследствие разнообразия клинической картины и сложности стандартизации подходов. В связи с ростом выявляемости вследствие неонатального скрининга и потенциалом к его расширению все более важным является не только вопрос лечения, но реабилитации таких пациентов для сохранения у них высокого качества жизни, а значит, и социальной и экономической активности.

**Цель исследования** – фармакоэкономическая оценка технологии персонализированной двунаправленной реабилитации на втором этапе у детей с первичными иммунодефицитами с изучением клинико-экономических особенностей метода перед включением его в существующие источники финансирования оказания медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Использована выборка пациентов из опубликованных данных по оценке клинической составляющей метода, основанной на определении показателя качества жизни. В данной работе для расчета затрат применяются данные расчетов прямых затрат на оказание помощи одному пациенту в рамках реализации протокола клинической апробации 2019-55-7. В качестве интегрального критерия клинико-экономической эффективности был рассчитан QALY на один год жизни, проведен фармакоэкономический анализ дисконтирования по ставкам 3 и 5%, анализ «затраты-эффективность», инкрементальный анализ «затраты-эффективность», проведено сравнение результатов с порогом готовности платить на конец 2023 г.

**Результаты исследования.** QALY за один год жизни составил 0,75. По результатам дисконтирования с 2019 г. сумма затрат снизилась с 603 071 до 452 303 руб. при ставке 5% и до 512 604 руб. при ставке 3%. По результатам проведения анализа «затраты-эффективность» стоимость одной единицы эффективности (QALY) в 2019 г. составляла 804 095 руб., в 2024 г. – 683 480 руб. при ставке 3% и 603 071 руб. при ставке 5%. По результатам проведения инкрементального анализа «затраты-эффективность» стоимость одной дополнительной единицы эффективности (QALY) обходилась в 6 884 372 руб. в 2019 г., в 2024 г. она составляет 5 851 716 руб. для ставки 3% и 5 136 279 руб. для ставки 5%.

**Выводы.** При сравнении с порогом готовности платить метод является погранично приемлемым. Значительным фактором, вносящим наибольший вклад в общую стоимость затрат, являются расходы на приобретение материальных запасов. Для признания метода фармакоэкономически эффективным требуются дополнительные критерии клинической эффективности. Перенос катамнеза на дореабилитационный этап, исключение обеспечения лекарственными препаратами на втором этапе реабилитации за счет средств медицинской организации служат путями снижения затрат на метод.

**Введение.** Лечение орфанных заболеваний представляет собой комплекс разнообразных дорогостоящих медицинских технологий. Первичные иммунодефициты (ПИД) не являются исключением в результате высокой гетерогенности этих генетически опосредованных заболеваний [7]. Частота встречаемости

ПИД в РФ, согласно имеющимся данным, в среднем составляет 1,5 на 100 тыс. населения [8]. Сложность оказания медицинской помощи этой группе пациентов связана не только с клиническим разнообразием, но и с недостаточной диагностикой [5]. Неонатальный скрининг наиболее тяжелых форм, стартовавший как национальный проект, позволил улучшить выявляемость, однако, в свою очередь, сформировал и новые вызовы [5].

После постановки диагноза пациенты нуждаются в длительном, иногда пожизненном, лечении, регулярном контроле заболевания и эффективности терапии. Немаловажным аспектом сохранения высокого качества жизни у таких пациентов является реабилитация [5]. В настоящий момент медицинским сообществом не сформирована стратегия восстановительного и реабилитационного лечения для детей с ПИД из-за сложности выработки единых подходов вследствие клинической, соответственно, и терапевтической гетерогенности данной группы [5]. При этом игнорирование данного этапа может приводить к снижению качества жизни, интегрального критерия эффективности оказания медицинской помощи [12]. Снижение качества жизни приводит к ухудшению социально-экономических условий жизни семьи, в которой есть ребенок с ПИД, за счет нарушения социализации, роста затрат семьи и уменьшения будущего вклада этих детей в экономику страны [13].

В 2022 г. группа ученых из Лечебно-реабилитационного научного центра (ЛРНЦ) «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России впервые опубликовала данные о применении персонифицированного метода двунаправленной реабилитации пациентов на втором этапе после выписки из стационара. Основой послужил предыдущий опыт центра по персонифицированной двунаправленной реабилитации детей, перенесших онкологические и гематологические заболевания [3]. Данный опыт является уникальным и не имеет аналогов в стране и мире.

В связи с ограниченностью ресурсов здравоохранения важным является аспект фармакоэкономической оценки новой медицинской технологии перед включением ее в стандарты оказания медицинской помощи и текущие источники ее финансирования [4]. Это важно для орфанных заболеваний, где масштабирование технологий ограничено вследствие небольшого количества пациентов, отчего затраты на оказание помощи таким пациентам зачастую выше, а масштабирование опыта затруднено [1]. Оценка технологии также позволяет выявить факторы, влияющие на стоимость затрат, разработать пути их снижения.

В нашем исследовании мы оценивали только прямые затраты на медицинскую технологию.

**Цель исследования** – фармакоэкономическая оценка технологии персонифицированной двунаправленной реабилитации на втором этапе у детей с ПИД с изучением фармакоэкономических особенностей метода перед включением его в существующие источники финансирования оказания медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Метод персонифицированной реабилитации второго этапа у детей с первичными иммунодефицитами, предложенный специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, представляет собой двунаправленную реабилитацию в сочетании с катamnестическим обследованием в рамках госпитализации в ЛРНЦ «Русское поле» [6]. Сутью метода двунаправленной реабилитации является выявление уже имеющихся факторов риска снижения качества жизни, развившихся осложнений

заболевания и проводимого лечения (ретроспективное направление) с помощью рутинного обследования на основе отечественных клинических рекомендаций и международных протоколов, а также учет возникновения новых, потенциальных факторов риска и осложнений (проспективное направление). Метод схематично представлен на рис. 1.

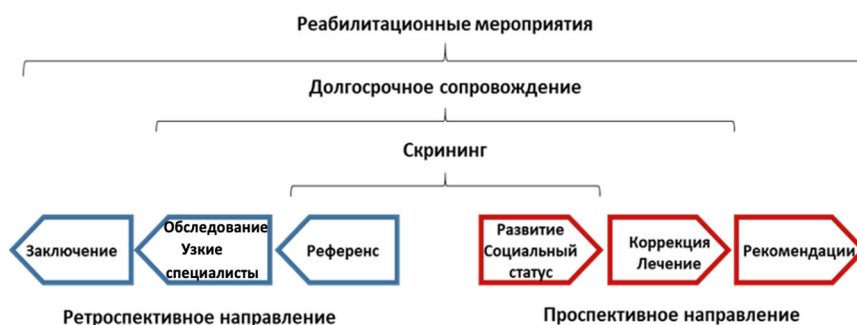


Рис. 1. Схематичное изображение метода двунаправленной реабилитации

План катамнеза, как и план реабилитационных мероприятий, формировался персонализированно. Катамнестическое обследование включало в себя лабораторные и инструментальные исследования. По результатам проведенного обследования восстановительное лечение могло включать следующие методы: лечебную физкультуру, физиотерапию, нейрокогнитивную и психокоррекцию.

В финальную выборку было включено 78 детей с различными формами ПИД с медианой возраста 8,9 года (3–17 лет), медианой возраста постановки диагноза 5,7 года (0,2 года–16 лет), прошедших реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле» в период с 2020 по 2022 г. в течение 21 дня. Группа состояла из 59 мальчиков и 19 девочек. Нозологическая структура была следующей: 34% пациентов ( $n = 26$ ) имели комбинированный ПИД, 27% ( $n = 21$ ) – комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями, 15% ( $n = 12$ ) – аутовоспалительные заболевания, 10% ( $n = 8$ ) – дефекты гуморального звена иммунитета, 7% ( $n = 5$ ) – дефекты фагоцитоза, 5% ( $n = 4$ ) – дефекты врожденного иммунитета, 2% пациентов ( $n = 2$ ) – ПИД с иммунной дисрегуляцией.

Для оценки качества жизни применялись детская и родительская формы русской версии опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales отдельно для следующих возрастных групп детей/подростков: 2–4 года, 5–7, 8–12 и 13–18 лет [3, 5, 6]. Пациенты и их родители проходили опрос дважды: до начала прохождения реабилитации и после ее окончания. Опросник включает в себя 23 вопроса, позволяющих судить о физическом, эмоциональном, социальном функционировании ребенка, жизни в школе. По результатам шкалирования рассчитывался итоговый балл качества жизни. Более высокий балл говорил о более высоком качестве жизни пациента.

Результаты родительской и детской форм опросника качества жизни до и после проведения реабилитации представлены в табл. 1. С целью объективизации мы выбрали детскую форму как основу проведения фармакоэкономического анализа за счет более высокого достигнутого реабилитационного результата, полученного в рамках опроса.

Таблица 1

## Результаты опроса качества жизни

Вид функционирования	Детская форма		Родительская форма	
	до реабилитации	после реабилитации	до реабилитации	после реабилитации
Физическое	67,74	74,10	66,18	68,64
Эмоциональное	61,27	72,37	61,70	70,98
Социальное	74,75	82,63	72,41	77,86
Жизнь в школе	55,12	60,95	55,89	62,50
Психосоциальное	65,21	75,73	64,77	72,57
Суммарный балл	66,13	74,89	65,37	70,86
QALY 1 год	0,66	0,75	0,65	0,71

Суммарный балл после проведения реабилитации согласно детской форме составил 74,89 балла, увеличившись с 66,13 балла до начала восстановительного лечения. Таким образом, продемонстрирован положительный клинический эффект проведенной реабилитации. Согласно опыту ЛРНЦ «Русское поле», данный эффект сохраняется максимально до одного года.

QALY (quality-adjusted life year) – год с поправкой на качество, год качественно прожитой жизни, общий показатель бремени болезней, где оценка варьируется от 1 – отличное здоровье до 0 – смерть. На основании полученных данных качества жизни, последующего повторного наблюдения пациента был рассчитан показатель QALY за один год жизни как произведение результатов суммарной шкалы оценки качества жизни на один год (продолжительность сохранности эффекта проведенной реабилитации) [14]. Расчет QALY на один год после проведения реабилитации составил 0,75.

Стоимость прямых затрат, медицинских и немедицинских, по статьям расходов: затраты на оплату труда работников, расходы на приобретение материальных запасов, расходы на общехозяйственные нужды, была взята из протокола клинической апробации 2019-55-7, опубликованного на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, в котором смоделирована стоимость затрат усредненного случая реабилитации пациента с ПИД в рамках описываемого метода и в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». Общая сумма затрат составляла 603 071 руб. 00 коп. на одного пациента в 2019 г., когда начиналась апробация нового метода. Разбивка по статьям продемонстрирована в табл. 2.

Таблица 2

## Прямые затраты на лечение одного пациента по статьям расходов, руб.

№ п/п	Статья расходов	Объем финансовых затрат
1	Затраты на оплату труда сотрудников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	116 733
2	Расходы на приобретение материальных запасов	361 823
3	Расходы на общехозяйственные нужды	124 515
3.1	В том числе на оплату труда сотрудников, не принимающих непосредственное участие в оказании медицинской помощи	46 693
Итого		603 071

Проведен фармакоэкономический анализ: дисконтирование на пятилетнем горизонте при условии рекомендации ВОЗ об удешевлении нового метода на 3% и при условии ставки в 5% ежегодно [2, 10], анализ «затраты-эффективность», инкрементальный анализ «затраты-эффективность» на одну единицу QALY до и после анализа дисконтирования.

Инфляционные риски и ожидания не учитывались. Проведено сравнение полученных данных инкрементального анализа «затраты-эффективность» с порогом готовности платить по состоянию на 2024 г. По результатам выделены факторы, влияющие на стоимость затрат, и пути их снижения.

Порог готовности платить определен как три показателя валового внутреннего продукта на душу населения, данные взяты из открытых источников на конец 2023 г., и составил 4 281 077 руб. при валовом внутреннем продукте на душу населения 1 427 026 руб. [9, 11].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения MS Office.

**Результаты исследования и их обсуждение.** По результатам дисконтирования затрат за пятилетний период с 2019 г. сумма затрат снизилась с 603 071 до 452 303 руб. при ставке 5% и до 512 604 руб. при ставке 3%.

По результатам проведения анализа «затраты-эффективность» стоимость одной единицы эффективности (QALY) в 2019 г. составляла 804 095 руб., в 2024 г. – 683 480 руб. при ставке 3% и 603 071 руб. при ставке 5%.

Результаты проведения инкрементального анализа «затраты-эффективность» графически представлены на рис. 2.

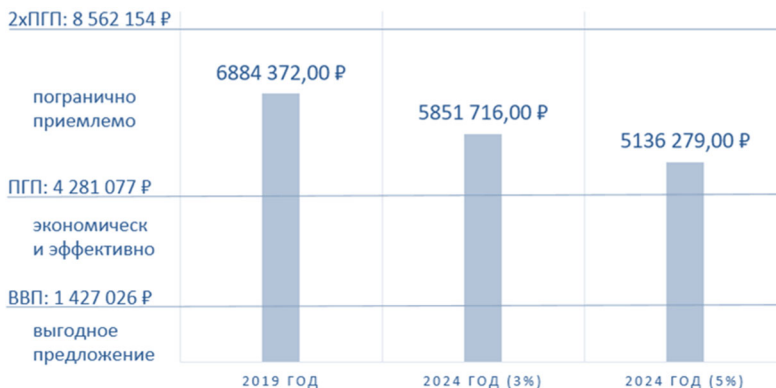


Рис. 2. Сравнение результатов инкрементального анализа «затраты-эффективность» с порогом готовности платить

Стоимость одной дополнительной единицы эффективности при применении данного метода с порогом готовности платить за весь период времени с учетом дисконтирования затрат оказывается дороже порога готовности платить, но дешевле двух таких порогов, что делает его погранично приемлемым.

Значительным фактором, вносящим наибольший вклад в общую стоимость затрат, являются расходы на приобретение материальных запасов, что связано с необходимостью широкого катamnестического обследования пациентов и коррекции проводимого лечения в случае выявления субкомпенсации или декомпенсации в течении ПИД.

Для клинически эффективной медицинской технологии, использующейся у пациентов, погранично приемлемая стоимость единицы дополнительной эффективности относительно порога готовности платить требует дополнительных критериев клинической эффективности для признания метода персонализированной двунаправленной реабилитации пациентов с ПИД фармакоэкономически эффективным и пригодным для включения в действующие источники оказания медицинской помощи.

Необходимо отметить, что ПИД является орфанным заболеванием, к которому сложно применимы стандартные методы оценки технологий здравоохранения в силу нозологической редкости и гетерогенности группы. Возможно, что комплексный подход, комбинация различных методов фармакоэкономической оценки позволят в будущем адекватнее оценивать медицинские технологии для орфанных заболеваний, в том числе совершенствуя систему оплаты лечения с их применением.

В настоящем исследовании инфляционное давление на рост стоимости закупки материальных запасов не учитывается, однако в случае орфанных заболеваний инфляция является мощным фактором удорожания медицинской технологии. Потенциальным путем сокращения затрат является снижение доли материальных запасов в общей структуре затрат на оказание медицинской помощи, что возможно достичь путем переноса катамнестического этапа на дореабилитационный период, как, например, это сделано для другой группы орфанных заболеваний – детей, страдающих онкологическими и гематологическими заболеваниями. Данная мера позволит сфокусироваться на реабилитационной составляющей и сократить пребывание пациента на реабилитационной койке с 21 до 14 дней. Помимо этого существенную лепту в снижение стоимости вносит благотворительный фонд «Круг добра», обеспечивая детей с ПИД необходимыми жизненно важными лекарственными препаратами, снимая финансовое обременение с медицинских организаций.

Значительным по значимости фактором может послужить продолжение реабилитационных мероприятий на третьем – амбулаторном – этапе с высокой преемственностью между этапами, что позволит отказаться от многократных госпитализаций на втором – стационарном – этапе и снизить затраты на более дорогом этапе.

**Выводы.** При сравнении с порогом готовности платить метод является погранично приемлемым. Значительным фактором, вносящим наибольший вклад в общую стоимость затрат, являются расходы на приобретение материальных запасов. Для признания метода фармакоэкономически эффективным требуются дополнительные критерии клинической эффективности. Перенос катамнеза на дореабилитационный этап, исключение обеспечения лекарственных препаратами на втором этапе реабилитации за счет средств медицинской организации служат путями снижения затрат на метод.

#### Литература

1. Кожанова И.Н. Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты исследований // Качественная клиническая практика. 2021. № 3. С. 64–72. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-3-64-72.
2. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/complex> (дата обращения: 05.06.2024).
3. Никитина Т.П., Ионова Т.И. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии // Педиатрический вестник Южного Урала. 2022. № 1. С. 4–18. DOI: 10.34710/Chel.2022.94.65.002.



4. Омеляновский В.В. Модели организации ОТЗ в условиях российской системы здравоохранения // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013. Т. 13, № 3. С. 8–14.
5. Оценка эффективности и безопасности метода персонифицированной реабилитации второго этапа с использованием современных методов и технологий у детей с первичными иммунодефицитами / Э.К. Медсан, Ю.А. Родина, Е.В. Жуковская и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023. Т. 22, № 1. С. 90–98. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-90-98.
6. Сравнительная оценка качества жизни детей и подростков с тяжелыми заболеваниями системы кроветворения в процессе реабилитации после завершения противоопухолевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Е.В. Жуковская, Т.И. Ионова, А.Ф. Карелин и др. // Вестник Межрегионального центра исследования качества жизни. 2021. № 37-38. С. 42–53.
7. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты – реалии XXI века // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т. 15, № 1. С. 8–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9.
8. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации / А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 2. С. 16–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32.
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Науен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. Т. 4, № 1. С. 129.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009. № 4. С. 10–13.
11. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Урехелидзе Д.Т. Определение «порога готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности // Фармакоэкономика: теория и практика. 2015. Т. 3, № 3. С. 5–9.
12. Kaplan R.M., Hays R. D. Health-related quality of life measurement in public health. *Annual review of public health*, 2022, vol. 43, pp. 355–373. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-052120-012811.
13. Peshko D., Kulbachinskaya E., Korsunskiy I. et al. Health-Related Quality of Life in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2019, vol. 7(6), pp. 1929–1957, e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.013.
14. Petrou S. Methodological challenges surrounding QALY estimation for paediatric economic evaluation. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2022, vol. 20 (1), pp. 1–5. DOI: 10.1186/s12962-022-00345-4.

---

**АБРОСИМОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ** – младший научный сотрудник, отдел научного проектирования и контролируемых клинических исследований, врач-гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (a.b.abrosimov@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-6694>).

**РУМЯНЦЕВА ЕЛИЗАВЕТА ВИКТОРОВНА** – заместитель заведующего – врач-гематолог, отделение лечения и реабилитации пациентов иммуногематологического профиля и реципиентов стволовых клеток лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (elizaveta.rumyantseva@dgoi.ru).

**БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (blinov-pharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

---

Andrei B. ABROSIMOV, Elizaveta V. RUMYANTSEVA, Dmitry S. BLINOV

**ASSESSMENT OF THE PHARMACOECONOMICAL EFFECTIVENESS OF SECOND STAGE PERSONALIZED REHABILITATION IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: THE EXPERIENCE OF ONE CENTER**

**Key words:** rehabilitation, children, primary immunodeficiency, pharmacoeconomics, quality of life, assessment of healthcare technologies.

Primary immunodeficiencies as a heterogeneous group of orphan diseases are of particular interest for the pharmaco-economical assessment of applied medical interventions due to diversity

of their clinical presentation and complexity of standardizing approaches. In connection with increasing detectability due to neonatal screening and the potential for its expansion, it is increasingly important not only to treat, but to rehabilitate such patients as well in order to maintain a high quality of their lives, and therefore social and economic activity.

**The purpose of the research** is a pharmaco-economical assessment of personalized bidirectional rehabilitation technology at the second stage in children with primary immunodeficiencies with the study of clinical and economic features of the method before including it in existing sources of financing for medical care.

**Materials and methods.** A sample of patients from published data on evaluating the clinical component of the method was used based on determining the quality of life indicator. In this paper, data from calculations of direct expenses for providing care to one patient are used to calculate the costs as part of implementing the 2019-55-7 clinical approbation protocol. As an integral criterion of clinical and economic efficiency, QALY was calculated for one year of life, a pharmaco-economical analysis of discounting at rates of 3 and 5%, a cost-effectiveness analysis, an incremental cost-effectiveness analysis, and a comparison of the results with the threshold of willingness to pay for the end of 2023 were carried out.

**Research results.** The QALY for one year of life was 0.75. According to discounting results, since 2019, the amount of expenses has decreased from 603,071 to 452,303 rubles at the rate of 5% and up to 512 604 rubles at the rate of 3%. According to the results of the cost-effectiveness analysis, the cost of one unit of efficiency (QALY) in 2019 was 804,095 rubles, in 2024 – 683,480 rubles at the rate of 3% and 603,071 rubles at the rate of 5%. According to the results of the incremental cost-effectiveness analysis, the cost of one additional unit of efficiency (QALY) cost 6,884,372 rubles in 2019, in 2024 it is 5,851,716 rubles for the rate of 3% and 5,136,279 rubles for a 5% rate.

**Conclusions.** When compared with the threshold of willingness to pay, the method is borderline acceptable. A significant factor contributing the most to the total cost of expenses is the cost of purchasing inventory. Additional criteria of clinical efficacy are required to recognize the method as pharmaco-economically effective. The transfer of catamnesis to the pre-rehabilitation stage, exclusion of provision with medicines at the second stage of rehabilitation at the expense of the medical organization's funds serve as ways to reduce the cost of the method.

## References

1. Kozhanova I.N. Otsenka tekhnologii zdavookhraneniya: faktory, vliyayushchie na rezul'taty issledovaniy [Healthcare technologies assessment: factors influencing research results]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2021, no. 3, pp. 64–72. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-3-64-72.
2. Metodicheskie rekomendatsii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov [Methodological recommendations for calculating costs conducting drug clinical and economic researches]. Available at: <https://rosmedex.ru/complex> (Accessed Date: 2024, Juny 05).
3. Nikitina T.P., Ionova T.I. Aktual'nye aspekty issledovaniya kachestva zhizni v pediatrii [Current aspects of the quality of life study in children]. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala*, 2022, no. 1, pp. 4–18. DOI: 10.34710/Chel.2022.94.65.002.
4. Ome'lyanovskii V.V. Modeli organizatsii OTZ v usloviyakh rossiiskoi sistemy zdavookhraneniya [HTA organizaing models in the Russian healthcare system]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*, 2013, vol. 13, no. 3, pp. 8–14.
5. Mgdysyan E.K., Rodina Yu.A., Zhukovskaya E.V. et al. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti metoda personifitsirovannoi reabilitatsii vtorogo etapa s ispol'zovaniem sovremennykh metodov i tekhnologii u detei c pervichnymi immunodefitsitami [The effectiveness and safety evaluation of the second stage personalized rehabilitation method using modern methods and technologies in children with primary immunodeficiencies]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2023, vol. 22, no. 1, pp. 90–98. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-90-98.
6. Zhukovskaya E.V., Ionova T.I., Karelin A.F. i dr. Sravnitel'naya otsenka kachestva zhizni detei i podrostkov s tyazhelymi zabolevaniyami sistemy krovetvoreniya v protsesse reabilitatsii posle zaversheniya protivopukholevoi terapii i transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok [Comparative assessment of the quality of life of children and adolescents with hematological severe diseases in the process of rehabilitation after completion of antitumor therapy and hematopoietic stem cell transplantation]. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni*, 2021, no. 37–38, pp. 42–53.
7. Shcherbina A.Yu. Pervichnye immunodefitsity – realii XXI veka [Primary immunodeficiency – situation in the XXI century]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 8–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9.

8. Mukhina A.A., Kuz'menko N.B., Rodina Yu.A. et al. *Epidemiologiya pervichnykh immunodefitsitov v Rossiiskoi Federatsii* [Primary immunodeficiencies epidemiology in Russian Federation]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 16-32. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32.
9. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Nguen T. *Opredelenie «poroga gotovnosti platit'» v Rossii, v Evropeiskikh stranakh i v stranakh SNG* ["Willingness to pay" determination threshold in Russia, in European countries and in the CIS countries]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmako-epidemiologiya*, 2011, vol. 4, no. 1, p. 129.
10. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. *Diskontirovanie pri provedenii farmako-ekonomicheskikh issledovaniy* [Discounting in pharmacoeconomic researches]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*, 2009, no. 4, pp. 10–13.
11. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Ugrekheldize D.T. *Opredelenie poroga "gotovnosti platit'" pri odobrenii meditsinskikh tekhnologii v usloviyakh rossiiskogo zdravookhraneniya, rasschitannogo na osnove pariteta pokupatel'noi sposobnosti* ["Willingness to pay" determination threshold for the approval of medical technologies in the conditions of Russian healthcare, calculated on the basis of purchasing power parity]. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 5–9.
12. Kaplan R.M., Hays R.D. Health-related quality of life measurement in public health. *Annual review of public health*, 2022, vol. 43, pp. 355–373. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-052120-012811.
13. Peshko D., Kulbachinskaya E., Korsunskiy I. et al. Health-Related Quality of Life in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and clinical immunology: in practice*, 2019, vol. 7(6), pp. 1929–1957, e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.013.
14. Petrou S. Methodological challenges surrounding QALY estimation for paediatric economic evaluation. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2022, vol. 20(1), pp. 1–5. DOI: 10.1186/s12962-022-00345-4.

---

**ANDREI B. ABROSIMOV** – Researcher, Department of Scientific Design and Controlled Clinical Trials, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (a.b.abrosimov@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-6694>).

**ELIZAVETA V. RUMYANTSEVA** – Deputy Head – Hematologist, Department of Treatment and Rehabilitation for Children with Immuno-hematological Disorders and Recipients of Stem Cells Treatment and Rehabilitation Scientific Center “Russian Field”, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (elizaveta.rumynceva@fccho-moscow.ru).

**DMITRY S. BLINOV** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Molecular and Clinical Pharmacology Department, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (blinov-pharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

---

**Формат цитирования:** Абросимов А.Б., Румянцева Е.В., Блинов Д.С. Оценка фармакоэкономической эффективности персонифицированной реабилитации второго этапа у детей с первичными иммунодефицитами: опыт одного центра [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 3. С. 1–9. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-1-9.

Д.А. АЗИЗОВА, А.Р. ХАИРУТДИНОВА, К.Р. НАЗМУТДИНОВА

**ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНОВЫХ ФИЛЛЕРОВ  
В СТОМАТОЛОГИИ**

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, хирургическая стоматология, рецессии десен, гиалуроновые филлеры.

В организме человека гиалуроновая кислота участвует в выполнении ряда важных функций, таких как репарация, регенерация, защита, а также повышает пролиферацию и дифференцировку клеток самых разных тканей.

В связи с доказанной биосовместимостью гиалуроновой кислоты с организмом ее широко начали применять в стоматологии. На сегодняшний день заболевание пародонта является одной из распространенных причин преждевременной потери зубов среди взрослого населения всего мира. В стоматологии начали активно внедрять инновационные методы лечения рецессии десны, в том числе с использованием гиалуроновых филлеров.

**Цель исследования** – определение эффективности применения геля на основе гиалуроновой кислоты при рецессиях десен по первому и второму классу по Миллеру.

**Материалы и методы.** В данном исследовании приняли участие 28 человек в возрасте от 35 до 45 лет, из них 13 мужчин и 15 женщин. Все участники соматически были здоровы, без патологии. Они были поделены на две группы: основная группа – 18 человек и контрольная – 10 человек. После тщательного клинического и инструментального исследования, которое включало сбор анамнеза, жалоб, выявление вредных привычек, анкетирование, осмотр полости рта, компьютерную томографию, всем исследуемым был поставлен диагноз по МКБ-10 (K06.0: рецессия десны), дополнительно уточняли диагноз по классификации Миллера. Отбирали только пациентов с первым и вторым классом рецессий по Миллеру. Пациенты двух отдельных групп получали в качестве основной терапии профессиональную гигиену полости рта. Далее пациентам основной группы проводились инъекции препаратом гиалуроновой кислоты. Для статистической обработки данных использовали программы SAS JMP и STATISTICA.

**Результаты исследования.** За период наблюдений были пролечены 54 зуба с рецессией десны первого и второго класса по Миллеру. При этом глубина рецессий до терапии в основной группе составила  $2,35 \pm 0,16$  мм, ширина рецессий –  $4,22 \pm 0,14$  мм, толщина десны –  $0,43 \pm 0,01$  мм, а в контрольной группе глубина рецессий –  $2,43 \pm 0,14$  мм, ширина –  $4,21 \pm 0,16$  мм, толщина десны –  $0,45 \pm 0,01$  мм. Пациенты и основной, и контрольной групп предъявляли жалобы на эстетическую неудовлетворенность внешним видом зубов, где имелаась рецессия. Жалобы были на кровоточивость десен, чувствительность шеек зубов, а также на неприятный вкус и запах изо рта. После проведенной терапии через месяц жалобы на эстетическую неудовлетворенность у контрольной группы составили всего 5,6%, а в основной группе 70%, что говорит о высокой эффективности процедуры. В основной группе через месяц практически не было жалоб на кровоточивость десен, неприятный запах изо рта и чувствительность в области шеек зубов, и эти показатели оставались стабильными вплоть до полугода. В контрольной же группе в течение полугода жалобы возвращались к исходным значениям.

**Выводы.** Полученные данные применения геля на основе гиалуроновой кислоты в стоматологической практике при лечении рецессии десны первого и второго класса по Миллеру говорят о высокой эффективности данного препарата в составе комплексной терапии пародонтологических пациентов.

**Введение.** В организме человека гиалуроновая кислота участвует в выполнении ряда важных функций, таких как репарация, регенерация, защита, а также повышает пролиферацию и дифференцировку клеток самых разных тканей [3, 5, 8]. Для изготовления гиалуроновой кислоты используются бактерии *Streptococcus equi* и *Bacillus subtilis*.

В связи с доказанной биосовместимостью гиалуроновой кислоты с организмом ее широко начали использовать в стоматологии. Первые эксперименты с применением гиалуроновой кислоты в стоматологии в России начались уже в 1950–1960-е гг. [2, 6].

На сегодняшний день заболевание пародонта является одной из распространенных причин преждевременной потери зубов среди взрослого населения всего мира [1, 16]. Рецессия десны – хроническое, полиэтиологическое, воспалительно-дистрофическое заболевание пародонта, при котором происходит убыль десны ниже цементно-эмалевого соединения с последующим обнажением поверхности корня зуба. Имеются данные, что распространенность этой патологии различной степени встречается примерно у 58–62% людей [9, 12, 15].

Лечение рецессии десны – очень длительный и трудоемкий процесс, и часто не удается получить положительный эффект от известных методов по устранению данного заболевания [7, 13, 10]. В настоящее время в стоматологии начали активно внедрять инновационные методы лечения, в том числе с использованием гиалуроновых филлеров [4]. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты восполняют утраченный объем в области шейки зуба, улучшают микроциркуляцию, подавляют размножение патогенных микроорганизмов в очаге воспаления. Часто гиалуроновые филлеры сокращают показания к хирургическим методам лечения рецессии десен.

Изменения в тканях пародонта происходят вследствие воздействия микробной бляшки и зубного налета за счет органических кислот, ферментов, эндотоксинов. Продукты жизнедеятельности микробов усиливают проницаемость сосудов и вызывают расщепление коллагеновых волокон соединительной ткани в деснах, периодонте и костной ткани челюстей. Введение гиалуроновой кислоты способствует репарации соединительной ткани, активизируются фибробласты, которые усиливают синтез коллагена, эластина, а также собственная гиалуроновая кислота. Препарат гиалуроновой кислоты представляет собой вязкотекучий гелеобразный раствор. Он получен путем слияния молекул гиалуроновой кислоты с BDDE [1, 6–8, 11].

**Цель исследования** – определение эффективности применения геля на основе гиалуроновой кислоты при рецессиях десен по первому и второму классу по Миллеру.

**Материалы и методы.** В данном исследовании приняли участие 28 человек в возрасте от 35 до 45 лет, из них 13 мужчин и 15 женщин. Все участники соматически были здоровы, без патологии. Они были поделены на две группы: основная – 18 человек; контрольная – 10 человек. После тщательного клинического и инструментального исследования, которое включало сбор анамнеза, жалоб, выявление вредных привычек, анкетирование, осмотр полости рта, компьютерную томографию, всем исследуемым был поставлен диагноз по МКБ-10 (K06.0: рецессия десны). Дополнительно уточняли диагноз по классификации Миллера. Отбирали только пациентов с первым и вторым классом рецессий по Миллеру.

Анкетирование и фотофиксация проводились как до лечения, так и после комплексного лечения через месяц и через полгода.

Анкетирование включало в себя такие вопросы, как ощущаете ли вы неприятный запах изо рта, имеется ли у вас кровоточивость десен, присутствует



ли у вас чувствительность зубов, есть ли жалобы на эстетическую неудовлетворенность?

Пациентам основной и контрольной групп в качестве основной терапии была проведена профессиональная гигиена полости рта. Образовавшийся зубной налет и камень на поверхности зубов тщательно удалялись, обнаженная область корня подвергалась шлифовке [3, 5].

Далее пациентам основной группы выполнялись инъекции препаратом гиалуроновой кислоты в слизистую оболочку десен, межзубного сосочка, а также в краевую часть десны. Выпускается гиалуроновая кислота в стерильных шприцах по 1 мл. Применение данного препарата восстанавливает утраченные объемы десны в области сосочка и шеек зубов, способствует предупреждению атрофии твердых и мягких тканей пародонта, уменьшаются проявления хронического воспаления [14, 15]. Продолжительность действия гиалуроновой кислоты от 6 до 10 месяцев. Инъекция проводилась точно непосредственно в десневые сосочки в области рецессии десны. Объем разового введения препарата не превышал 0,1 мл, вкол производился под углом 45–90°, срез иглы всегда был направлен к кости.

Для восстановления объема межзубных сосочков введение инъекционного геля на основе гиалуроновой кислоты осуществляется по трехэтапной методике [11, 14]:

- на первом этапе препарат вводили в межзубный сосочек по ретроградной технике (примерно 0,1 мл);
- на втором этапе заполняли переходную складку, создавая запас препарата на границе подвижной и неподвижной слизистой оболочки полости рта (по 0,1 мл в 2-3 точки вкола в области одной рецессии);
- на третьем этапе препарат вводили в переходную складку (по 0,1 мл в 1–5 точек вкола в области одной рецессии) [14].

Для статистической обработки данных использовали программы SAS JMP и STATISTICA.

**Результаты исследования и их обсуждение.** За период наблюдений были пролечены 54 зуба с рецессией десны первого и второго класса по Миллеру. При этом глубина рецессий до терапии в основной группе составила  $2,35 \pm 0,16$  мм, ширина –  $4,22 \pm 0,14$  мм, толщина десны –  $0,43 \pm 0,01$  мм, а в контрольной глубина рецессий –  $2,43 \pm 0,14$ , ширина –  $4,21 \pm 0,16$  мм, толщина десны –  $0,45 \pm 0,01$  мм.

Пациенты и основной, и контрольной групп предъявляли жалобы на эстетическую неудовлетворенность внешним видом зубов, где имела рецессия. Жалобы были на кровоточивость десен, на чувствительность шеек зубов, а также на неприятный вкус и запах изо рта. Однако через месяц после проведенной терапии жалобы на эстетическую неудовлетворенность высказывали только 5,6% контрольной группы, тогда как в основной группе доля таких пациентов составила 70%, что говорит о высокой эффективности процедуры. У пациентов основной группы через месяц практически не было жалоб на кровоточивость десен, неприятный запах изо рта и чувствительность в области шеек зубов. Причем эти показатели оставались стабильными на протяжении полугода. В контрольной же группе в течение полугода жалобы возвращались к исходным значениям.

Из полученных в ходе анкетирования данных можно сделать вывод, что проведенная терапия с использованием инъекционного геля с гиалуроновой кислотой прошла успешно и улучшила качество жизни пациентов (таблица).

Анкетирование пациентов с рецессией десны, %

Жалобы	Результаты анкетирования					
	до лечения		через 1 месяц		через 6 месяцев	
	основ- ная	контроль- ная	основ- ная	контроль- ная	основ- ная	контроль- ная
Эстетическая неудовлетворенность	100	100	5,6	70	11,1	100
Кровоточивость десны	100	100	-	30	5,6	70
Неприятный запах изо рта	100	100	-	-	5,6	20
Чувствительность в области шеек зубов	100	100	-	90	5,6	100

При клиническом обследовании выявлено, что глубина рецессий через один месяц после лечения в основной группе составила  $0,12 \pm 0,02$  мм, прирост прикрепления десны –  $2,13 \pm 0,1$  мм. В контрольной же группе глубина рецессий –  $2,23 \pm 0,11$ , ширина –  $4,15 \pm 0,12$  мм, толщина десны –  $0,44 \pm 0,01$  мм. Это говорит о высокой эффективности проведенной терапии в основной группе.

Через шесть месяцев после завершения эффективность лечения в контрольной группе составила всего 20%. При этом глубина рецессий –  $2,51 \pm 0,13$ , ширина –  $4,35 \pm 0,14$  мм, толщина десны –  $0,45 \pm 0,01$  мм, прироста прикрепления десны не было, а в некоторых случаях рецессия даже усугубилась (10%). Показатели ухудшились по сравнению с параметрами в контрольной группе до лечения.

В основной группе через шесть месяцев эффективность лечения составила 94,4%. Удалось устранить полностью 89% рецессий десны, закрытие рецессии зафиксировали в 95% случаев. Через шесть месяцев после завершения терапии глубина рецессий десны составила  $0,13 \pm 0,01$  мм, прирост прикрепления десны –  $2,45 \pm 0,09$  мм.

При клиническом осмотре через один месяц после проведенной терапии у пациентов основной группы отмечено уменьшение воспалительных явлений в области десен. Показатели индексов РМА тоже значительно улучшились. В первой группе индекс РМА изначально был 56%. После проведенной терапии с использованием гиалуроновой кислоты он уменьшился через один месяц до 12%. Во второй группе до начала исследования аналогичный показатель был 42%, а через один месяц после лечения – составил 27%.

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительном улучшении индивидуальной гигиены полости рта при использовании геля гиалуроновой кислоты у пациентов основной группы. Также можно сделать вывод о противовоспалительном действии гиалуроновой кислоты.

Рекомендуем проводить повторные курсы инъекций гиалуроновой кислотой через шесть месяцев для получения более стабильных результатов лечения рецессии десны.

Полученные данные применения геля на основе гиалуроновой кислоты в стоматологической практике при лечении рецессий десны первого и второго класса по Миллеру говорят о высокой эффективности данного препарата в составе комплексной терапии пародонтологических пациентов.

#### Литература

1. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Королькова А.И. Исследование ассортимента косметических средств, содержащих гиалуроновую кислоту, в аптечных организациях г. Белгорода // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. 2017. № 12 (261), вып. 38. С. 98–111.

2. Бусарова Н. Гиалуроновая кислота и ее применение в стоматологии // Цифровая стоматология. 2017. Т. 6, № 1(6). С. 31–33.
3. Гордеева А.И., Рагулина Д.Д., Саяутина Л.В. Современные аспекты лечения рецессии десны // Международный студенческий научный вестник. Сер. Медицинские науки. 2018. № 4. С. 130–133.
4. Дзгоева З.Г., Борукаева З.К., Беленчиков А.А. Клиническое обоснование применения препаратов на основе гиалуроновой кислоты при лечении заболеваний пародонта // International scientific review. 2017. № 5(36). С. 107–108.
5. Жданов Е.Ф., Февралева А.Ю. Анализ значения десневого фенотипа при выборе хирургического метода закрытия рецессии десны // Пародонтология. 2006. № 1. С. 33–39.
6. Знаменская Ю.П. Применение препарата на основе гиалуроновой кислоты при augmentации лунок удаленных зубов перед дентальной имплантацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 24 с.
7. Костионова-Овод И.А. Оптимизация хирургического лечения локальной формы рецессии десны: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2020. 142 с.
8. Ксюга С.Ю., Воинова С.О. Возможности применения гиалуроновой кислоты в стоматологии // Dental Forum. 2016. № 4. С. 40–41.
9. Михалин А.Н. Практическое применение гиалуроновой кислоты в стоматологии // Медицинский алфавит. 2010. Т. 4, № 16. С. 53–54.
10. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине // Вестник Башкирского университета. 2012. Т. 17, № 3. С. 1220–1241.
11. Оценка эффективности препарата «Revident» при комплексном лечении пародонтита / М.М. Салихова, М.А. Джанбулатов, П.Н. Рашкуева и др. // Проблемы экологической медицины: сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2018. С. 261–266.
12. Орехова Л., Лобода Е., Яманидзе Н., Бусарова Н. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта // Цифровая стоматология. 2019. Т. 11, № 2. С. 15–20.
13. Поткин С.Б. Оптимизация методов высокочастотного ультразвукового исследования кожи и мягких тканей после контурной инъекционной пластики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 24 с.
14. Рунова Г.С., Гугкаева З.Д. Ликвидация рецессий, современный подход к пластической периодонтальной хирургии // Медицинский совет. 2011. № 7-8. С. 107–109.
15. Смирнова С.С. Оптимизация лечения рецессии десны пациентов стойким биотипом десны на фоне воспалительных заболеваний пародонта // Проблемы стоматологии. 2010. № 4. С. 4–11.
16. Тихонова О.И. Применение препаратов на основе гиалуроновой кислоты и диодного лазера при хирургическом лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней и тяжелой степени: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 102 с.

---

**АЗИЗОВА ДИНА АНВАРОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (duim-09@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1656-4604>).

**ХАИРУТДИНОВА АЙГУЛЬ РАФИКОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (ajgele4ka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4151-058X>).

**НАЗМУТДИНОВА КАМИЛЛА РУСТЕВОНА** – студентка V курса, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (nazmutdinova061kama@gmail.com).

---

Dina A. AZIZOVA, Aigul R. KHAIRUTDINOVA, Kamilla R. NAZMUTDINOVA

#### THE PRACTICE OF USING HYALURONIC FILLERS IN DENTISTRY

**Key words:** hyaluronic acid, surgical dentistry, gum recessions, hyaluronic fillers.

*In the human body, the hyaluronic acid is involved in performing a number of important functions, such as repair, regeneration, protection, it increases proliferation and differentiation of cells in various tissues as well.*



Due to proven biocompatibility of hyaluronic acid with the body, it has been widely used in dentistry. To date, periodontal disease is one of the most common causes of untimely tooth loss among adults around the world. Dentistry has begun to introduce actively innovative methods for treating gum recession, including the use of hyaluronic fillers.

**The purpose of the study was to determine the effectiveness of using a gel based on hyaluronic acid in Miller's class 1 and 2 gingival recession.**

**Materials and methods.** This study involved 28 persons aged 35 to 45 years, of whom 13 were men and 15 were women. All participants were somatically healthy, without pathology. They were divided into two groups: the study group – 18 people and the control group – 10 people. After a thorough clinical and instrumental study, which included history taking, asking about complaints, identifying bad habits, passing questionnaires, oral examination, computed tomography, all subjects were made a diagnosis by ICD-10 (K06.0: gum recession), the diagnosis was further clarified according to Miller's classification. Only patients with Miller's class 1 and 2 gingival recession were selected. Patients of two separate groups received professional oral hygiene as the main therapy. Next, the patients of the study group received injections with hyaluronic acid. The SAS JMP and STATISTICA programs were used for statistical data processing.

**Research results.** During the follow-up period, 54 teeth with Miller's class 1 and 2 gingival recession were treated. At this, the depth of recessions before therapy in the study group was  $2.35 \pm 0.16$  mm, the width of recessions was  $4.22 \pm 0.14$  mm, the thickness of the gum was  $0.43 \pm 0.01$  mm, and in the control group the depth of recessions was  $2.43 \pm 0.14$ , the width was  $4.21 \pm 0.16$  mm, the thickness of the gum was  $0.45 \pm 0.01$  mm. Patients of both the study and control groups complained of aesthetic dissatisfaction with the appearance of teeth where there was a recession. There were also complaints about bleeding gums, sensitivity of the teeth necks as well as unpleasant taste and bad breath. After the therapy, a month later, complaints of aesthetic dissatisfaction in the control group amounted to only 5.6%, and in the study group – 70%, which indicates a high effectiveness of the procedure. In the study group, a month later, there were practically no complaints of bleeding gums, bad breath and sensitivity in the area of the teeth necks, and these indicators remained stable up to six months. In the control group, complaints returned to their initial values within six months.

**Conclusions.** The data obtained on the use of hyaluronic acid-based gel in dental practice in the treatment of Miller's class 1 and 2 gingival recession indicate a high effectiveness of this drug as part of the combined therapy of periodontal patients.

#### References

1. Belousova O.V., Belousov E.A., Korol'kova A.I. *Issledovanie assortimenta kosmeticheskikh sredstv, sodержashchikh gialuronovuyu kislotu, v aptechnykh organizatsiyakh gorod Belgorod* [Research of the range of cosmetics containing hyaluronic acid in pharmaceutical organizations of the city of Belgorod]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya*, 2017, no. 12 (261), iss. 38, pp. 98–111.
2. Busarova N. *Gialuronovaya kislota i ee primeneniye v stomatologii* [Hyaluronic acid and its application in dentistry]. *Tsifrovaya stomatologiya* [Digital Dentistry], 2017, vol. 6, no. 1 (6), pp. 31–33.
3. Gordeeva A.I., Ragulina D.D., Sayutina L.V. *Sovremennyye aspekty lecheniya retsessii desny* [Modern aspects of gum recession treatment]. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik: seriya «Meditsinskie nauki»*, 2018, no. 4, pp. 130–133.
4. Dzgoeva Z.G., Borukaeva Z.K., Belenchekov A.A. *Klinicheskoe obosnovaniye primeneniya preparatov na osnove gialuronovoi kisloty, pri lechenii zabolevaniy parodonta* [Clinical justification of the use of hyaluronic acid-based drugs in the treatment of periodontal diseases]. *International scientific review*, 2017, no. 5(36), pp. 107–108.
5. Zhdanov E.F., Fevraleva A.Yu. *Analiz znacheniya desnevnogo fenotipa pri vybore khirurgicheskogo metoda zakrytiya retsessii desny* [Analysis of the value of the gingival phenotype when choosing a surgical method for closing gum recession]. *Parodontologiya*, 2006, no. 1, pp. 33–39.
6. Znamenskaya Yu.P. *Primeneniye preparata na osnove gialuronovoi kisloty pri augmentatsii lunok udalennykh zubov pered dental'noi implantatsiei: avtoref. dis. ... kand. med. Nauk* [The use of a preparation based on hyaluronic acid in the augmentation of the wells of removed teeth before dental implantation. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2021, 24 p.
7. Kostionova-Ovod I.A. *Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya lokal'noi formy retsessii desny: dis. ... kand. med. nauk.* [Optimization of surgical treatment of a local form of gingival recession. Cand. Diss.]. Samara, 2020, 142 p.
8. Kosyuga S.YU., Voinova S.O. *Vozmozhnosti primeneniya gialuronovoi kisloty v stomatologii* [The possibilities of using hyaluronic acid in dentistry]. *Dental Forum*, 2016, no. 4, pp. 40–41.
9. Mikhailin A.N. *Prakticheskoye primeneniye gialuronovoi kisloty v stomatologii* [The practical application of hyaluronic acid in dentistry]. *Meditsinskii alfavit*, 2010, vol. 4, no. 16, pp. 53–54.

10. Sigaeva N.N., Kolesov S.V., Nazarov P.V., Vil'danova R.R. *Khimicheskaya modifikatsiya gialuronovoi kisloty i ee primenenie v meditsine* [Chemical modification of hyaluronic acid and its use in medicine]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2012, vol. 17, no. 3, pp. 1220–1241.

11. Salikhova M.M., Dzhanbulatov M.A., Rashkueva P.N. et al. *Otsenka ehffektivnosti preparata «Revident» pri kompleksnom lechenii parodontita* [Evaluation of the effectiveness of the drug «Revident» in the complex treatment of periodontitis]. In: *Problemy ehkologicheskoi meditsiny: sb. materialov VIII Respublikanskoj nauch.-prakt. konf.* [Problems of environmental medicine: collection of materials of the VIII Republican Scientific and Practical Conference]. Makhachkala, Dagestan State University Publ., 2018, pp. 261–266.

12. Orekhova L., Loboda E., Yamanidze N., Busarova N. *Primenenie gialuronovoi kisloty v kompleksnom lechenii zabolevanii parodonta* [The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases]. *Tsifrovaya stomatologiya*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 15–20.

13. Potkin S.B. *Optimizatsiya metodov vysokochastotnogo ul'trazvukovogo issledovaniya kozhi i myagkikh tkanei posle konturnoi in'ektsionnoi plastiki: avtoref. dis. ... kand. med. Nauk* [Optimization of methods of high-frequency ultrasound examination of skin and soft tissues after contour intsection plastic surgery. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2022, 24 p.

14. Runova G.S., Gugkaeva Z.D. *Likvidatsiya retsessii, sovremennyi podkhod k plasticheskoi periodontal'noi khirurgii* [Elimination of recessions, a modern approach to plastic periodontal surgery]. *Meditsinskii sovet*, 2011, no. 7-8, pp. 107–109.

15. Smirnova S.S. *Optimizatsiya lecheniya retsessii desny patsientov stoikim biotipom desny na fone vospalitel'nykh zabolevanii parodonta* [Optimization of treatment of gum recession in patients with persistent gum biotype against the background of inflammatory periodontal diseases]. *Problemy stomatologii*, 2010, no. 4, pp. 4–11.

16. Tikhonova O.I. *Primenenie preparatov na osnove gialuronovoi kisloty i diodnogo lazera pri khirurgicheskom lechenii patsientov s khronicheskim parodontitom srednei i tyazheloi stepeni: dis. ... kand. med. nauk.* [The use of preparations based on hyaluronic acid and a diode laser in the surgical treatment of patients with chronic periodontitis of moderate and severe degree. Diss. of Cand.]. Moscow, 2019, 102 p.

---

**DINA A. AZIZOVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (duim-09@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1656-4604>).

**AYGUL R. KHAIRUTDINOVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (ajgele4ka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4151-058X>).

**KAMILLA R. NAZMUTDINOVA** – 5<sup>th</sup> year Student, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (nazmutdinova061kama@gmail.com).

---

**Формат цитирования:** Азизова Д.А., Хаирутдинова А.Р., Назмутдинова К.Р. Практика применения гиалуроновых филлеров в стоматологии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 10–16. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-10-16.

Л.А. ЕФТЕЕВ, Ю.С. ЕСАКОВ, Д.С. БЛИНОВ, Е.С. МАРЧЕНКО,  
С.Е. ЗОТОВ, Е.В. БЛИНОВА, В.Г. ШАТАЛОВ

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОРОШКОВОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ОБЛИТЕРАЦИИ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ\*

**Ключевые слова:** порошок никелида титана, плевродез, пролиферация, культура клеток, мыши, минипиги.

Плевродез занимает важное место в комплексном лечении метастатического плеврита при прогрессировании различных форм злокачественных опухолей. Несмотря на разнообразие агентов, предложенных для химического плевродеза, до настоящего времени отсутствует универсальная методика, полностью удовлетворяющая требованиям безопасности и эффективности, в связи с чем сохраняет актуальность поиск новых веществ для облитерации плевральной полости, обладающих минимальным профилем токсичности и побочных эффектов.

**Цель работы** заключается в изучении биологического действия порошкового никелида титана, предназначенного для облитерации плевральной полости, на животных и в опытах *in vitro*.

**Материал и методы исследования.** В работе изучен порошковый никелид титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм. Цитотоксичность никелида титана определена в культуре фибробластов и эндотелиоцитов человека с помощью МТТ-теста. Острая токсичность порошка изучена при его внутрибрюшинном введении белым лабораторным мышам. Эффективность плевродеза определена при распылении порошкового никелида титана в плевральную полость минипигов при макро- и микроскопическом патоморфологическом исследовании плевры.

**Результаты.** В клеточных культурах фибробластов и эндотелиоцитов человека показано, что порошок никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100) мкм не приводит к лизису клеток и изменению их цитоморфологии. Исследуемый порошок не обладает токсическими свойствами при внутрибрюшинном введении мышам-альбиносам обоего пола в дозе 2000 мг/кг. Распыление порошка никелида титана в плевральную полость минипигов обеспечивает эффективный и безопасный плевродез к 14–21-м суткам послеоперационного периода, характеризующийся распространением спаечного процесса во всех отделах плевральной полости с полной облитерацией синусовых пространств без формирования воспалительного плеврального выпота и кровотечения.

**Выводы.** Применение порошка никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм обеспечивает эффективный и безопасный плевродез.

**Введение.** Эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости злокачественными новообразованиями во всех регионах мира. Совершенствование методов лекарственного, хирургического и радиотерапевтического методов лечения приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с различными опухолями, что, в свою очередь, делает актуальной проблему обеспечения лучшего качества жизни пациентов с генерализованными формами онкологических заболеваний. Так, одной из важных

\* Исследование выполнено при поддержке гранта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении (Договор 2002-30/23-1НИР от 01.06.2023).

проблем онкологии остается лечение пациентов с метастатическим плевритом, имеющее особое значение при прогрессировании рака легкого, молочной железы, лимфопролиферативных заболеваний и опухолей яичников [3, 7].

Огромную роль в формировании плеврального выпота играет париетальная плевро. Физиологический баланс клеточных и тканевых механизмов плевры, а именно продукция плевральной жидкости мезотелием и ее реабсорбция путем лимфатического дренажа, способствует поддержанию нормального объема плевральной жидкости [6, 13]. Метастатическое поражение плевры может происходить гематогенным, лимфогенным, контактным или смешанным путями в зависимости от этиологии первичной опухоли. Опухолевые депозиты на листках плевры могут стимулировать самостоятельную секрецию плевральной жидкости опухолевыми клетками, а также способствовать экстравазации плазмы крови из патологически измененных кровеносных сосудов, образованных в процессе неоангиогенеза. Кроме того, опухолевые клетки производят различные цитокины, которые повышают проницаемость капилляров, кровоснабжающих плевру [6]. Метастазирующая опухоль проникает в лимфатические капилляры плевры, что может вызывать их обструкцию, блокировать лимфатические устья и препятствовать лимфатическому дренажу из плевральной полости. Таким образом, возникает дисбаланс между секрецией и реабсорбцией плевральной жидкости, приводящий к ее патологическому накоплению в плевральной полости [6, 12].

В течение длительного времени было предложено множество методов плевродеза [1, 3, 5]. К ним относятся как механическое абразивное воздействие на плевру (подобная операция впервые выполнена хирургом E.D. Churchill в США в 1941 г.), так и различные химические склерозанты – антибиотики (тетрациклин, эритромицин и др.), антисептики (нитрат серебра, перекись водорода, повидон-йод), цитостатики (блеомицин, доксорубицин и др.) и даже колонии бактерий (*Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium parvum*) [9, 10]. Несмотря на многообразие предложенных методик, часть из которых не применима в широкой практике из-за недоступности препаратов, стоимости, профиля токсичности или сложности использования, одним из распространенных методов химического плевродеза остается медицинский тальк, зарекомендовавший себя как эффективный и доступный препарат [2, 5, 12]. Однако недостатками плевродеза тальком являются выраженные воспалительные изменения со стороны плевральной полости, риск развития эмпиемы плевры, а также доступность официальных препаратов для внутривнутриплеврального введения на территории России [2]. Современный агент для плевродеза должен обладать возможностью индуцировать спаечный процесс, вызывать минимальные местные и системные воспалительные реакции, а также быть доступным для широкого применения [4].

Таким образом, актуален поиск альтернативных методов облитерации плевральной полости, не уступающих медицинскому тальку по эффективности, но вместе с тем обладающих меньшей токсичностью.

**Цель исследования** – изучить биологическое действие порошкового никелида титана на животных и в опытах *in vitro*.

**Материалы и методы.** Предметом исследования стал порошок никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100).

In vitro исследования проводили в культуре фибробластов человека (АТСС, США) и культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (АТСС, США) в культуральных флаконах Т-25. Клетки инкубировали в среде DMEM/F12 с добавлением по объему 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% противомикробных средств (бензилпенициллина натриевая соль 100 ЕД/мл, 100 мг/мл стрептомицина) в CO<sub>2</sub> инкубаторе во влажной атмосфере, содержащей 5% углекислого газа при температуре 37 °С. Степень лизиса и жизнеспособность клеток оценивали с помощью теста с триметилтетразолием хлоридом (МТТ-тест).

Исследование острой токсичности никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100) мкм проводили на лабораторных мышах-альбиносах обоего пола ( $n = 20$ ), разделенных на две группы по пять особей каждого пола в группе, которым внутрибрюшинно в объеме воздуха не более 25 мл/кг веса животного под изофлурановым наркозом распыляли только воздух (группа контроля) и порошковый никелид титана в дозе 2 г/кг веса (экспериментальная группа). Определяли выживаемость животных в течение 14 суток, а также морфологические характеристики внутренних органов, окрашенных гематоксилином и эозином по стандартной методике, после выведения мышей из эксперимента [11].

Изучение эффективности применения порошка никелида титана для формирования экспериментального плевродеза проводили на минипигах ( $n = 9$ ), которым под общим обезболиванием с использованием эндотрахеального ветеринарного наркоза проводили эндоскопическую торакоскопию с распылением порошка никелида титана справа на висцеральную и париетальную плевру в дозе 14 г. Левая плевральная полость служила контролем. Морфологическую картину образования плевральных спаек оценивали на 7-, 14-, 21-е сутки после выведения животных из эксперимента. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, гистохимические исследования проводили с окрашиванием Трихром Массон и на коллаген IV типа [8]. Для морфоиммуногистохимической оценки степени фиброза в плевре нами была использована модифицированная шкала степени фиброза Эшкрофта [5].

Результаты представлены в виде средней величины и стандартного отклонения. Для межгруппового сравнения использовали  $t$ -тест после проверки степени дисперсии в группах. Различия считали достоверными при вероятности ошибки менее 5%.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Порошок никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм в тесте МТТ в культуре фибробластов и эндотелиоцитов при 24-часовой инкубации в диапазоне концентраций 0,1; 1,0; 10,0; 100,0 мг/мл, 1 и 10 мг/мл не приводил к лизису клеток и изменению их цитоморфологии. Балл оценки цитотоксичности и в первом, и во втором случае составил 0.

В течение эксперимента по изучению острой токсичности порошка никелида титана не было зарегистрировано гибели ни в группе самцов, ни в группе самок. При анализе динамики массы тела в группе самцов и самок лабораторных мышей-альбиносов после внутрибрюшинного введения (распыления) порошкового никелида титана не наблюдали статистически значимого отставания (прироста) массы тела в процентах от зафиксированной в первый день эксперимента массы тела мышей группы контроля (таблица).

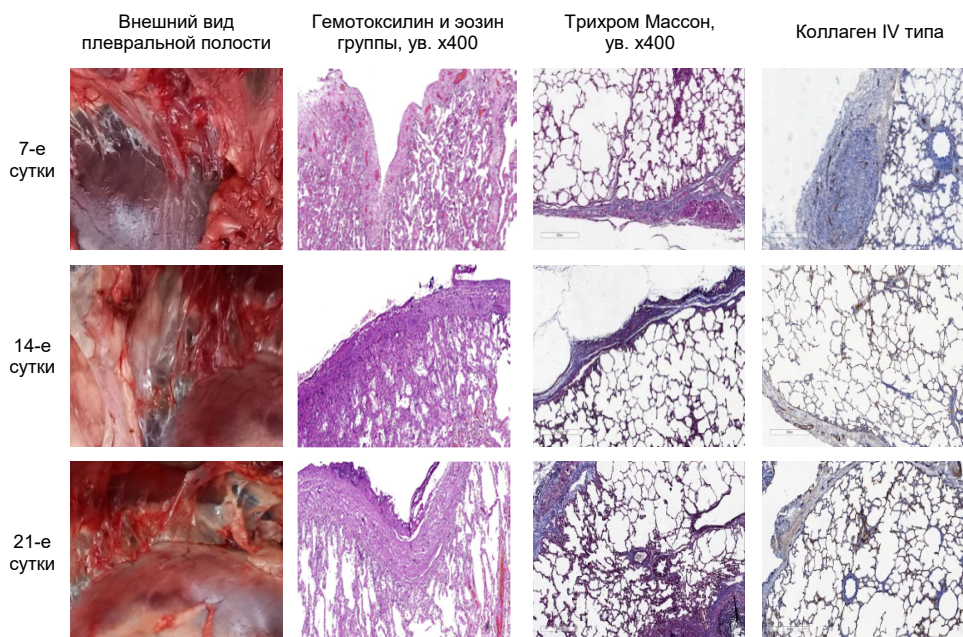
**Масса тела в группах самцов и самок мышей после внутрибрюшинного введения (распыления) порошкового никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100) мкм, % к первому дню**

День наблюдения	Масса тела самцов		Масса тела самок	
	контрольная группа (n = 5)	экспериментальная группа (n = 5)	контрольная группа (n = 5)	экспериментальная группа (n = 5)
1	100±0	100±0	100±0	100±0
2	104,3±0,9	102,4±0,8	100,8±0,8	101±0,6
3	107±1,1	106,5±1,1	101,6±1	101,7±1,1
4	108,7±1,1	108,2±0,4	104,8±1,3	104,2±0,8
5	109,6±1,6	106,9±1,1	106,5±1	105,8±0,9
6	111,3±1,6	109,6±1,1	107,3±1,1	107,4±1,1
7	112,2±1,1	110,4±0,1	108,5±1,2	109,1±0,9
8	114,8±1,6	111,2±0,9	112,2±1,2	110,8±1,6
9	116,5±1,6	114,1±1,2	112,2±1,2	112,4±1,8
10	118,3±2,3	117,8±1,1	112,9±1,1	114,1±1,8
11	120,9±1,9	119,8±1,1	117±1,2	116,6±1,9
12	121,8±1,6	120,1±1,2	118,6±1	117,5±2,4
13	124,4±2,3	122±1,2	119,4±0,3	119,9±1,7
14	125,2±2,1	124,6±1,7	121,8±1,3	119,9±1,7

При клиническом осмотре животных в течение суток в обеих группах (контрольная и опытная) в подгруппах самцов и самок регистрировали некоторую заторможенность, обусловленную наркозом и внутрибрюшинным распылением, после чего в течение 14 суток изменений спонтанного поведения и внешнего состояния животных не наблюдали. При внешнем осмотре выведенных из эксперимента животных контрольной и опытных групп существенных отличий не отмечено: животные правильного телосложения, средней упитанности, шерсть белая, чистая, целостность костей не нарушена, движения в суставах свободные. Видимые слизистые оболочки были бледными, гладкими. Естественные отверстия не загрязнены. Существенных патологоанатомических изменений не обнаружено, установлены признаки спайкообразования в брюшной полости, формирования конгломератов никелида титана, покрытых неравномерной по толщине соединительнотканной капсулой. Таким образом, порошковый никелид титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100) мкм не обладает токсическими свойствами при внутрибрюшинном введении (распылении) у мышей-альбиносов обоего пола в дозе 2000 мг/кг, что делает нецелесообразным изучение острой токсичности в меньших дозах с определением зависимости «доза – токсический эффект».

Летальность в группе минипигов с экспериментальным плевродезом не зарегистрирована. На 7-е сутки после экспериментально-хирургического воздействия макроморфологическая картина плевральной полости животных, получавших порошковый никелид титана, характеризовалась преобладанием умеренно выраженного спаечного процесса, представленного рыхлыми и плотными соединительно-тканными тяжами в разных отделах плевральной полости (преимущественно в области плевральных синусов), лишь в одном наблюдении отмечали наличие единичных рыхлых плевральных сращений (рисунок).





Соответствие макроскопической, морфологической и иммуногистохимической картины висцеральной плевры на 7-, 14- и 21-е сутки после плевродеза порошком никелида титана

Висцеральная плевра была утолщена от 25 до 30 мкм, плевральный выпот составил  $25 \pm 3,2$  мл. Гистологические препараты висцеральной и париетальной плевры во всех наблюдениях имели слабые явления лимфогистиоцитарной инфильтрации. При окрашивании по Трихром Массон единичные соединительнотканые волокна демонстрировали окрашивание в синий цвет, коллагеновые волокна имели очаговое цитоплазматическое окрашивание на коллаген IV типа. Оценка степени фиброза по модифицированной шкале Эшкрофта составила 1 балл. К 14-м суткам эксперимента после интраплеврального распыления никелида титана спаечный процесс распределялся равномерно по всем отделам плевральной полости с полной облитерацией синусовых пространств, плевральный выпот составлял  $31 \pm 2,7$  мл. При микроскопическом исследовании препаратов висцеральной и париетальной плевры во всех наблюдениях были отмечены слабые явления лимфогистиоцитарной инфильтрации. Висцеральная плевра была утолщена от 25 до 40 мкм. В субплевральной паренхиме легкого наблюдалось незначительное утолщение межальвеолярных перегородок из-за небольшого отека и лимфоплазмоцитарной инфильтрации. Соединительнотканые волокна, содержащие коллаген IV, составляли 25%. Оценка степени фиброза по модифицированной шкале Эшкрофта составила 3 балла. В группе животных, выведенных из эксперимента на 21-е сутки после осуществления экспериментального плевродеза, макроморфологическая картина спаечного процесса была представлена равномерным распространением спаечного процесса во всех отделах плевральной полости с полной облитерацией синусовых пространств. Макроскопически отсутствовали признаки воспалительных изменений, плевральный выпот по объему не превышал 10–15 мл, регистрировали небольшое утолщение висцеральной плевры. Париетальная

плевра была утолщена от 25 до 45 мкм. В субплевральной паренхиме легкого наблюдалось незначительное утолщение межальвеолярных перегородок из-за начинающихся явлений склероза. На фоне плевродеза никелида титана ни в одной экспериментальной группе и ни у одного животного не регистрировали явлений гемоторакса. При окрашивании по Трихром Массон соединительно-тканые волокна покрывались синим цветом, 50% составляли коллагеновые волокна IV типа. Оценка степени фиброза по модифицированной шкале Эшкрофта – 4 балла.

Таким образом, в результате проведения комплексного токсикологического, экспериментально-хирургического и патоморфологического исследования было установлено, что порошок никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100) мкм не обладает цитотоксическими свойствами в отношении популяций клеток, представленных в месте потенциального контакта в организме человека. Также порошок никелида титана не вызывает развития токсических реакций со стороны организма лабораторных мышей при его внутрибрюшинном введении в дозе 2 000 мг/кг. В экспериментах на минипигах установлено, что плевродез с применением порошкового никелида титана вызывает полную облитерацию плевральной полости без развития воспалительных и геморрагических нежелательных эффектов.

**Выводы.** 1. Порошок никелида титана со степенью дисперсности частиц от 20 до 160 мкм с медианой 80 (60; 100) мкм при 24-часовой инкубации в диапазоне концентраций 0,1; 1,0; 10,0; 100,0 мкг/мл; 1 и 10 мг/мл не вызывает цитотоксических реакций в культурах фибробластов и эндотелиоцитов человека.

2. Порошок никелида титана не обладает системной токсичностью при его внутрибрюшинном распылении лабораторным мышам обоего пола в дозе 2000 мг/кг.

3. Порошок никелида титана обеспечивает формирование распространенного спаечного процесса во всех отделах плевральной полости с полной облитерацией синусовых пространств без формирования воспалительного плеврального выпота к 14–21-м суткам послеоперационного периода.

#### Литература

1. Внутриплевральная пролонгированная фотодинамическая терапия у больных злокачественным плевритом / *Е.В. Филоненко, О.В. Пикин, А.Х. Трахтенберг и др.* // *Biomedical Photonics*. 2015. Т. 4(S1). С. 78–78.

2. *Жестков К.Г., Ядута Р.Т.* Торакоскопическая плеврэктомия и декортикация при метастатическом плеврите: аспекты хирургической техники // *Поволжский онкологический вестник*. 2016. № 2. С. 43–47.

3. Использование мультимодального подхода в лечении больных со злокачественными поражениями плевры / *Е.В. Левченко, О.Ю. Мамонтов, К.Ю. Сенчик и др.* // *Вопросы онкологии*. 2015. Т. 3, № 61. С. 401–406.

4. Новый метод облитерации плевральной полости порошком никелида титана (экспериментальное исследование) / *Ю.С. Есаков, Л.А. Ефтеев, Д.Н. Шимановский и др.* // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия* (Пироговский научный журнал). 2023. Т. 7, № 3. С. 12–18.

5. *Beltsios E.T., Mavrovounis G., Adamou A. et al.* Talc pleurodesis in malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, vol. 69, pp. 832–842. DOI: 10.1007/s11748-020-01549-2.

6. *Jovanovic D.* Etiopathogenesis of malignant pleural effusion. *AME Med J.*, 2021, vol. 6, p. 28.

7. *Kassirian S., Hinton S.N., Cuninghame S. et al.* Diagnostic sensitivity of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions: Systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 2023, vol. 78, pp. 32–40. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217959.



8. Lattouf R., Younes R., Lutomski D. et al. Picrosirius red staining: a useful tool to appraise collagen networks in normal and pathological tissues. *J Histochem Cytochem*, 2014, vol. 62(10), pp. 751–758. DOI: 10.1369/0022155414545787.
9. Mierzejewski M., Korczynski P., Krenke R. et al. Chemical pleurodesis – a review of mechanisms involved in pleural spaceobliteration. *Respir Res.*, 2019, vol. 20(1), p. 247.
10. Psallidas I., Kalomenidis, I., Porcel J.M. et al. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. *Eur Respir Rev.*, 2016, vol. 25, pp. 189–198.
11. Sullivan D.W. Jr, Gad S.C. Tenth Triennial Toxicology Salary Survey. *Int J Toxicol.*, 2020, vol. 39(3), pp. 189–197. DOI: 10.1177/1091581820910378.
12. Sundaralingam A., Bedawi E.O., Harriss E.K. et al. The Frequency, Risk Factors, and Management of Complications From Pleural Procedures. *Chest.*, 2021, vol. 161, pp. 1407–1425. DOI: 10.1016/j.chest.2021.11.031.
13. Yalcin N.G., Choong C.K., Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin.*, 2013, vol. 23(1), pp. 1–10.

---

**ЕФТЕЕВ ЛЕОНИД АЛЕКСАНДРОВИЧ** – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (efteevla@zdrav.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-0742>).

**ЕСАКОВ ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Россия, Москва (lungssurgery@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>).

**БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (blinov-pharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

**МАРЧЕНКО ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА** – доктор физико-математических наук, заведующая лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, заведующая кафедрой прочности и проектирования, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия, Томск (89138641814@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>).

**ЗОТОВ СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ** – студент V курса, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (s.e.zotov@yandex.ru).

**БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

**ШАТАЛОВ ВИТАЛИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Россия, Москва (v.g.shatalov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9004-0476>).

---

Leonid A. EFTEEV, Yuri S. ESAKOV, Dmitry S. BLINOV, Ekaterina S. MARCHENKO, Sergey E. ZOTOV, Ekaterina V. BLINOVA, Vitaly G. SHATALOV

#### EXPERIMENTAL STUDY OF THE BIOLOGICAL EFFECT OF TITANIUM NICKELIDE POWDER INTENDED FOR OBLITERATION OF THE PLEURAL CAVITY

**Key words:** titanium nickelide powder, pleurodesis, proliferation, cell culture, mice, minipigs.

*Pleurodesis occupies an important place in the complex treatment of metastatic pleurisy in progression of various forms of malignant tumors. Despite the variety of agents proposed for chemical pleurodesis, there is still no universal technique that fully meets safety and effectiveness requirements, by virtue whereof the search for new substances for pleural cavity obliteration with a minimal profile of toxicity and side effects remains relevant.*

**The purpose of the work** is to study the biological effect of titanium nickelide powder, intended for obliteration of the pleural cavity, in animals and in vitro experiments.

**Research material and methods.** In this work, powdered titanium nickelide with a particle dispersion degree from 20 to 160 microns was studied. Cytotoxicity of titanium nickelide was

determined in the culture of human fibroblasts and endotheliocytes using the MTT assay. The powder's acute toxicity was studied when it was administered intraperitoneally to white laboratory mice. The effectiveness of pleurodesis was determined by spraying titanium nickelide powder into the pleural cavity of minipigs during macro- and microscopic pathomorphological examination of the pleura.

**Results.** In cell cultures of human fibroblasts and endotheliocytes, it was shown that titanium nickelide powder with a particle dispersion degree from 20 to 160 microns with a median of 80 (60; 100) microns did not result in cell lysis and a change in their cytomorphology. The powder under study has no toxic properties when administered intraperitoneally to albino mice of both sexes at a dose of 2000 mg/kg. Spraying titanium nickelide powder in the pleural cavity of minipigs provides effective and safe pleurodesis by the 14th–21st day of the post-operative period, characterized by the spread of the adhesive process in all parts of the pleural cavity with complete obliteration of sinus spaces without forming inflammatory pleural effusion and bleeding.

**Conclusions.** The use of titanium nickelide powder with a particle dispersion from 20 to 160 microns ensures effective and safe pleurodesis.

### References

1. Filonenko E.V., Pikin O.V., Trahtenberg A.H. et al. *Vnutriplevral'naya prolongirovannaya fotodinamicheskaja terapiya u bol'nykh zlokachestvennym plevritom* [The efficacy of intrapleural prolonged photodynamic therapy in female patient with malignant pleuritis]. *Biomedical Photonics*, 2015, vol. 4, no.S1, p. 78.
2. Zhestkov K.G., Yaduta R.T. *Torakoskopicheskaya plevrektomiya i dekortikatsiya pri metastaticheskoy plevrite: aspekty khirurgicheskoi tekhniki* [Thoracoscopic pleurectomy decortication with metastatic pleurisy: aspects of surgical techniques]. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*, 2016, no. 2, pp. 43–47.
3. Levchenko E.V., Mamontov O.Yu., Senchik K.Yu. et al. *Ispol'zovanie mul'timodal'nogo podkhoda v lechenii bol'nykh so zlokachestvennymi porazheniyami plevry* [Multimodality approach in treatment of malignant pleural effusion]. *Voprosy onkologii*, 2015, vol. 3, no. 61, pp. 401–406.
4. Esakov Yu.S., Efteev L.A., Shimanovsky D.N. et al. *Novyi metod obliteratsii plevral'noi polosti poroshkom nikelida titana (eksperimental'noe issledovanie)* [A new method of pleural cavity obliteration by titanium nickelide (experimental study)]. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*, 2023, vol. 7(3), pp. 12–18.
5. Feltsios E.T., Mavrounis G., Adamou A. et al. *Talc pleurodesis in malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, vol. 69, pp. 832–842. DOI: 10.1007/s11748-020-01549-2.
6. Jovanovic D. *Etiopathogenesis of malignant pleural effusion. AME Med J.*, 2021, vol. 6, p. 28.
7. Kassirian S., Hinton S.N., Cuninghame S. et al. *Diagnostic sensitivity of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions: Systematic review and meta-analysis. Thorax*, 2023, vol. 78, pp. 32–40. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217959.
8. Lattouf R., Younes R., Lutomski D. et al. *Picrosirius red staining: a useful tool to appraise collagen networks in normal and pathological tissues. J Histochem Cytochem*, 2014, vol. 62(10), pp. 751–758. DOI: 10.1369/0022155414545787.
9. Mierzejewski M., Korczynski P., Krenke R. et al. *Chemical pleurodesis – a review of mechanisms involved in pleural spaceobliteration. Respir Res.*, 2019, vol. 20(1), p. 247.
10. Psallidas I., Kalomenidis, I., Porcel J.M. et al. *Malignant pleural effusion: From bench to bedside. Eur Respir Rev.*, 2016, vol. 25, pp. 189–198.
11. Sullivan D.W. Jr, Gad S.C. *Tenth Triennial Toxicology Salary Survey. Int J Toxicol.*, 2020, vol. 39(3), pp. 189–197. DOI: 10.1177/1091581820910378.
12. Sundaralingam A., Bedawi E.O., Harriss E.K. et al. *The Frequency, Risk Factors, and Management of Complications From Pleural Procedures. Chest.*, 2021, vol. 161, pp. 1407–1425. DOI: 10.1016/j.chest.2021.11.031.
13. Yalcin N.G., Choong C.K., Eizenberg N. *Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. Thorac Surg Clin.*, 2013, vol. 23(1), pp. 1–10.

---

**LEONID A. EFTEEV – a Competitor of Scientific Degree of Medical Sciences Candidate, Department of the Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (efteevla@zdrav.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-0742>).**

**YURII S. ESAKOV** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Thoracic Surgery, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Russia, Moscow (lungurgery@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>).

**DMITRY S. BLINOV** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Molecular and Clinical Pharmacology Department, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (blinov-pharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

**EKATERINA S. MARCHENKO** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, Head of the Department of Strength and Design, National Research Tomsk State University, Russia, Tomsk (89138641814@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>).

**SERGEY E. ZOTOV** – 5<sup>th</sup> course student, Clinical medicine Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (s.e.zotov@yandex.ru).

**EKATERINA V. BLINOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

**VITALY G. SHATALOV** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Anatomy, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Russia, Moscow (v.g.shatalov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9004-0476>).

**Формат цитирования:** Экспериментальное изучение биологического действия порошкового никелида титана, предназначенного для облитерации плевральной полости [Электронный ресурс] / Л.А. Ефтемеев, Ю.С. Есаков, Д.С. Блинов и др. // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 17–25. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-17-25.

DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-26-33

УДК 616-002.43,575.854,616-018,616-002.2,616.5-089,616-092.9

ББК 28.66

С.Е. МОРОЗ, Э.А. ЛАВРЕНТЬЕВА, И.В. КАСТЫРО, М.В. ХЛЫСТАЛОВ,  
С.С. ИБАДУЛЛАЕВА, Ю.Е. ДЬЯЧЕНКО, А.Ф. КАРТАШЕВА

## ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У КРЫС НА СРЕДНИХ СРОКАХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

**Ключевые слова:** аутожир, воспаление, липофилинг, моделирование липофилинга.

Аутоотрансплантация жировой ткани является широко используемой техникой в эстетической и реконструктивной хирургии, используемой для коррекции атрофических изменений и рубцовых деформаций. Жировая ткань является биологически активной субстанцией, и ее функция выходит далеко за пределы депонирования жира.

**Цель исследования** – выявить гистологические изменения аутоотрансплантатов жировой ткани и окружающих тканей у крыс после различных способов обработки жира через 30 дней после проведения хирургических вмешательств.

**Материалы и методы.** Сравнительное гистологическое исследование проводили на самцах аутобредных крыс линии Wistar возрастом 3–4 месяца, массой 195±25 г. Животные были разделены на пять групп, по шесть особей в каждой группе. 1-ю группу составили интактные животные (без воздействия); 2-ю – контрольную – животные, которым вводили физиологический раствор; 3-ю группу – животные, которым имплантировали субдермально, через разрез, диаметром 1 мм, фрагмент жира, предварительно извлеченный из разреза кожи в паховой области. Животным 4-й группы однократно с помощью шприца вводили под кожу измельченный при помощи скальпеля жир, 5-й – имплантировали жир, измельченный с помощью насадки-измельчителя в шприце Луер Лок. Производилось четыре имплантации объемом 0,05 мл. Срезы окрашивали по методу Маллори, гематоксилином и эозином, метиленовым синим. При оценке статистически значимой разницы применяли U-критерий Манна–Уитни.

**Результаты.** Морфометрические показатели дермы свидетельствуют об увеличении ее толщины, в основном сетчатого слоя, а также, что физиологически значимо, об увеличении доли сосудов микроциркуляторного русла в коже животных опытных групп. Количество профилей сальных желез у животных из опытных групп было незначительно больше, чем у животных в контрольных группах ( $p < 0,05$ ). Толщина жирового аутоотрансплантата была значимо больше у крыс 3-й группы ( $p < 0,001$ ), которым имплантировали крупный жировой фрагмент. В этой группе почти у всех крыс наблюдались патологические реакции в виде лейкоцитарных, преимущественно лимфоцитарных, инфильтраций и некрозов различной степени выраженности. У животных 4-й и 5-й групп инфильтрации, содержащие лимфоциты и фибробластоподобные клетки, также наблюдались, но были достоверно менее выраженными, чем у животных 3-й группы. У животных 5-й группы относительно крупные жировые фрагменты в окружении лимфоцитарных инфильтратов были выявлены только в коже двух крыс, у остальных животных обнаруживались жировые фрагменты микроскопических размеров, которые, как правило, были интегрированы с жировой тканью в местах трансплантации.

**Выводы.** Введение аутологичного жира может не только приводить к его постепенной деградации, но и стимулировать новообразование жировой ткани в области введения. Компоненты жирового графта (липиды) при этом включаются в состав новообразованной жировой ткани. Этот процесс тем более эффективен, чем меньше размеры вводимых частиц графта.

**Введение.** Аутоотрансплантация жировой ткани является широко используемой техникой в эстетической и реконструктивной хирургии, используемой для коррекции атрофических изменений и рубцовых деформаций [2]. Основной недостаток искусственных филлеров (наполнителей) и имплантатов состоит в том, что они являются небиологическими субстратами и нередко провоцируют

реакцию отторжения имплантата, приводят к контурным деформациям, миграции имплантата и капсулярным контрактурам [7]. Жировая ткань является биологически активной субстанцией, и ее функция выходит далеко за пределы депонирования жира. Она, точнее ее стромально-сосудистая фракция, является одним из основных источников получения мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Мультипотентность этих клеток проявляется, в частности, в возможности их дифференцировки в адипоциты, остеоциты, хондроциты и другие клетки мезенхимного происхождения [1]. Жировая ткань является более доступным источником клеточного материала, чем клетки красного костного мозга [9]. В настоящее время активно изучается воздействие МСК на стимуляцию ангиогенеза, ремоделирование фиброзной ткани и возможность реализации этих биологических эффектов в клинической практике с помощью аутотрансплантации жировой ткани в регенеративных целях как в пластической хирургии [4, 8], так и в смежных специальностях [5]. Кроме того, высока роль аутотрансплантации жира в регенеративной медицине и геронтопрофилактике.

Адипоциты в дерме считаются важными участниками восстановления и регенерации кожи, но их роль в процессе регенерации недостаточно изучена и нуждается в дальнейших исследованиях.

**Цель исследования** – изучение гистологических изменений аутотрансплантатов жировой ткани и окружающих тканей у крыс после различных способов обработки жира через 30 дней после проведения хирургических вмешательств.

**Материалы и методы.** Сравнительное гистологическое исследование проводили на самцах аутобредных крыс линии Wistar возрастом 3-4 месяца, массой  $195 \pm 25$  г. Животные были разделены на пять групп, по шесть особей в каждой группе. 1-ю группу составили интактные животные (контроль-негативная группа, без воздействия); 2-ю – контроль-позитивную группу – животные, которым вводили физиологический раствор; 3-ю группу – животные, которым имплантировали субдермально, через разрез, диаметром 1 мм, фрагмент жира, предварительно извлеченный из разреза кожи в паховой области. Животным 4-й группы однократно с помощью шприца вводили под кожу измельченный при помощи скальпеля жир, 5-й – имплантировали жир, измельченный с помощью насадки-измельчителя в шприце Луер Лок. Производилось четыре имплантации объемом 0,05 мл. Материал забирали из паховой области под общим наркозом «Золетил 100», а далее вводили в межлопаточную область спины, слегка приподнимая кожу для субдермального введения на участке  $1 \text{ см}^2$ . Через 30 дней проводили эвтаназию животных при помощи токсичных доз раствора «Золетил 100». Для гистологического исследования забирали лоскут кожи площадью  $4 \text{ см}^2$ , фиксировали его в 10%-м нейтральном формалине. Фиксацию, приготовление и окрашивание препаратов проводили согласно классическим методикам. Срезы окрашивали по методу Маллори, гематоксилином и эозином, метиленовым синим. Препараты сканировались на микроскопе KFBIO 400 (Konfoong Biotech International Co., Ltd., КНР). Сканированные срезы анализировались при помощи программного обеспечения Aperio ImageScope v12.2.2.5015 (Leica Microsystems, Франция). При гистологическом исследовании учитывали характеристики эпидермиса, дермы и подкожной жировой основы, оценивали удельную долю сосудов микроциркуляторного русла. От каждого животного из группы исследовали по одному срезу. Измерения проводили при максимальном увеличении до 400, в полях зрения, где присутствовали сосуды. Проводили измерение суммарной площади сосудов микроциркуляторного

русла (МЦР) в дерме, затем измеряли общую площадь дермы в поле зрения. Расчет вели по формуле

$$P = \frac{\Delta S_c}{S_d},$$

где  $P$  – удельная доля сосудов, %;  $\Delta S_c$  – суммарная площадь сосудов в поле зрения, мкм<sup>2</sup>;  $S_d$  – площадь дермы в поле зрения, мкм<sup>2</sup>. Площадь сальных желез определяли при помощи программного обеспечения Aperio ImageScore v12.2.2.5015 (Leica Microsystems, Франция), обводя контуры исследуемого объекта.

Морфометрические исследования проводили с использованием окуляр-микрометра. В каждом образце делали 10 измерений эпидермиса и 10 измерений дермы. Затем рассчитывали среднее значение. Эпидермис измеряли от рогового слоя до базальной мембраны, исключая места с воронкой волосяного фолликула.

Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel» версии 2010. Для оценки статистической значимости различий в группах вычисляли следующие величины: выборочное среднее ( $\bar{x}$ ), разность выборочных средних ( $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ ), стандартную ошибку разности выборочных средних ( $S_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$ ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для разности средних. Критической величиной уровня значимости считали  $p = 0,05$ . При оценке статистически значимой разницы применяли U-критерий Манна–Уитни.

Исследования на животных проводились согласно требованиям Приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено Этическим комитетом МИ РУДН им. П. Лумумбы протокол № 02-24д от 20.02.2024.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Данные табл. 1 указывают на состояние эпидермиса, где происходит увеличение толщины слоев клеточного эпидермиса, в основном за счет увеличения рядов клеток зернистого слоя. Это особенно демонстративно выявляется в коже крыс 4-й группы ( $p < 0,01$ ). В процессе исследования в образцах кожи опытных животных также отмечалось увеличение рядов клеток шиповатого слоя и фигур митоза (метафазных пластинок) ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1

Показатели толщины слоев клеточного эпидермиса через 30 дней после трансплантации жировой ткани, мм

Группа	Толщина	
	клеточного эпидермиса	зернистого слоя
1-я	16,6±0,54	5,2±0,47
2-я	16,2±0,63	5,0±0,33
3-я	17,9±0,45	6,5±0,38
4-я	18,2±0,67*	7,2±0,41*
5-я	17,6±0,33	6,9±0,33

Примечание. \* – значимые различия (описание см. в тексте).

Морфометрические показатели дермы (табл. 2) свидетельствуют об увеличении ее толщины, в основном, сетчатого слоя, а также, что физиологически значимо, об увеличении доли сосудов микроциркуляторного русла в коже животных опытных групп ( $p < 0,001$ ). Площадь сальных желез была значимо выше в 4-й группе по сравнению с 1-й группой (интактный контроль) ( $p < 0,05$ )



(табл. 2). Количество профилей сальных желез у крыс из опытных групп было незначительно больше, чем у крыс контрольных групп ( $p < 0,05$ ). Толщина жирового аутотрансплантата была значимо больше у животных 3-й группы ( $p < 0,001$ ), которым имплантировали крупный жировой фрагмент. В этой группе почти у всех крыс наблюдались патологические реакции в виде лейкоцитарных, преимущественно лимфоцитарных, инфильтраций и некрозов различной степени выраженности (рис. 1).

Таблица 2

**Морфометрические показатели толщины дермы, жирового трансплантата и состояния структур дермы через 30 дней после трансплантации жировой ткани**

Группа	Толщина, мкм		Площадь сальных желез, мкм <sup>2</sup>	Доля сосудов микроциркуляторного русла, %
	дермы	жирового имплантата		
1-я	348±32	0	4965,6±459	5,06±1,14
2-я	380±41	0	5120,5±637	6,05±1,22
3-я	510±56*	700±86*	4945,6±417	8,05±0,99*
4-я	630±44*	490±33	5642,6±233*	9,45±1,03*
5-я	590±22*	450±27	5324,9±146	8,65±1,07*

Примечание. \* – значимые различия (описание см. в тексте).

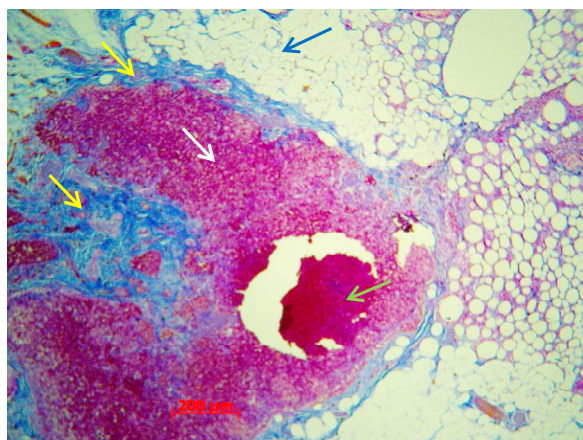


Рис. 1. Изменения в области жирового трансплантата у крыс 3-й группы: зеленая стрелка – участок некроза; белая – лимфоцитарный вал; желтые – соединительная ткань.  
Окр. по Маллори, ув. ×100

У животных 4-й и 5-й групп инфильтрации, содержащие лимфоциты и фибробластоподобные клетки, также наблюдались, но были достоверно менее выраженными, чем в 3-й ( $p < 0,01$ ). Возможно, это связано со значительным размером жирового графта, механически повреждающим окружающие ткани, и более длительным периодом распада его на мелкие фрагменты. У животных 5-й группы, которым имплантировали жир, измельченный с помощью специальной насадки, относительно крупные жировые фрагменты в окружении лимфоцитарных инфильтратов были выявлены только в коже двух крыс, у остальных животных обнаруживались жировые фрагменты микроскопических размеров, которые, как правило, были интегрированы с жировой тканью в местах трансплантации (рис. 2).



Рис. 2. Изменения в области трансплантации гомогенизированного жира у животных 5-й группы: зеленые стрелки – жировые фрагменты; красная – инфильтрат. Окр. гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$

Через 30 дней после моделирования липофилинга у животных экспериментальных групп доля сосудов МЦР была значимо выше, по сравнению с группами контроля ( $p < 0,001$ ). Согласно критерию Манна–Уитни, у крыс 3-й группы доля сосудов в области имплантации жировой ткани была значимо ниже по сравнению с группой измельченного жира (4-я группа) ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

У крыс 4-й группы, которым однократно имплантировали жир, измельченный с помощью скальпеля, так же, как и у крыс 3-й группы, сравнительно крупные жировые фрагменты округлой формы были выявлены только у двух животных. Эти фрагменты, как и в 3-й группе, сопровождалась умеренной лимфоцитарной инфильтрацией и ограниченным очаговым некрозом ткани (рис. 3). У остальных четырех крыс фрагменты жирового графта вообще не встречались в срезах кожи. Однако в зоне, где обычно располагается подкожная основа, между сетчатым слоем дермы и подкожной мышцей, регулярно встречались достаточно обширные скопления клеток жировой ткани.

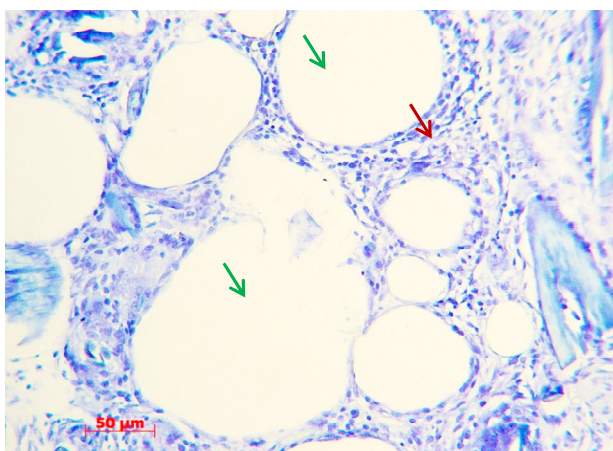


Рис. 3. Изменения в области жирового трансплантата у крыс 4-й группы: зеленые стрелки – фрагменты жира; красная стрелка – инфильтрат. Окр. метиленовым синим, ув.  $\times 100$



В соответствии с целью и задачами настоящей работы и полученными в результате экспериментального исследования данными целесообразно обсудить вопросы, касающиеся изменения морфологических показателей кожи крыс, которым проводили аутотрансплантацию жира в форме различных по размеру жировых фрагментов (графтов). Условия проведения исследования были максимально стандартизированы по виду, возрасту, массе экспериментальных животных, способу их содержания и распределению по группам. Для изучения воздействия жировых аутотрансплантатов различного размера животные были разделены на пять групп.

Многочисленные исследования показали, что жировая ткань является весьма активным в биологическом смысле видом соединительной ткани. Ее стромально-васкулярная фракция содержит мультипотентные МСК и большую популяцию клеток-прогениторов, в том числе и предшественников адипоцитов [7, 8]. Возможности МСК жировой ткани выходят за рамки локальных влияний – стимуляция ангиогенеза, ремоделирование фиброзной ткани, стимуляция раневого заживления, модуляция воспалительного и иммунного ответов и др. В настоящем исследовании выявлено, что лучшая васкуляризация наблюдалась в 4-й группе, группе измельченных скальпелем жировых графтов. Это можно объяснить меньшим размером, по сравнению с солидным жировым графтом, что обеспечивало быструю скорость неоангиогенеза у крыс 3-й группы. Лучшая васкуляризация обеспечивает, соответственно, лучшее кровоснабжение и более верхних слоев – дермы. Таким образом, в 4-й группе их толщина была выше, чем в других опытных группах.

Подкожная жировая основа выявлялась практически у всех животных опытных групп при отдаленных сроках (кроме одного животного 5-й группы на сроке 180 дней). Наилучшие показатели были определены в 3-й и 4-й опытных группах, где животным имплантировали внутрикожно графт аутожира и жир, измельченный с помощью скальпеля. Возможно, при трансплантации жира в крупных фракциях аутотрансплантат не может быть обеспечен достаточной долей сосудов для обеспечения его кровоснабжения, а значит, интеграции с реципиентными тканями. Это приводит к некрозу, который был выявлен в 3-й группе через месяц после проведения эксперимента (рис. 1). Некроз и воспаление (повреждение) в области трансплантации, возможно, являются факторами, инициирующими дифференцировку и пролиферацию гетерогенного компонента стромально-васкулярной фракции жировой ткани в липобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки и др. Это подтверждается данными других авторов [3, 6, 10].

В исследовании было установлено, что при трансплантации у крыс жировых фрагментов (4-я группа) через три месяца площадь сальных желез увеличивалась, по сравнению с контролем и группой цельного жирового графта. Это может быть учтено в исследованиях метода выбора липофилинга у пациентов, особенно в случае наличия у них заболеваний сальных желез, например, себорейного дерматита [11].

**Выводы.** Наши исследования свидетельствуют о том, что введение аутологичного жира может не только приводить к его постепенной деградации, но и стимулировать новообразование жировой ткани, изменения площади сальных желез, толщины эпидермиса и дермы в области введения. Компоненты жирового графта (липиды) при этом включаются в состав новообразованной

жировой ткани. Этот процесс тем более эффективен, чем меньше размеры вводимых частиц графта.

Существенным фактором, в значительной мере определяющим эффективность процесса, является стимуляция ангиогенеза, которая доказывается увеличением количества профилей микрососудов в срезе и их большей объемной доли во вновь образованной соединительной ткани.

*Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.*

#### Литература / References

1. Cheng C., Wang W., Pu L.L.Q. Targeted fat grafting: the concept of anatomic restoration for safe and optimal facial rejuvenation. *Aesthetic Surg J*, 2020, vol. 40(12), pp. 705–707.
2. Kastyro I.V., Kostyaeva M.G., Torshin V.I. et al. The Study of The Effect Of Stress on The Morphological Changes in The Hippocampus after Surgical Interventions in the Nasal Region. *Morfologia*, 2019, vol. 156(4), pp. 25–34.
3. Khazaei S., Keshavarz G., Bozorgi A. et al. Adipose tissue-derived stem cells: a comparative review on isolation, culture, and differentiation methods. *Cell Tissue Bank*, 2022, vol. 23(1), pp. 1–16.
4. Khouri R.K., Khouri R.K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*, 2017, vol. 140(3), pp. 466–486.
5. Negenborn V.L., Groen J.W., Smit J.M. et al. The use of autologous fat grafting for treatment of scar tissue and scar-related conditions: A systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2016, vol. 137(1), pp. 31–43.
6. Nishimura T., Hashimoto H., Nakanishi I. et al. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. *Laryngoscope*, 2000, vol. 110(8), pp. 1333–1338.
7. Peng Z., Tang P., Zhao L. et al. Advances in biomaterials for adipose tissue reconstruction in plastic surgery. *Nanotechnology Reviews*, 2020, vol. 9(1), pp. 385–395.
8. Rigotti G., Marchi A., Galie M. et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2007, vol. 119(5), pp. 1409–1424.
9. Sinno S., Mehta K., Reavey P.L. et al. Current trends in facial rejuvenation: An assessment of ASPS members' use of fat grafting during face lifting. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2015, vol. 136(1), pp. 20–30.
10. Topcu A., Aydin O. E., Mehtat U. et al. Increasing the viability of fat grafts by vascular endothelial growth factor. *Arch Facial Plast Surg*, 2012, vol. 14(4), pp. 270–276.
11. Shamloul G., Khachemoune A. An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 2: Pathophysiological clinical disorders of sebaceous glands. *Dermatol Ther*, 2021, vol. 34(2), e14862.

---

**МОРОЗ СВЕТЛАНА ЕВГЕНЬЕВНА** – аспирантка кафедры пластической хирургии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (sve5moroz@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3892-0596>).

**ЛАВРЕНТЬЕВА ЭЛИНА АВТАНДИЛОВНА** – аспирантка кафедры пластической хирургии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (laveelina@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-5863>).

**КАСТЫРО ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пластической хирургии и кафедры клинической физиологии и нелекарственных методов лечения, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (ikastyro@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>).

**ХЛЫСТАЛОВ МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ** – аспирант кафедры пластической хирургии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (hlystalov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6766-8323>).

**ИБАДУЛЛАЕВА СВЕТЛАНА СУЛЕЙМАНОВНА** – аспирантка кафедры пластической хирургии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (ibadullayeva00@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9651-949X>).

**ДЬЯЧЕНКО ОЛИЯ ЕВГЕНЬЕВНА** – ординатор кафедры нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Россия, Москва (julika-98@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-6073>).

**КАРТАШЕВА АЛЛА ФЕДОРОВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пластической хирургии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (kartasheva\_af@pfur.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8533-301X>).

---

Svetlana E. MOROZ, Elina A. LAVRENTIEVA, Igor V. KASTYRO, Maxim V. KHLYSTALOV, Svetlana S. IBADULLAYEVA, Yulia E. DYACHENKO, Alla F. KARTASHEVA

### HISTOLOGICAL CHANGES IN AUTOGRAFTS OF ADIPOSE TISSUE IN RATS IN THE MIDDLE POSTOPERATIVE PERIOD

**Key words:** autologous fat, inflammation, lipofilling, modeling of lipofilling.

Autotransplantation of adipose tissue is a widely used technique in aesthetic and reconstructive surgery for correcting atrophic changes and scar deformities. Adipose tissue is a biologically active substance and its function goes far beyond fat deposition.

**Objective.** To identify histological changes in autografts of adipose tissue and surrounding tissues in rats after various methods of fat treatment 30 days after surgical interventions.

**Materials and methods.** The animals were divided into five groups, with six individuals in each group. Group 1 consisted of intact animals (no exposure); Group 2 served as the control (saline solution); Group 3 included animals with a subdermal implantation of fat, previously extracted from a skin incision in the groin area, through a 1 mm diameter incision. In Group 4, fat crushed with a scalpel was injected under the skin with a syringe once. In Group 5, animals were implanted with fat crushed using a shredder nozzle in a Luer Lock syringe. Four implantations were performed with a volume of 0.05 ml. The sections were stained using the Mallory method, hematoxylin and eosin, methylene blue. The Mann-Whitney U test was used to assess statistically significant differences.

**Results.** Morphometric parameters of the dermis showed an increase in its thickness, mainly of the mesh layer, as well as, physiologically significant increase in the proportion of micro-circulatory vessels in the skin of animals in the experimental groups. The number of sebaceous gland profiles was slightly higher in the experimental groups compared to the control groups ( $p < 0.05$ ). The thickness of the fat autograft was significantly greater in Group 3 ( $p < 0.001$ ), where a large fat fragment was implanted, however, in this group, almost all rats had pathological reactions in the form of leukocyte (primary lymphocytic) infiltrations and varying degrees of necrosis. Infiltrations containing lymphocytes and fibroblast-like cells were also observed in animals of groups 4 and 5, but were significantly less pronounced than in Group 3. In Group 5, relatively large fat fragments surrounded by lymphocytic infiltrates were detected in the skin of only two rats, in other animals, fat fragments of microscopic size were found, which, as a rule, were integrated with the adipose tissue of the transplant site.

**Conclusions.** The introduction of autologous fat can not only lead to its gradual degradation, but also can stimulate the formation of adipose tissue in the area of administration. The components of the fat graft (lipids) become part of the newly formed adipose tissue. This process is more effective when the size of the injected graft particles is smaller.

---

SVETLANA E. MOROZ – Post-Graduate Student, Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Russia, Moscow (sve5moroz@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3892-0596>).

ELINA A. LAVRENTIEVA – Post-Graduate Student, Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Russia, Moscow (laveelina@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-5863>).

IGOR V. KASTYRO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Plastic Surgery, Department of Clinical Physiology and Non-medicinal Methods of Treatment, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Russia, Moscow (ikastyro@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>).

MAXIM V. KHLYSTALOV – Post-Graduate Student, Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Russia, Moscow (hlystalov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6766-8323>).

SVETLANA S. IBADULLAYEVA – Post-Graduate Student, Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Russia, Moscow (ibadullayeava00@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9651-949X>).

YULIA E. DYACHENKO – Resident of the Department of Neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Russia, Moscow (julika-98@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-6073>).

ALLA F. KARTASHEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Russia, Moscow (kartasheva\_af@pfur.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8533-301X>).

---

**Формат цитирования:** Гистологические изменения аутотрансплантатов жировой ткани у крыс на средних сроках послеоперационного периода [Электронный ресурс] / С.Е. Мороз, Э.А. Лаврентьева, И.В. Кастыро и др. // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 26–33. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-26-33.

Т.С. СВЕКЛИНА, С.Б. ШУСТОВ, В.А. КОЗЛОВ, С.Н. КОЛЮБАЕВА,  
А.Н. КУЧМИН, Н.А. КОЧЕРГИНА, П.Д. ОКТЫСЮК, В.В. КОНЯЕВ

### ПРОТЕОМНЫЕ РАЗЛИЧИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, сахарный диабет 2-го типа, протеом, белки, экзосомы, масс-спектрометрия.

Поиск белковых маркеров хронической сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа является актуальной задачей.

**Цель исследования:** определение фенотипа больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной или низкой фракцией выброса, в том числе отягощенной сахарным диабетом 2-го типа, на основе изучения белкового профиля крови с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, денситометрии и масс-спектрометрической идентификации белков.

**Материал и методы.** У 48 пациентов (69,1±3,1 года) с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной или низкой фракцией выброса с или без сахарного диабета 2-го типа и здоровых добровольцев исследовали протеом различными методами (выделение экзосом методом ультрацентрифугирования с последующим анализом протеома экзосом сывороток; анализ триптических низкомолекулярных фрагментов цельных сывороток пациентов методом полуквантитативной МАЛДИ масс-спектрометрии в присутствии изотопно-меченного стандарта; электрофоретическое разделение компонентов сыворотки в полиакриламидном геле с последующей денситометрией; анализ сыворотки методами ВЭЖХ-МС/МС) с целью определения специфических белков, ответственных за развитие хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа.

**Результаты исследования.** Наше исследование выявило наличие белков воспаления (фибриноген бета, гаптоглобин, серотрансферрин) и печеночной ткани (альфа-1-антитрипсин, апоВ) у исследуемых групп, часть из которых была снижена по сравнению с контрольной группой (апоВ, фибриноген бета, серотрансферрин, альфа-1-антитрипсин) на фоне проводимой стандартной терапии. ВЭЖХ-МС/МС с применением timsTOF Pro продемонстрировала более перспективные результаты. Различия между группами сравнения, полученные с помощью «gel-based» подхода (гель-электрофорез в полиакриламидном геле с дальнейшей денситометрией), были показаны для ряда других белков (сравнительно с «gel-free» подходом, подразумевающим только ВЭЖХ-МС/МС, без использования разделения в геле), что также может объясняться ограничениями каждого из методов: данные подходы к исследованию протеома являются скорее взаимодополняющими, чем взаимозаменяемыми.

**Выводы.** Существуют вариации циркулирующих белков у пациентов с сердечной недостаточностью, связанные с различиями патофизиологии хронической сердечной недостаточности, которые не полностью фиксируются действующей классификацией, основанной на определении фракции выброса. Высокопроизводительные протеомные методы анализа позволяют более точно определить критерии фенотипов хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и, соответственно, механизмы формирования патогенетических путей возникновения данного состояния.

**Введение.** В последнее десятилетие стало ясно, что неблагоприятный прогноз хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) определяется количеством и выраженностью структурно-функциональных перестроек миокарда, изменениями и интенсивностью внутри-миокардиальных взаимодействий. Парадигма развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) предполагает следующую последовательность

событий [26]: 1) сопутствующие состояния и заболевания, такие как избыточный вес/ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и артериальная гипертензия (АГ), приводят к развитию вялотекущего малосимптомного системного воспаления; 2) оно постепенно поражает эндотелиальный гликокаликс коронарного сосудистого русла и микрососудистые коллатерали; 3) генерализованное повреждение гликокаликса с развитием эндотелиопатии дестабилизирует сосудистую стенку с повышением ее проницаемости и парацеллюлярного транспорта; 4) в результате происходит инфильтрация миокарда кардиотоксическими, воспалительными и профибротическими агентами, снижается биодоступность вазоактивных медиаторов (оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата) и активность протеинкиназы G в кардиомиоцитах; 5) это, в свою очередь, вызывает гипертрофию и снижение эластичности миокарда из-за гипофосфатирования титина; 6) в результате развивается жесткость кардиомиоцитов и прогрессирующий интерстициальный фиброз, приводящий к диастолической жесткости левого желудочка и САД.

Ремоделирование миокарда при ХСН-СФВ отличается от такового при ХСН с низкой фракцией выброса (ХСН-НФВ) за счет потери кардиомиоцитов и структурного истощения синцития с развитием преимущественно эксцентрического ремоделирования, объемной перегрузки и постоянной нейрогуморальной активации [16, 31].

Диагностика ХСН на ранней стадии ремоделирования миокарда позволит своевременно начать лечение, тем самым улучшив прогноз и качество жизни пациентов. В настоящее время наиболее информативными диагностическими инструментами являются эхокардиография, диастолический стресс-тест и определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого пропептида (NT-proBNP) [5]. Тем не менее эти методы диагностически имеют низкую специфичность как на ранних стадиях ХСН, так и в условиях стабильного течения уже сформировавшегося заболевания. Альтернативой является возможность выявления генетической предрасположенности к ХСН, что оказывает существенную помощь в определении групп риска. Раннее выявление известных полиморфизмов генов, ассоциированных с ХСН, имеет ценное прогностическое значение [2], но не позволяет точно определить ранний дебют заболевания и своевременно начать профилактическое лечение.

Наличие генов предрасположенности предполагает существование измененных метаболических путей с участием соответствующих белковых структур, вовлеченных в генез ХСН. Несмотря на полиэтиологическую природу ХСН, эти пути, по-видимому, связаны с эффективным функционированием компенсаторных механизмов. В связи с этим выяснение компонентов метаболических путей, определяющих развитие ХСН у предрасположенных пациентов, является актуальной задачей, направленной на создание новых методов неинвазивной ранней диагностики ХСН. Для ее решения мы применили серию «гелевых» и «безгелевых» методов протеомного анализа, исследуя как сыворотку цельной крови, так и ее отдельные компоненты (экзосомы).

**Цель исследования** – определение фенотипа больных с ХСН-СФВ, в том числеотягощенным СД2, на основе изучения белкового профиля крови с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, денситометрии и масс-спектрометрической идентификации белков.

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты с ранее установленным диагнозом ХСН, СД2 в соответствии с актуальными на период



эксперимента клиническими рекомендациями [1, 4], находящиеся в компенсированном состоянии на правильно подобранной терапии.

Критерии включения (для основной группы): наличие СД2 (длительность заболевания не менее пяти лет) и ишемической болезни сердца (ИБС) с сохраненной фракцией выброса (ФВ); подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения (для основной группы): отказ от участия в исследовании; пациенты с кардиомиопатией, ИБС, врожденными или приобретенными пороками сердца и клапанов, нарушениями ритма, инфекционными, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, патологией дыхательной системы, синдромом обструктивного апноэ сна, анемией, острым состоянием.

Группы сравнения включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (пациенты со сниженной ФВ с СД2 и без него), хронической болезнью почек (пациенты с нормальной ФВ, но без СД2).

Пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст  $69,1 \pm 3,1$  года), индексу массы тела и длительности заболевания. Сбор данных проводился в соответствии с международным стандартом GCP. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской Академии имени С.М. Кирова (протокол № 271 от 22.11.2022).

Исследование проводилось в несколько этапов и включало изучение 78 образцов сыворотки крови. Забор биологических образцов и их первичная обработка проходили в клинике пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Фиксация белка, пробоподготовка и идентификация образцов проводились в НИИ им. А.А. Смородинцева и Ресурсном центре «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Санкт-Петербургского государственного университета. В ходе исследования образцы сыворотки крови были проанализированы с помощью различных методов протеомного анализа для выявления белков, которые в перспективе могут быть использованы в качестве маркеров ХСН.

*Первый этап исследования.* Для исследования было отобрано 48 образцов сыворотки крови добровольцев из шести групп: 1) контроль (5 мужчин / 2 женщины) и пациентов с: 2) ХСН-СФВ и СД2 (3 мужчин / 4 женщины), 3) ХСН-СФВ без СД2 (6 мужчин / 5 женщин), 4) ХСН-НФВ и СД2 (3 мужчин / 5 женщин), 5) ХСН-НФВ без СД2 (9 мужчин / 0 женщин) и 6) СД2 без ХСН (4 мужчин / 2 женщины). Протеомный анализ аликвот сыворотки крови пациентов проводился в НИИ им. Смородинцева. Для исследования были выбраны экзосомы, циркулирующие в крови и несущие молекулы регуляторной информации, такие как пептиды и РНК [36]. Изменение пептидного состава экзосом сопровождается процессами, инициируемыми развитием сердечной недостаточности [25]. Именно регуляторные пептиды, участвующие в патологическом процессе, могут транспортироваться в составе экзосом от клетки к клетке. При фракционировании (выделении экзосом для дальнейшего анализа) из анализа исключаются другие пептиды, не участвующие в регуляторных процессах. Предполагалось, что обогащенные экзосомами фракции биологических жидкостей пациентов будут содержать пептидные маркеры, связанные с компенсаторными процессами, сопровождающими развитие сердечной недостаточности различной этиологии.

*Выделение экзосом методом ультрацентрифугирования* (с контролем морфологии экзосом методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ)) и анализ протеома экзосом сывороток методом электрофореза с последующей денситометрией. Сыворотки пациентов из каждой группы объединяли,

чтобы получить 12 мл материала из каждой группы. После сыворотку разбавляли в четыре раза фосфатно-солевым буфером и центрифугировали при 3000g в течение 30 мин на 8 °С для осаждения клеток и клеточного мусора. Надосадочную жидкость снова центрифугировали при 10000g в течение 30 мин при 8 °С для удаления микровезикул. Полученный супернатант центрифугировали при 110000g в течение 2 ч на 4 °С для осаждения экзосом. Осадок повторно растворяли в 200 мкл фосфатно-солевого буфера. Для ПЭМ образцы раствора пептидов в концентрации 1 мг/мл наносили на медные электронно-микроскопические решетки, покрытые коллодионной подложкой. После адсорбции пептидов на подложке в течение 1 мин решетки дважды промывали дистиллированной водой. Затем образцы на решетках негативно контрастировали 2%-м раствором натриевой соли фосфорнотунгусовой кислоты в течение 1 мин. После контрастирования сетки высушивали и исследовали в просвечивающем электронном микроскопе JEOL JEM 1011 при ускоряющем напряжении 80 кВ. Электронные микрофотографии были получены с помощью цифровой камеры Morada (Olympus Inc.) [21].

*Анализ триптических пептидов из цельных сывороток пациентов методом полуколичественной МАЛДИ масс-спектрометрии в присутствии изотопно-меченного стандарта («gel-free» подход).* Сыворотки пациентов разводили в 25 раз в воде, а затем смешивали с трипсином (конечная концентрация 0,05 мг/мл в 50 мМ бикарбонате аммония) в равных объемах. Образцы инкубировали в течение 2 ч при 37 °С. Реакцию останавливали добавлением равного объема 1%-го раствора трифторуксусной кислоты (ТФУ) и 10%-го водного раствора ацетонитрила. Для измерения относительного количества пептида к сыворотке после трипсинизации добавляли стандарт в выбранном соотношении (описано в разделе «Результаты»). Стандарт готовили следующим образом: 20 мкл тяжелой воды ( $H_2^{18}O$ ) в 10%-й ТФУ добавляли к суспензии пептида и инкубировали при 60 °С в течение 60 мин, после чего раствор высушивали в вакуумном концентраторе Eppendorf Plus и повторно растворяли в воде. Конечная концентрация стандарта составляла  $4 \times 10^{-6}$  М. Масс-спектры регистрировали в рефлекторном режиме детектирования положительных ионов с использованием матрицы НССА на масс-спектрометре UltrafleXtreme (Bruker). Для каждого спектра собирали не менее 5000 лазерных импульсов.

*Электрофоретическое разделение компонентов сыворотки в полиакриламидном геле («gel-based» подход).* Электрофорез белков в 8%-м полиакриламидном геле (ПААГ) проводили в планшетах 10×10 см при градиенте напряжения 20 В/см в геле следующего состава: 8%-й акриламид (акриламид/метиленбисакриламид = 29:1), 37 мМ Tris-HCl, pH 9,4, 0,01%-й SDS, 0,01%-й персульфат аммония, 0,001%-й тетраметилэтилендиамин (TEMED) с использованием электродного буфера, содержащего 0,125 М Tris-HCl, pH 6,8 и 0,1%-й SDS. Гель окрашивали раствором Кумасси следующим образом: 1) выдерживали 15 мин в фиксаторе (35%-го этанола, 10%-й уксусной кислоты в воде), 2) после этого инкубировали 30 мин в окрашивающем растворе (0,25%-й Coomassie R-250, BioRad, 25%-го этанола, 10%-го водного раствора уксусной кислоты, 3) затем промывали в растворе 25%-го этанола, 10%-м водном растворе уксусной кислоты до полного обесцвечивания фона и 4) переносили гель в дистиллированную воду. Изображения окрашенного геля получали на станции документирования гелей ChemiDoc MP (Bio-Rad, США).

Для анализа аминокислотной последовательности белка проводили ферментативный гидролиз геля трипсином после электрофореза в ПААГ. Фрагмент окрашенной области вырезали, краситель отмывали дважды по 100 мкл смеси 30 мМ раствора бикарбоната аммония и 40%-го водного раствора ацетонитрила. После этого образец обезвоживали в 100%-м ацетонитриле, затем ацетонитрил удаляли и фрагмент геля выдерживали на воздухе до полного испарения ацетонитрила. После высушивания к гелевому фрагменту добавляли 2 мкл раствора трипсина (20 мкг/мл в 50 мМ бикарбонате аммония) и инкубировали в твердотельном термостате Gnome при 37 °С в течение 19 ч. Реакцию останавливали 3 мкл раствора 1%-го ТФУ, 10%-го ацетонитрила в воде.

Для идентификации белков полученный набор триптических пептидов смешивали в равных объемах с матрицей HCCA, наносили на стальную мишень и анализировали в режиме рефлекторной детекции положительных ионов на масс-спектрометре UltrafleXtreme MALDI-TOF/TOF. Для каждого спектра суммировалось не менее 5000 лазерных импульсов. После измерения спектры дополнительно калибровали по внутреннему стандарту в программе flexAnalysis (пики при  $m/z$  842,51 и 2211,01, соответствующие пептидам, полученным при автопротеолизе трипсина). Белки идентифицировали с помощью MASCOT, обратившись к базе данных SwissProt (загружена в октябре 2023 г.) и выполнив поиск только среди белков человека. Окисление остатков метионина и дезамидирование оценивались как изменяемые модификации. Точность определения массы была ограничена 50 ppm. Допускалось до двух трипсиновых ошибок (пропуск участка протеолиза).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью непараметрического одностороннего теста ANOVA с поправкой на множественные сравнения. Пороговое значение статистической оценки составляло 56 баллов. Если значение балла превышало пороговое значение, идентификация белка считалась статистически значимой –  $p < 0,05$ . В дальнейшем различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Второй этап исследования.* В Ресурсном центре «Развитие молекулярных и клеточных технологий» СПбГУ (государственное задание №АААА-А19-119091690086-6) на образцах сыворотки тех же групп осуществляли хроматографию с масс-спектрометрической идентификацией белков («gel-free» подход).

*Протеомный анализ сыворотки методами ВЭЖХ-МС/МС и статистическая обработка полученных данных.* После забора крови у пациентов полученные образцы сыворотки фиксировали в лизирующем буфере (25 мМ Трис pH 8,5 / 7 М мочевины / 2 М тиомочевина / 4% CHAPS (детергент 3-[(3-холомидопропил) диметиламмоний]-1-пропансульфонат)) в объемном соотношении 1:1 и замораживали при температуре –80 °С. Подготовка образцов: для обеспечения равномерного распределения компонентов и полного растворения белковых агрегатов после оттаивания образцы вихревым методом перемешивали в течение 10 мин и обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 10 мин с добавлением 1М ДТТ до конечной концентрации в растворе 40 мМ. Затем из образцов отбирали аликвоты для выделения белка. Их переносили в чистые пробирки, белок осаждали ацетоном, полученный осадок дважды промывали холодным метанолом (HRP для ВЭЖХ), сушили и повторно растворяли в буфере (8 М мочевины / 50 мМ бикарбонат аммония / 20 мМ ДТТ). Полученную концентрацию белка измеряли с помощью флуориметра Qubit 2.0, набора реагентов QuDye Protein. Для дальнейшего трипсинолиза отбирали



объемы растворов, содержащие по 20 мкг белка. Образцы доводили до полного объема буфером для лизиса (8 М мочевины / 50 мМ бикарбонат аммония), затем инкубировали с 50 мМ ДТТ (объем ДТТ добавлен 1/10 объема исходного раствора) в течение 1 ч при температуре +37 °С для восстановления дисульфидных связей, а затем с 150 мМ йодацетамидом (объем йодацетамида добавлен 1/10 объема исходного раствора) в течение 15 мин в темноте при комнатной температуре для карбоксиметилирования восстановленных связей. Затем образцы растворяли в семи объемах 50 мМ бикарбоната аммония, добавляли 400 нг трипсина Trypsin Gold (соотношение трипсина и белка в образце по весу 1:50) и инкубировали образцы при температуре +37 °С в течение 18 ч. Для инактивации трипсинолиза к образцам добавляли 1/10 объема 10%-й муравьиной кислоты. Растворы триптических пептидов, полученные после трипсинолиза, очищали методом твердофазной экстракции (Phase C18, Empore™ Extraction Disks, 3М, США, 4 слоя) с использованием StageTips [27] по опубликованному протоколу [23] с минимальными изменениями (вместо 0,1%-х растворов ТФИ использовали 0,1%-е растворы муравьиной кислоты). Очищенные образцы высушивали в вакуумном концентраторе (CentriVap Vacuum Concentrator, Labconco, США) и повторно растворяли в воде с 0,1%-й муравьиной кислотой до приблизительной концентрации пептидов 250 нг/мкл для дальнейшего масс-спектрометрического анализа.

Приблизительно 500 нг триптических пептидов были собраны для быстрого протеомного анализа (ВЭЖХ-МС/МС с измерением ионной подвижности) с использованием системы ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) nanoElute (Bruker Daltonics, Германия) и масс-спектрометра TimsToF Pro (Bruker Daltonics, Германия). ВЭЖХ проводили с использованием предварительной колонки Acclaim PepMap 5 mm Trap Cartridge и аналитической колонки Bruker TEN (неподвижная фаза – C18 ReproSil AQ, длина 100 мм, внутренний диаметр 75 мкм, размер частиц неподвижной фазы 1,9 мкм, диаметр пор неподвижной фазы 120 Å (Bruker Daltonics, Германия) в градиентном режиме при скорости потока 400 нл/мин; температура аналитической колонки 60 °С). Фаза А – водный раствор 0,1%-й муравьиной кислоты; фаза Б – ацетонитрил с добавлением муравьиной кислоты до концентрации 0,1%. Градиент: от 2 до 35%-й фазы В за 35 мин, от 35 до 95%-й фазы В за 0,5 мин, затем промывка 95%-й фазой В в течение 10 мин, затем снижение до 2% фазы В через 0,5 мин. Параметры источника электрораспылительной ионизации (Captive Spray): напряжение на входном капилляре 1500 В, поток азота 3 л/мин, температура источника +180 °С. Масс-спектрометрический анализ проводили в автоматическом режиме DDA PASEF: регистрация положительных ионов, цикл 1,1 с, фрагментация ионов с минимальным зарядом +2, детектируемый диапазон  $m/z$  от 100 до 1700, диапазон ионной подвижности  $1/k_0$  от 0,6 до 1,6 В·с/см<sup>2</sup>.

Для идентификации обнаруженных пептидов использовали программу Peaks Xpro (v.10.6) (Bioinformatics Solutions Inc., Канада). Поиск проводили по базе данных белков человека Uniprot (загружена 19.01.2024) и базе данных общих белковых загрязнений cRAP (<https://www.thegpm.org/crap/>). Параметры поиска: не более двух пропущенных сайтов трипсинолиза; заряд иона от 2 до 7; допуск на массу иона-предшественника 10 ppm; допуск на массу дочернего иона 0,05 ppm; FDR (коэффициент ложного обнаружения) < 1%; в дальнейший статистический анализ включались белки, в которых было обнаружено не менее двух уникальных пептидов.

Статистический анализ проводили в среде языка R (R v.4.1.2; R Core Team, 2021). Графики строили с помощью пакетов ggplot2 [35], Venn diagram [12] и EnhancedVolcano [9]. Качественное сравнение групп основывалось на наличии/отсутствии белков в образцах: качественным отличием считался белок, присутствующий не менее чем в 3/4 образцов одной группы и полностью отсутствующий в образцах второй группы. Протеомные данные анализировались количественно на основе площади хроматографических пиков соединений, соответствующих их количеству в образце. В окончательный анализ включали белки, присутствующие в  $\geq 2/3$  образцов. Для устранения недостающих значений проводили интерполяцию методом средней замены k-nearest neighbours [34] с использованием пакета impute [18]. Затем данные были логарифмированы по основанию 2, после чего была проведена квантильная нормализация [10, 20] с использованием пакета статистических программ limma [28]. Протеомы всех образцов были проанализированы методом анализа главных компонент с использованием пакета mixOmix [29]. Для выявления белков, уровни которых достоверно различались между группами сравнения, использовали умеренный t-тест (пакет limma) с уровнем значимости  $\alpha = 0,05$ .

**Результаты исследования. Первый этап.** Результаты протеомного анализа, в зависимости от использованного метода, были следующими:

1) при выделении экзосом методом ультрацентрифугирования с последующим анализом протеома сывороточных экзосом различий между группами пациентов не обнаружено;

2) анализ низкомолекулярных триптических фрагментов из цельной сыворотки пациентов методом полуколичественной масс-спектрометрии МАЛДИ в присутствии стандарта, меченного изотопами, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов;

3) только электрофоретическое разделение компонентов сыворотки в полиакриламидном геле с последующей денситометрией выявило статистически значимые различия в концентрации белков между высокомолекулярными фракциями сывороток исследуемых групп пациентов. В качестве диагностически ценных белков были выделены серотрансферрин, альбумин,  $\alpha 1$ -антитрипсин и фибриноген  $\beta$ , концентрация которых во всех группах была ниже, чем в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты масс-спектрометрической идентификации белков на первом этапе (классификация белков по OS=Homo sapiens)**

Белок	Score	ID белка	Масса, Да
$\alpha 2$ -Макроглобулин	123	A2MG_HUMAN	163 188
Церулоплазмин	58	CERU_HUMAN	122 128
Комплемент С3	122	CO3_HUMAN	187 030
Серотрансферрин	80	TRFE_HUMAN	77 014
Сывороточный альбумин	133	ALBU_HUMAN	69 321
$\alpha 1$ -Антитрипсин	62	A1AT_HUMAN	46 707
$\beta$ -Цепь фибриногена	72	FIBB_HUMAN	55 892
$\gamma$ -Цепь фибриногена	79	FIBG_HUMAN	51 479
$\gamma$ -Цепь области С иммуноглобулина G	59	IGHG1_HUMAN	36 083
Гаптоглобин	80	HPT_HUMAN	45 177
Аполипопротеин А-I	120	APOA1_HUMAN	30 759
$\beta$ -Субъединица гемоглобина	84	HBB_HUMAN	15 988

**Второй этап.** Протеомный анализ, проведенный на втором этапе, также не выявил качественных отличий белкового состава сыворотки крови у пациентов с ХСН-СФВ. Тем не менее, по сравнению с группой контроля, были определены количественные изменения белков E1A689 и C0JYY2 (изоформы белка аполипопротеина В (АпоВ)) (табл. 2), концентрации которых были выше у пациентов группы контроля.

Таблица 2

## Сравнение группы ХСН-СФВ и контроля по белкам АпоВ на втором этапе

Белки	logFC	Средняя экспрессия	t	p	adj. p-value	B
tr E1A689 E1A689_HUMAN	2,626038	13,77487	5,071372	0,000359	0,035587	0,414658
tr C0JYY2 C0JYY2_HUMAN	2,626039	13,77487	5,071372	0,000359	0,035587	0,414658

*Примечание.* Здесь и далее столбец «Белки» содержит кодовое название белка в базе данных Uniprot; logFC – логарифм диапазона изменения; adj. P-value – значения p-value с поправкой на множественные сравнения.

При сравнении групп ХСН-СФВ и ХСН-НФВ с СД2 качественных отличий белкового состава сыворотки не выявлено. Однако были выявлены количественные отличия, представленные в табл. 3. Так, в группе ХСН-СФВ отмечалось повышение количества белков H0Y300 и J3QR68 (изоформы белка гаптоглобина). При сравнении групп ХСН-СФВ и СД2 с ХСН-СФВ без СД2 и ХСН-НФВ без СД2 ни количественных, ни качественных отличий не выявлено.

Таблица 3

## Сравнение групп ХСН-СФВ и ХСН-НФВ с СД2 по изоформам гаптоглобина на втором этапе

Белки	logFC	Средняя экспрессия	t	p	adj. p-value	B
tr H0Y300 H0Y300_HUMAN	1,118967	19,666694	5,031747	0,000399	0,032949	0,373232
tr J3QR68 J3QR68_HUMAN	1,118967	19,666694	5,031747	0,000399	0,032949	0,373232

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить отличия исследуемых групп от группы контроля в виде снижения концентраций серотрансферрина, альбумина,  $\alpha$ 1-антитрипсина и фибриногена  $\beta$  на первом этапе; при сравнении группы контроля и основной группы (ХСН-СФВ) определено снижение концентрации белков АпоВ в группе с ХСН-СФВ, при сравнении групп с ХСН-СФВ и ХСН-НФВ с СД2 выявлено повышение гаптоглобина в группе ХСН-СФВ на втором этапе.

**Обсуждение.** Согласно последним исследованиям в области протеомики, отличительная специфика протеомного профиля пациентов с хронической болезнью почек не ограничивается отдельными белками, а представлена их комплексами. В большинстве исследований выявлена повышенная экспрессия не только кардиопротекторных белков, в частности связанных с защитой от окислительного стресса и негативной регуляцией воспаления, но и белков, характеризующихся экстракардиальной экспрессией в жировой ткани (PXDN, RBP7), почках (HAVCR1), легких (ACVRL1) и печени (GDF2, ASGR1, EPO, IGFALS) [7]. Белки, коррелирующие с окислительным фосфорилированием, окислением  $\beta$ -жирных кислот и нарушениями сократимости, также были обнаружены при наличии СД2 у пациентов [11, 32].

В нашем исследовании при сравнении ЧМТ-КФВ с СД2 и контрольной группой были выявлены количественные различия в уровнях двух белков: аполипопротеина В (АпоВ), код E1A689\_HUMAN, и аполипопротеина В (включая Ag(X)), код C0JYY2\_HUMAN. Белок апоВ обволакивает поверхность липопротеинов в виде макромолекулярных каркасов, обеспечивая их структурную целостность и способствуя проникновению в уязвимую зону сосудистой интимы. Таким образом, повышенный уровень липопротеинов апоВ инициирует и форсирует формирование атеросклеротической бляшки с последующей ее дестабилизацией [14, 33]. Примечательно, что эти белки были характерны для обеих групп, но их концентрация была выше в контрольной группе. Вероятно, это можно объяснить сопутствующей терапией у пациентов с САД и СД2.

Сравнивая группы ХСН-СФВ и ХСН-НФВ у пациентов с СД2, мы обнаружили количественные изменения в двух изоформах гаптоглобина: H0Y300 и J3QR68, которые преобладали в группе с нормальной ФВ. Во-первых, гаптоглобин является мощным антиоксидантом – он задерживает свободный гемоглобин плазмы и связывается с ним, обеспечивая переработку гемового железа в печени, предотвращая повреждение почек. Гаптоглобин также ингибирует действие оксида азота, стимулирует и поддерживает ангиогенез, обладает иммуномодулирующим действием, выступая в качестве противовоспалительного агента острой фазы воспаления [3, 15]. Таким образом, гаптоглобин обладает характерным функциональным спектром, позволяющим предположить его участие в развитии микроциркуляторной дисфункции, лежащей в основе развития и прогрессирования ХСН, однако полученные данные достаточно противоречивы. Так, в крупном продольном (более 22 лет) шведском популяционном исследовании, основанном на длительном наблюдении за 6071 пациентом, было показано, что повышение концентрации пяти острофазных провоспалительных белков: фибриногена, церулоплазмينا, гаптоглобина, оросомукоида и альфа1-антитрипсина, ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда, инсульта или ХСН [13]. Однако прогностическая роль гаптоглобина трактуется совершенно иначе В. Naas et al., которые подчеркивают ухудшение прогноза у пациентов с инфарктом миокарда на фоне низких концентраций гаптоглобина [17]. Наблюдая 41 пациента с декомпенсированной сердечной недостаточностью, D.Y. Lu et al. выявили ухудшение выживаемости на фоне снижения концентраций гаптоглобина [22]. Эти данные подтверждены результатами исследования В.И. Подзолкова с соавт., которые рассматривали низкий уровень гаптоглобина как потенциальный маркер осложнений при ХСН [6]. В нашем исследовании более низкая концентрация гаптоглобина также была характерна для лиц с ишемической ХСН-НФВ.

Учитывая широту и сложность патогенеза ХСН, интересно отметить, что в нашем исследовании выявлено наличие воспалительных белков (фибриноген  $\beta$ , гаптоглобин, серотрансферрин) и белков ткани печени ( $\alpha$ -1-антитрипсин, апоВ), некоторые из которых на фоне терапии были снижены по сравнению с контрольной группой (апоВ, фибриноген бета, серотрансферрин, альфа-1-антитрипсин). Ряд авторов также выявили белки окисления жирных кислот в формировании протеомного профиля пациентов с СД2 и ХСН, однако исследования ограничивались изучением биопсийного материала. Так, в образцах ХСН-ХФВ и СД2 была обнаружена сниженная экспрессия генов белков, входящих в состав комплексов митохондриальной электронно-транспортной цепи: комплекс I (NADH-дегидрогеназа – NDUFA4, NDUFA6, NDUFA9, NDUFA11,

NDUFA13, NDUFB5, NDUFC2, NDUFS1, NDUFS5 и NDUFS7), комплекс II (сукцинатдегидрогеназа – SDHC), комплекс III (цитохром-редуктаза – UQCRFS1 и UQ2), комплекс IV (цитохром-оксидаза – MT-CO<sub>2</sub>) и комплекс V (АТФ-синтаза – ATP5F1A). Также выявлено истощение в тканях ряда белков (MICOS13 – mitochondrial contact site and cristae organisation system, 13 KD sub-unit, 120 kDa dynamin-like protein, mitochondrial, encoded by the OPA1 gene, AFG3L2 – AFG3-подобная матричная AAA-пептидаза, субъединица 2, FIS1 – белок деления митохондрий 1 и PHB2 – прогибитин 2), связанных с поддержанием целостности митохондрий и ответственных за поглощение пирувата, кодируемых генами SLC25A5 (ген транслоказы ADP/ATP 2), SLC25A11 (ген митохондриального 2-оксоглутарата/белка-переносчика малата), SLC25A12 (ген митохондриального Ca<sup>2+</sup>-связывающего белка-переносчика Aralar1 – интегрального мембранного белка, расположенного во внутренней мембране митохондрий и действующего как глутамат/аспартатный антипортер) и MCP2 (хемокиновый (C-C мотив) лиганд 8 (CCL8), также известный как моноцитарный хемоаттрактантный белок 2). Это указывает на митохондриальные аномалии и функциональную дисрегуляцию в тканях больных СД2 [34].

Таким образом, полученные в ходе нашей работы данные позволяют рассматривать ее как первый шаг к возможному более глубокому фенотипированию пациентов с ХСН, выходящему за рамки традиционной оценки ФВ. На разных этапах исследования мы получили разные результаты, что связано как с различиями в объектах исследования (экзосомы или цельная сыворотка), так и с разнообразием используемых методов: масс-спектрометры ultrafleXtreme (система MALDI-MS/MS) и timsTOF Pro (система HPLC-electrospray-MS/MS с измерением ионной подвижности и системой PASEF) отличаются по чувствительности, разрешению и производительности [24, 30], что может объяснить различия в результатах анализа цельной сыворотки с использованием «безгелевого» подхода на разных этапах работы. Предварительно ВЭЖХ-МС/МС с использованием timsTOF Pro показала более перспективные результаты, поэтому дальнейшие исследования сыворотки (с увеличением выборки пациентов) и выделенных экзосом будут проводиться с использованием этого прибора. Для ряда других белков наблюдались различия между контрольными группами, полученными с использованием «гелевого» подхода (гель-электрофорез в ПААГ с последующей денситометрией) (по сравнению с «безгелевым» подходом с использованием только ВЭЖХ-МС/МС, без использования внутригелевого разделения), что также может быть связано с ограничением каждого метода: эти подходы к протеомным исследованиям скорее дополняют друг друга, чем взаимозаменяемы [8, 19]. Из полученных первичных данных ясно, что протеомика может быть использована для выявления важных биологических различий между пациентами с ХСН.

**Выводы.** Существуют вариации циркулирующих белков у пациентов с сердечной недостаточностью, связанные с различной патофизиологией ХСН, которая не полностью фиксируется классификацией, основанной на определении ФВ. Высокопроизводительные протеомные подходы позволяют более широко подойти к определенному фенотипу ХСН-СФВ и, соответственно, определить механизмы патогенетических путей возникновения данного состояния.

**Благодарность.** В работе использовалось оборудование Ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка СПбГУ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело источника финансирования.



## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров и др. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2S. С. 1–157. DOI: 10.14341/DM13042.
2. Клинико-генетические детерминанты генов ФНО-ос, ИЛ-1/3 и ИЛ-1Ра в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков, С.Н. Шолов, Е.Н. Березикова и др. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2009. Т. 24, № 1. С. 40–48.
3. Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер // Биомедицинская химия. 2021. Т. 2, № 67. С. 105–118. DOI: 10.18097/PBMC20216702105.
4. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев и др. // Кардиология. 2018. Т. 58, № 6S. С. 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
5. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галаявич, Т.М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
6. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, Ю.Г. Беляев и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17, № 5. С. 674–682.
7. Andrzejczyk K., Abou Kamar S., van Ommen A.M. et al. Identifying plasma proteomic signatures from health to heart failure, across the ejection fraction spectrum. *Sci Rep*, 2024, vol. 14(1), p. 14871. DOI: 10.1038/s41598-024-65667-0.
8. Baggerman G., Vierstraete E., De Loof A. et al. Gel-based versus gel-free proteomics: a review. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2005, vol. 8(8), pp. 669–677. DOI: 10.2174/138620705774962490.
9. Blighe K., Rana S., Lewis M. EnhancedVolcano: publication-ready volcano plots with enhanced colouring and labeling. R package version, 2024, 1.22.0. Available at: <https://github.com/kevinblighe/EnhancedVolcano>.
10. Bolstad B.M., Irizarry R.A., Astrand M.A. et al. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics*, 2003, vol. 19, pp. 185–193.
11. Carithers L.J., Ardlie K., Barcus M. et al. A Novel Approach to High-Quality Postmortem Tissue Procurement: The GTE Project. *Biopreserv Biobank*, 2015, vol. 13(5), pp. 311–319. DOI: 10.1089/bio.2015.0032.
12. Chen H., Boutros P.C. VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R. *BMC Bioinformatics*, 2011, vol. 12(35). DOI: 10.1186/1471-2105-12-35.
13. Engström G., Hedblad B., Tydén P. et al. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 202(2), pp. 617–22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.038.
14. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Catapano A.L. Lipids and lipoproteins in 2020. *JAMA*, 2020, vol. 324(6), pp. 595–596.
15. Fernandes D.C., Araujo T.L.S., Laurindo F.R. et al. Endocrine function and metabolic interaction. In: Lilly LS, ed. *Pathophysiology of Heart Disease*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp. 85–92.
16. González A., Ravassa S., Beaumont J. et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58(18), pp. 1833–1843. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.
17. Haas B., Serchi T., Wagner D.R. et al. Proteomic analysis of plasma samples from patients with acute myocardial infarction identifies haptoglobin as a potential prognostic biomarker. *Journal of Proteomics*, 2011, vol. 75(1), pp. 229–36. DOI: 10.1016/j.jpro.2011.06.028.
18. Hastie T., Tibshirani R., Narasimhan B. et al. Impute: Imputation for microarray data. Available at: <https://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/manuals/impute/man/impute.pdf>.
19. Kim Y.I., Cho J.Y. Gel-based proteomics in disease research: Is it still valuable? *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, vol. 1867(1), pp. 9–16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2018.08.001.
20. Lee J., Park J., Lim M. et al. Quantile normalization approach for liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomic data from healthy human volunteers. *Analytical Sciences*, 2012, vol. 28(8), pp. 801–805.
21. Lotvall J., Hill A.F., Hochberg F. et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2014, vol. 3, 26913. DOI: 10.3402/jev.v3.26913.
22. Lu D.Y., Lin C.P., Wu C.H. et al. Plasma haptoglobin level can augment NT-proBNP to predict poor outcome in patients with severe acute decompensated heart failure. *J Invest Med*, 2019, vol. 67(1), pp. 20–27. DOI: 10.1136/jim-2018-000710.



23. Mamontova T., Afonin A.M., Ihling Ch. et al. Profiling of seed proteome in pea (*Pisum sativum* L.) lines characterized with high and low responsiveness to combined inoculation with nodule bacteria and arbuscular mycorrhizal fungi. *Molecules*, 2019, vol. 24(8), 1603.
24. Meier F., Brunner A.D., Koch S. et al. Online Parallel Accumulation-Serial Fragmentation (PASEF) with a Novel Trapped Ion Mobility Mass Spectrometer. *Mol Cell Proteomics*, 2018, vol. 17(12), p. 2534–2545. DOI: 10.1074/mcp.TIR118.000900.
25. Moreira-Costa L., Barros A.S., Lourenço A.P. et al. Exosome-Derived Mediators as Potential Biomarkers for Cardiovascular Diseases: A Network Approach. *Proteomes*, 2021, vol. 9(1), p. 8. DOI: 10.3390/proteomes9010008.
26. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.*, 2013, vol. 62(4), pp. 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
27. Rappsilber J., Mann M., Ishihama Y. Protocol for micro-purification, enrichment, pre-fractionation and storage of peptides for proteomics using StageTips. *Nature Protocols*, 2007, vol. 2(8), pp. 1896–1906.
28. Ritchie M.E., Hipson B., Wu D. et al. limma powers differential expression analyses for RNA-seq and microarray studies. *Nucleic Acids Research*, 2015, vol. 43(7), e47.
29. Rohart F., Gautier B., Singh A. et al. MixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS Computational Biology*, 2017, vol. 13(11), e1005752.
30. Schäfer R. Ultrafextreme: redefining MALDI-TOF-TOF-mass spectrometry performance. *LC GC Eur. (Suppl. S)*, 2009, pp. 26–27.
31. Schwinger R.H.G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, vol. 11(1), pp. 263–276. DOI: 10.21037/cdt-20-302.
32. Sebastião M.J., Almeida H.V., Serra M. et al. Unveiling Human Proteome Signatures of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Biomedicines*, 2022, vol. 10(11), 2943. DOI: 10.3390/biomedicines10112943.
33. Shapiro M.D., Fazio S. Apolipoprotein B-containing lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *F1000Res*, 2017, vol. 6, p. 134.
34. Troyanskaya O., Cantor M., Sherlock G. et al. Missing value estimation methods for DNA microarrays. *Bioinformatics*, 2001, vol. 17, pp. 520–525.
35. Wickham H. Ggplot2: elegant graphics for data analysis. Springer-Verlag, 2016.
36. Xue R., Tan W., Wu Y. et al. Role of Exosomal miRNAs in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*, 2020, vol. 7, 592412. DOI: 10.3389/fcvm.2020.592412.

---

**СВЕКЛИНА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (sveklinat@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>).

**ШУСТОВ СЕРГЕЙ БОРИСОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (sbs5555@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>).

**КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ** – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет; ведущий научный сотрудник, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

**КОЛЮБАЕВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела медико-биологических исследований Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (ksnwm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>).

**КУЧМИН АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (kuchmin63@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>).

**КОЧЕРГИНА НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА** – специалист, Центр коллективного пользования оборудованием «Хромас», Россия, Санкт-Петербург (st089566@student.spbu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5919-8570>).

**ОКТЫСЮК ПОЛИНА ДМИТРИЕВНА** – ординатор 1-го года обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (polinaok99@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-2110>).

**КОНЯЕВ ВЛАДИСЛАВ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ** – ординатор 1-го года обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (konyaevvladislav@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8347-2286>).

---

Tatiana S. SVEKLINA, Sergey B. SHUSTOV, Vadim A. KOZLOV, Svetlana N. KOLYUBAEVA, Alexey N. KUCHMIN, Natalia A. KOCHERGINA, Polina D. OKTYSYUK, Vladislav V. KONYAEV

### PROTEOMIC DIFFERENCES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY WITH PRESERVED AND REDUCED EJECTION FRACTION

**Key words:** chronic cardiac insufficiency, ejection fraction, type 2 diabetes mellitus, proteome, proteins, exosomes, mass spectrometry.

The search for protein markers of chronic cardiac insufficiency in combination with type 2 diabetes mellitus is an urgent task.

**The purpose of the study** was to determine the phenotype of patients with chronic cardiac insufficiency with preserved or low ejection fraction, including those burdened with type 2 diabetes mellitus, based on the study of the protein blood profile using polyacrylamide gel electrophoresis, densitometry and mass spectrometric identification of proteins.

**Material and methods.** In 48 patients ( $69.1 \pm 3.1$  years) with chronic cardiac insufficiency with preserved or low ejection fraction with or without type 2 diabetes mellitus and healthy volunteers, the proteome was examined by various methods (isolation of exosomes by ultracentrifugation followed by the analysis of the serum exosomes' proteome; analysis of tryptic low molecular weight fragments of whole sera of patients by semi-quantitative MALDI mass spectrometry in the presence of an isotopically labelled standard; electrophoretic separation of serum components in polyacrylamide gel followed by densitometry; serum analysis by HPLC-MS/MS methods) in order to determine specific proteins responsible for the development of chronic cardiac insufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Research results.** Our study revealed the presence of inflammatory proteins (fibrinogen beta, haptoglobin, serotransferrin) and liver tissue (alpha-1-antitrypsin, ApoV) in the studied groups, some of which were reduced compared with the control group (ApoV, fibrinogen beta, serotransferrin, alpha-1-antitrypsin) against the background of standard therapy. HPLC-MS/MS using timsTOF Pro demonstrated more promising results. The differences between the comparison groups obtained using the "gel-based" approach (gel electrophoresis in polyacrylamide gel followed by densitometry) were shown for a number of other proteins (compared with the "gel-free" approach, implying only HPLC-MS/MS, without using separation in gel), which can also be explained by limitation of each of the methods: these approaches to the study of the proteome are complementary rather than interchangeable.

**Conclusions.** There are variations in circulating proteins in patients with cardiac insufficiency associated with differences in the pathophysiology of chronic cardiac insufficiency, which are not fully fixed by the current classification based on determining the ejection fraction. High-performance proteomic analysis methods make it possible to more accurately determine the criteria for the phenotypes of chronic cardiac insufficiency with a preserved ejection fraction and, accordingly, the mechanisms of forming the pathogenetic pathways of this condition.

#### References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Standards of Specialized Diabetes Care]. *Sakharnyi diabet*, 2023, vol. 26, no. 2S, pp. 1–157.
2. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N. et al. *Kliniko-geneticheskie determinanty genov FNO-os, IL-1/3 i IL-1Ra v initsiatsii i razvitií khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa* [Clinical-genetic determinants of TNF, IL-1B and IL-1RA genes in the initiation and development of chronic heart failure in coronary artery disease patients]. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*, 2009, vol. 24, no. 1, pp. 40–48.
3. Naryzhnyĭ S.N., Legina O.K. *Gaptoglobin kak biomarker* [Haptoglobin as a biomarker]. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2021, vol. 67, no. 2, pp. 105–118.
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. *Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie* [Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF)]. *Kardiologiya*, 2018, vol. 58, no. 6S, pp. 8–158.
5. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii 2020* [Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 11, p. 4083.
6. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G. et al. *Endotelial'naya mikrososudistaya disfunktsiya i yeye vzaimosvyaz' s urovnem gaptoglobina u patsiyentov s razlichnymi fenotipami khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti* [Endothelial Microvascular Dysfunction and Its Relationship with

Haptoglobin Levels in Patients with Different Phenotypes of Chronic Heart Failure]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2021, vol. 17, no. 5, pp. 674–682. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.

7. Andrzejczyk K., Abou Kamar S., van Ommen A.M. et al. Identifying plasma proteomic signatures from health to heart failure, across the ejection fraction spectrum. *Sci Rep*, 2024, vol. 14(1), p. 14871. DOI: 10.1038/s41598-024-65667-0.

8. Baggerman G., Vierstraete E., De Loof A. et al. Gel-based versus gel-free proteomics: a review. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2005, vol. 8(8), pp. 669–677. DOI: 10.2174/138620705774962490.

9. Blighe K., Rana S., Lewis M. EnhancedVolcano: publication-ready volcano plots with enhanced colouring and labeling. R package version, 2024, 1.22.0. Available at: <https://github.com/kevinblighe/EnhancedVolcano>.

10. Bolstad B.M., Irizarry R.A., Astrand M.A. et al. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics*, 2003, vol. 19, pp. 185–193.

11. Carithers L.J., Ardlie K., Barcus M. et al. A Novel Approach to High-Quality Postmortem Tissue Procurement: The GTEx Project. *Biopreserv Biobank*, 2015, vol. 13(5), pp. 311–319. DOI: 10.1089/bio.2015.0032.

12. Chen H., Boutros P.C. VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R. *BMC Bioinformatics*, 2011, vol. 12(35). DOI: 10.1186/1471-2105-12-35.

13. Engström G., Hedblad B., Tydén P. et al. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 202(2), pp. 617–22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.038.

14. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Catapano A.L. Lipids and lipoproteins in 2020. *JAMA*, 2020, vol. 324(6), pp. 595–596.

15. Fernandes D.C., Araujo T.L.S., Laurindo F.R. et al. Endocrine function and metabolic interaction. In: Lilly LS, ed. *Pathophysiology of Heart Disease*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp. 85–92.

16. González A., Ravassa S., Beaumont J. et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58(18), pp. 1833–1843. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.

17. Haas B., Serchi T., Wagner D.R. et al. Proteomic analysis of plasma samples from patients with acute myocardial infarction identifies haptoglobin as a potential prognostic biomarker. *Journal of Proteomics*, 2011, vol. 75(1), pp. 229–36. DOI:10.1016/j.jprot.2011.06.028.

18. Hastie T., Tibshirani R., Narasimhan B. et al. Impute: Imputation for microarray data. Available at: <https://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/manuals/impute/man/impute.pdf>.

19. Kim Y.I., Cho J.Y. Gel-based proteomics in disease research: Is it still valuable? *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, vol. 1867(1), pp. 9–16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2018.08.001.

20. Lee J., Park J., Lim M. et al. Quantile normalization approach for liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomic data from healthy human volunteers. *Analytical Sciences*, 2012, vol. 28(8), pp. 801–805.

21. Lotvall J., Hill A.F., Hochberg F. et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2014, vol. 3, 26913. DOI: 10.3402/jev.v3.26913.

22. Lu D.Y., Lin C.P., Wu C.H. et al. Plasma haptoglobin level can augment NT-proBNP to predict poor outcome in patients with severe acute decompensated heart failure. *J Investig Med*, 2019, vol. 67(1), pp. 20–27. DOI: 10.1136/jim-2018-000710.

23. Mamontova T., Afonin A.M., Ihling Ch. et al. Profiling of seed proteome in pea (*Pisum sativum* L.) lines characterized with high and low responsiveness to combined inoculation with nodule bacteria and arbuscular mycorrhizal fungi. *Molecules*, 2019, vol. 24(8), 1603.

24. Meier F., Brunner A.D., Koch S. et al. Online Parallel Accumulation-Serial Fragmentation (PASEF) with a Novel Trapped Ion Mobility Mass Spectrometer. *Mol Cell Proteomics*, 2018, vol. 17(12), p. 2534–2545. DOI: 10.1074/mcp.TIR118.000900.

25. Moreira-Costa L., Barros A.S., Lourenço A.P. et al. Exosome-Derived Mediators as Potential Biomarkers for Cardiovascular Diseases: A Network Approach. *Proteomes*, 2021, vol. 9(1), p. 8. DOI: 10.3390/proteomes9010008.

26. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.*, 2013, vol. 62(4), pp. 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

27. Rappsilber J., Mann M., Ishihama Y. Protocol for micro-purification, enrichment, pre-fractionation and storage of peptides for proteomics using StageTips. *Nature Protocols*, 2007, vol. 2(8), pp. 1896–1906.

28. Ritchie M.E., Phipson B., Wu D. et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Research*, 2015, vol. 43(7), e47.

29. Rohart F., Gautier B., Singh A. et al. MixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS Computational Biology*, 2017, vol. 13(11), e1005752.
30. Schäfer R. Ultraflexextreme: redefining MALDI-TOF-TOF-mass spectrometry performance. *LC GC Eur. (Suppl. S)*, 2009, pp. 26–27.
31. Schwinger R.H.G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, vol. 11(1), pp. 263–276. DOI: 10.21037/cdt-20-302.
32. Sebastião M.J., Almeida H.V., Serra M. et al. Unveiling Human Proteome Signatures of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Biomedicines*, 2022, vol. 10(11), 2943. DOI: 10.3390/biomedicines10112943.
33. Shapiro M.D., Fazio S. Apolipoprotein B-containing lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *F1000Res*, 2017, vol. 6, p. 134.
34. Troyanskaya O., Cantor M., Sherlock G. et al. Missing value estimation methods for DNA microarrays. *Bioinformatics*, 2001, vol. 17, pp. 520–525.
35. Wickham H. *Ggplot2: elegant graphics for data analysis*. Springer-Verlag, 2016.
36. Xue R., Tan W., Wu Y. et al. Role of Exosomal miRNAs in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*, 2020, vol. 7, 592412. DOI: 10.3389/fcvm.2020.592412.

---

**TATIANA S. SVEKLINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (Sveklina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>).

**SERGEY B. SHUSTOV** – Doctor of Medical Sciences, Professor, 1<sup>st</sup> Department of Therapy (Advanced Medical Training), Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (sbs5555@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>).

**VADIM A. KOZLOV** – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University; Leading Researcher, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

**SVETLANA N. KOLYUBAEVA** – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Biomedical Research, Research Center, Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (ksnwm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>).

**ALEXEY N. KUCHMIN** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (kuchmin63@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>).

**NATALIA A. KOCHERGINA** – Specialist, Center for Collective Use of Equipment "Khromas", Russia, St. Petersburg (st089566@student.spbu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5919-8570>).

**POLINA D. OKTYSYUK** – 1<sup>st</sup> year Resident, Department of Internal Medicine Propedeutics, Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (polinaok99@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-2110>).

**VLADISLAV V. KONYAEV** – 1<sup>st</sup> year Resident, Department of Internal Medicine Propedeutics, Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (konyaevvladislav@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8347-2286>).

---

**Формат цитирования:** Протеомные различия у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса [Электронный ресурс] / Т.С. Свеклина, С.Б. Шустов, В.А. Козлов и др. // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 3. С. 34–48. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-34-48.

### АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТКИ ЧУВАШСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (клинический случай)

**Ключевые слова:** фармаконадзор, безопасность фармакотерапии, варфарин, чувашки, межлекарственное взаимодействие, отсутствие терапевтического эффекта.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий у больных с протезированными клапанами сердца варфарин все еще остается стандартным препаратом в реальной клинической практике. Однако на фоне терапии варфарином часто встречаются кровотечения, часть из которых фатальна. Причина такой ситуации заключается в узком терапевтическом диапазоне и широких индивидуальных вариациях дозирования этого препарата. Среди факторов, определяющих эффективность и безопасность варфарина, важными считают модифицируемые (к примеру, межлекарственные взаимодействия, вредные привычки) и немодифицируемые (возраст, пол, генетические особенности).

Был проведен анализ возможных причин развития кровотечений и сложностей с подбором дозы варфарина и достижением целевых показателей международного нормализованного отношения у пациентки, находившейся на базе Бюджетного учреждения «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Пациентка К. (чувашка, 68 лет), получавшая варфарин по поводу фибрилляции предсердий клапанного генеза, была неоднократно госпитализирована (апрель 2023 г., август 2023 г.) с признаками кровотечений после самолечения нестероидными противовоспалительными препаратами и антибиотиками цефалоспоринового ряда. Среди других факторов, предрасполагающих к изменению чувствительности к варфарину, были выявлены: пожилой возраст, женский пол, повышенный индекс массы тела. Однако носительства полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, повышающих чувствительность к варфарину, диагностировано не было. Дополнительные трудности достижения целевых показателей международного нормализованного отношения могли быть связаны с заменой используемого лекарственного препарата на варфарин другого производителя. Анализ повторных случаев гипокоагуляции и трудностей достижения целевых значений международного нормализованного отношения на фоне приема варфарина не выявил фармакогенетических факторов риска, но с большой долей вероятности был связан с низкой комплаентностью, нежелательными лекарственными взаимодействиями и различиями в терапевтической эквивалентности используемых препаратов варфарина. С помощью региональной медицинской информационной системы была осуществлена актуализация состояния пациентки. Полученные данные свидетельствуют о возможном риске развития повторного кровотечения, что, вероятно, связано со сменой фирмы производителя варфарина.

**Введение.** Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время остается значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, а в сочетании с клапанной болезнью сердца ухудшает прогнозы пациента. В связи с этим профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП является первоочередной целью лечения. Известно, что терапия антагонистами витамина К (АВК) обеспечивает стабильную профилактику тромбоэмболических осложнений у таких пациентов. Основным представителем АВК с наибольшей доказательной базой для терапии у пациентов с механическими протезами клапанов сердца является варфарин. Согласно данным литературы, скорректированная доза варфарина способствует снижению риска ишемического инсульта примерно на 60% [10].



Среди факторов, обеспечивающих эффективность и безопасность варфарина, особое внимание уделяется возрасту и полу пациента, одномоментному применению других лекарственных препаратов или алкоголя, курению, а также генетическим особенностям пациента [2, 6, 7]. Наибольший клинический вклад вносят полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1*, увеличивая риск развития геморрагических осложнений [6–8].

Узкое терапевтическое окно и широкая вариабельность эффектов варфарина у различных пациентов требуют тщательного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и часто приводят к нежелательным реакциям в реальной клинической практике [6–11]. Проблема подбора дозы варфарина может усугубляться в случаях использования препаратов с различной терапевтической эквивалентностью. На сегодняшний день на российском рынке представлено шесть производителей дженерических препаратов варфарина. Однако данных по сравнительным испытаниям на терапевтическую эквивалентность воспроизведенных препаратов варфарина недостаточно [1, 3, 4]. Используемые в нашей стране дженерики часто различаются как по профилю эффективности, так и безопасности. Некоторые исследователи рекомендуют проводить замену одного дженерического препарата другим у стабильного пациента лишь в случае крайней необходимости [1, 5, 8, 11].

Выявление возможных причин развития кровотечений на фоне приема варфарина, сложности при подборе дозы этого препарата, а также достижение целевых показателей МНО у представителей отдельных этнических групп являются актуальными.

В статье приведен анализ клинического случая пациентки, госпитализированной в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Пациентка считала себя чувашкой, отрицала межэтнические браки как минимум в двух поколениях.

Фармакогенотипирование было осуществлено на базе АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Материалом для определения полиморфизмов послужили 4 мл венозной крови пациента, выделение ДНК и определение полиморфизмов генов *CYP2C9* (*rs1057910*, *rs1799853*) и *VKORC1* (*rs9923231*) было осуществлено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия).

**Описание клинического случая.** Пациентка К., женщина, 68 лет, чувашка.

23 августа 2023 г. К. была экстренно госпитализирована в БУ «РКД» с предварительным диагнозом: «Гипокоагуляционный синдром. Передозировка непрямыми антикоагулянтами (варфарин) от 23.08.2023». При поступлении жаловалась на резкое изменение цвета мочи до ярко-розового, возникновение кровоподтеков на верхних и нижних конечностях. При опросе К. указывала на прием в предшествующие два дня ибупрофена (400 мг, «Ибупрофен», Синтез ОАО, Россия) ввиду выраженного болевого синдрома в суставах и поясничном отделе.

Ревматический анамнез у пациентки К. с 1978 г., одышка при физических нагрузках с 1980 г., проводилась круглогодичная бициллинопрофилактика. По эхокардиографии: фракция выброса – 61,9%, без зон гипокинезии. При проведении коронароангиографии от 2014 г. выявлены интактные коронарные артерии, гипоплазия правой коронарной артерии.

С 2013 г. была выявлена гипертоническая болезнь с максимальным подъемом цифр до 198/138 мм рт.ст., адаптирована к артериальному давлению 115/80 мм рт.ст.



Гипертонические кризы были редкие, сопровождались слабостью, дрожью в теле, купировались одной таблеткой каптоприла (25 мг). В 2016 г. при проведении УЗИ почек были диагностированы диффузные изменения почечных синусов с обеих сторон.

С 2012 г. начала отмечать перебои в работе сердца, с 2014 г. были задокументированы пароксизмы ФП с кратковременными эпизодами потери сознания. В феврале 2015 г. пациентке выполнено электрофизиологическое исследование, точечная радиочастотная катетерная абляция (РЧА) правого перешейка в условиях Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева.

В 2017 г. в БУ «РКД» была осуществлена имплантация электрокардиостимулятора Юниор SR ввиду слабости синусового узла (СССУ) с синдромом брадикардии-тахикардии, переходящей СА-блокадой II-III степени с паузами асистолии до 3,2 с, пароксизмальной ФП с паузами асистолии до 8,2 с. В последующем синкопальные состояния не повторялись, антиаритмическая терапия проводилась соталолом 160–240 мг.

С 2018 г. пароксизмы ФП стали беспокоить часто. В связи с нарастанием явлений сердечной недостаточности в 2019 г. в НМИЦССХ имени А.Н. Бакулева было проведено протезирование митрального клапана Карбоникс-28 и Лабиринт IIIВ. Пациентке была оттитрована доза варфарина (10 мг, 4 табл./сут), однако пациентка рекомендованной терапии не придерживалась, препарат принимала периодически, МНО не контролировала.

В 2022 г. в условиях БУ «РКД», ввиду симптомной тахисистолической ФП, резистентной к урежающей антиаритмической терапии, сопровождающейся сердечной недостаточностью и гемодинамическими расстройствами, была проведена РЧА атрио-вентрикулярного соединения.

Пациентка была выписана с рекомендациями приема варфарина (10 мг/сут, «Варфарин-Штада», Stada, Польша) и поддержанием целевого диапазона МНО в пределах 2,5–3,5. В качестве базисной терапии назначались следующие препараты: бисопролол (2,5 мг/сут, «Конкор Кор», MERCK, Германия), лозартан (100 мг/сут, «Лориста», KRKA, Словения), амлодипин (5 мг/сут, «Калчек», Ipka, Индия), розувастатин (20 мг/сут, «Розувастатин-С3», Северная звезда, Россия), эзетимиб (10 мг/сут, «Отрио», Акрихин, Россия) и спиронолактон (25 мг/сут, «Верошпирон», Гедеон Рихтер, Венгрия).

Из анамнеза выявлено, что у пациентки уже ранее были эпизоды выраженной гипокоагуляции. Так, 26 апреля 2023 г. она была доставлена по линии скорой медицинской помощи в БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии с предварительным диагнозом при поступлении: «[Z03.8] Наблюдение при подозрении на другие болезни или состояния: медикаментозная гипокоагуляция», где, по данным региональной медицинской информационной системы, при сборе жалоб К. описывала ухудшение самочувствия в связи с повышением артериального давления до 190/100 мм рт.ст. в течение недели, выраженную слабость в сочетании с появлением синяков по всему телу, ежедневных носовых кровотечений. Со слов К., в течение трех предшествующих дней также были кашель и рвота с прожилками крови. Несмотря на имеющиеся симптомы кровотечения, 24 апреля 2023 г. в связи с болями в суставах, без согласования с лечащим врачом, самостоятельно выполнила внутримышечную инъекцию диклофенака (25 мг/мл-3 мл, «Диклофенак», Хемофарм А.Д., Сербия) и цефтриаксона (1 г, «Цефтриаксон», Биосинтез ПАО, Россия), отметив выраженную кровоточивость в месте инъекции. Прием алкоголя, биологически активных добавок, нарушение диеты пациентка исключала, симптомов острой респираторной инфекции на момент осмотра не имела.

При поступлении в приемно-диагностическое отделение БУ «ГКБ № 1» были отмечены изменения в коагулограмме (табл. 1). Картина компьютерной томографии не исключала признаков диффузного альвеолярного кровотечения. Были отмечены

зоны снижения пневматизации легочной ткани по типу матового стекла в обоих легких: малоинтенсивные небольшие участки в прикорневых отделах верхних долей, в нижних долях, более выраженные в средней доле справа, в S4, S5 и в нижней доле слева. Процент поражения легких – 48%. Клинических данных за двустороннюю полисегментарную вирусную пневмонию не было.

Пациентке в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) было перелито четыре дозы свежезамороженной плазмы, одна доза эритроцитарной массы. После стабилизации состояния была переведена в кардиологическое отделение, где осуществлялся подбор дозы варфарина. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Динамика изменений коагулограммы у пациентки К. за время нахождения в БУ «ГКБ № 1» (с 26 апреля по 10 мая)**

Показатели коагулограммы	26.04	27.04	29.03	01.05	02.05	05.05	07.05	08.05	09.05
	при поступлении / после переливания								
АЧТВ, с	142,2 / 47,1	36,2	24,7	25,8	25,8	25,6	–	–	39,7
ПВ, с	282,7 / 25	22,1	16,6	11,4	13,2	13,6	15,9	18,1	35,7
МНО, безразм. ед.	21,4 / 2,45	2,03	1,6	1,02	1,22	1,37	1,32	1,76	3,41
Фибриноген, г/л	4,81 / 4,42	4,33	4,87	6,21	6,21	–	–	–	4,44
ПТИ, %	4,6 / 44,8	50,68	67,47	94,3	85,85	83,4	62,1	61,87	31,21

*Примечание.* «–» обозначает отсутствие сведений; АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс.

На 14-е сутки госпитализации (10 мая 2023 г.) состояние пациентки стабилизировалось, МНО – 3,41. Пациентка была выписана с рекомендациями продолжения приема варфарина в дозе 10 мг (4 табл./сут).

23 августа 2023 г. при лабораторном исследовании в БУ «РКД» были выявлены следующие изменения в коагулограмме: активность протромбина по Квику: 2%, тромбиновое время: 19 с, АЧТВ: 87 с, протромбиновое время: 147,3 с, МНО: 17,69, фибриноген по Клауссу: 2,92 г/л. Пациентка была госпитализирована в ОРИТ с последующим проведением переливания одной дозы свежезамороженной плазмы. На следующие сутки, 24.08.2023, ее перевели в кардиологическое отделение для дальнейшей коррекции дозы варфарина.

Во время нахождения пациентки в отделении была инициирована терапия варфарином другого производителя («Варфарин», ООО Озон, Россия). За время стационарного лечения (38 дней) отмечались выраженные сложности с подбором дозы варфарина для достижения целевого МНО. Время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО за весь срок госпитализации – 20%, тогда как оптимальным значением считается от 70% и выше. В результате к 33-му дню нахождения в стационаре была подобрана доза «Варфарин-Озон» в количестве шести таблеток в день (15 мг), МНО при выписке достигало 2,77. График измерений МНО при нахождении пациентки в больничном учреждении представлен на рис. 1.

Кроме варфарина пациентке проводилась сопутствующая фармакотерапия: бисопролол (2,5 мг/сут, «Бисопролол» Озон Фарм ООО, Россия), лозартан (100 мг/сут, «Лозартан», ООО Озон, Россия), амлодипин (5 мг/сут, «Амлодипин», Озон ООО, Россия), аторвастатин (20 мг/сут, «Аторвастатин», Озон ООО, Россия) и спиронолактон (25 мг/сут, «Спиронолактон», Озон ООО, Россия).

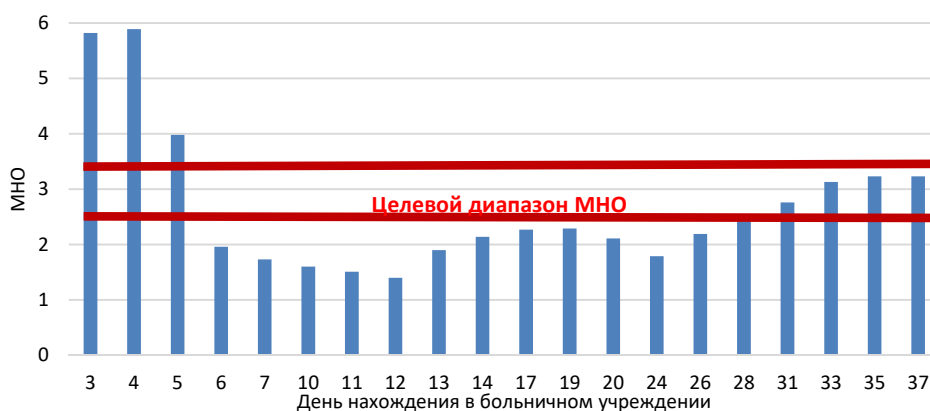


Рис. 1. Динамика изменения МНО у пациентки в период ее стационарного лечения в БУ «РКД»

В связи с длительным пребыванием за пределами терапевтического диапазона МНО было решено провести фармакогенетическое тестирование по клинически значимым генам, определяющим чувствительность к варфарину. Фармакогенотипирование продемонстрировало отсутствие полиморфизмов по генам *CYP2C9* и *VKORC1* (табл. 2).

Таблица 2

Результаты фармакогенетического исследования пациентки К.

<i>VKORC1</i> (-1639 G>A, rs9923231)	<i>CYP2C9*2</i> (430 C>T, rs1799853)	<i>CYP2C9*3</i> (A>C, rs1057910)
G/G	C/C	A/A

Пациентка выписана с диагнозом:

**Диагноз основной:** [I08.3] Комбинированное поражение митрального, аортального и трехстворчатого клапанов. ХРБС: Комбинированный митральный порок. Митральная недостаточность 2-3-й степени. Аортальная недостаточность 1-й степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 3-й степени. Состояние после протезирования МК механическим протезом Карбоникс № 28. Митральная недостаточность 1-2-й степени. Лабиринт IIIB от 27.03.2019. Рецидив фибрилляции – трепетания предсердий, тахисистолическая форма (риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc – 5 баллов, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла). CCCY: синдром брадикардии-тахикардии: преходящая СА-блокада 3-й степени с паузами асистолии желудочков до 8,2 с, пароксизмальная рецидивирующая тахисистолическая ФП (EHRA = 2-3). Состояние после РЧА правого перешейка от 03.02.2015. Состояние после имплантации электрокардиостимулятора «ЮниорSR» в режиме VVIR от 04.04.2017. Дислокация электрода. Состояние после ревизии, репозиции электрода от 19.04.2017. РЧА АВ-соединения от 11.10.2022. Передозировка непрямыми антикоагулянтами (варфарином) от 26.04.2023. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени тяжести, скорректированная переливанием эритроцитарной взвеси от 29.04.2023.

**Осложнение:** Хроническая сердечная недостаточность IIA с ФВ – 67,4 %, ФК III. Легочная гипертензия 1-й степени.

**Диагноз сопутствующий:** [I11.9] Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности. Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая, достигнуты целевые цифры АД. Гиперлипидемия IIA

типа. Хроническая болезнь почек 3А стадии (СКФ по формуле СКД-EPI – 57 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), риск 4. Целевое АД менее 130-139/70-79 мм рт.ст. Атеросклероз аорты. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии сложного генеза с рассеянной органосимптоматикой, ангиоспастическим, вестибулоатактическим синдромом, легкими когнитивными нарушениями. Состояние после низведения устья ВСА слева от 2008 г. Нарушение толерантности к глюкозе. Избыточная масса тела (ИМТ 27,5 кг/м<sup>2</sup>).

**Диагноз конкурирующий:** Гипокоагуляционный синдром. Передозировка непрямых антикоагулянтов (варфарин) от 23.08.2023.

С помощью региональной медицинской информационной системы была осуществлена актуализация данных пациентки К. Последнее обращение в больничное учреждение к врачу-терапевту от 07.03.2024. Согласно собранному анамнезу, пациентка вновь получает «Варфарин-Штада» в дозе 11,25 мг (4,5 табл./сут).

Однако, по результатам коагулограммы от 07.03.2024, у пациентки имелись признаки гипокоагуляции: АЧТВ – 59,8 с, протромбиновое время – 59,5 с, МНО – 5,81, фибриноген по Клауссу – 4,11 г/л, ПТИ – 19,32%. Врачом-терапевтом были даны рекомендации о дальнейшем приеме варфарина без коррекции дозового режима (11,25 мг), что демонстрирует риск развития повторного кровотечения и экстренной госпитализации.

Временная шкала представлена на рис. 2.



Рис. 2. Временная шкала динамики состояния пациентки К.

**Обсуждение.** Был проанализирован клинический случай пациентки-чувашки К. с хронической болезнью сердца и тахисистолической формой ФП, которая на фоне приема непрямого антикоагулянта варфарина неоднократно поступала в экстренном порядке в больничные учреждения с признаками кровотечения. Погрешности в диете, прием биологически активных добавок или иных препаратов на основе растительного сырья, вредные привычки (алкоголь, курение) К. отрицала. Развитие кровотечений в описанных случаях произошло после несогласованного с врачом приема пациенткой лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антибиотиков-цефалоспоринов.

Одновременный прием НПВП с варфарином в клинической практике может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям за счет различных механизмов: как фармакодинамическое потенцирование антикоагулянтного эффекта варфарина, так и фармакокинетическое взаимодействие на уровне распределения и метаболизма. Принимаемые пациенткой препараты (варфарин, диклофенак, ибупрофен) характеризуются высоким связыванием

с белками плазмы крови (более 90%), что могло способствовать вытеснению варфарина из связи с белком и увеличению его свободной концентрации в плазме крови. Следует обратить внимание также на то, что оба класса лекарственных препаратов метаболизируются в печени с участием *CYP2C9*. Этот факт также мог стать причиной конкурентного субстратного ингибирования, способствующего повышению концентрации варфарина.

Стоит отметить, что усугубление симптомов передозировки антикоагулянтом при первом описанном эпизоде гипокоагуляции также могло быть обусловлено дополнительным межлекарственным взаимодействием с цефтриаксоном, который усиливает гипопротромбинемический эффект варфарина за счет влияния на кишечные бактерии, продуцирующие витамин К, а также ингибируя выработку витамин-К-зависимых факторов свертывания и активности тромбоцитов [10]. Кроме того, нельзя полностью исключать и межлекарственные взаимодействия с другими препаратами, принимаемыми пациенткой по сопутствующей патологии. Таковыми могли стать аторвастатин и лозартан. Аторвастатин, метаболизирующийся с помощью *CYP3A4*, мог вступать в межлекарственное фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма, опосредованного данным ферментом. Однако подобное взаимодействие, как и комбинация с лозартаном, считается минимально клинически значимым.

Среди факторов, способствующих изменению чувствительности пациентки к варфарину, могли быть нарушения экскреторной функции почек, повышающие чувствительность к антикоагулянту. Дополнительно имеются данные о том, что чем выше индекс массы тела пациента, тем больше требуется поддерживающая доза антикоагулянта: у нашей пациентки ИМТ – 27,5 кг/м<sup>2</sup> [5–7, 10, 12].

Нами были выявлены имеющиеся у пациентки К. немодифицируемые факторы, способные увеличить риск развития гипокоагуляции. К примеру, женский пол ассоциирован с большей чувствительностью к варфарину, чем мужской. В том числе с возрастом чувствительность к антагонистам К увеличивается. Среди немодифицируемых факторов наибольший вклад в формирование индивидуальной реакции на варфарин вносят генетические особенности пациента, достигая 90% [6–8, 10]. Проведенное нами фармакогенетическое тестирование не выявило носительство полиморфизмов клинически значимых генов (*CYP2C9\*2*, *\*3* и *VKORC1*). С учетом всех клинических (пол, возраст, рост, вес, этническая принадлежность и сопутствующая терапия), а также генетических факторов нами был выполнен расчет дозы варфарина с помощью калькулятора, доступного на сайте [warfarin.dosing.org](http://warfarin.dosing.org), которая составила 7,9 мг/сут, что было сопоставимо со средней дозой, принимаемой пациенткой (10 мг/сут).

При повторном эпизоде кровотечения и госпитализации пациентки К. были отмечены сложности при подборе дозы варфарина и целевого диапазона МНО (разброс составил от 1,74 до 6,8). Процент удержания целевого МНО за весь срок госпитализации составил лишь 20%. Причиной усугубления ситуации, вероятно, послужило изменение производителя варфарина, так как на сегодняшний день остаются недостаточными данные о терапевтической эквивалентности дженерических препаратов между собой [3, 4, 8, 12].

Таким образом, с целью снижения рисков гипокоагуляции необходим ответственный подход к обучению пациентов относительно взаимодействий варфарина как с компонентами диеты, так и другими классами лекарственных препаратов. Такое обучение врачи должны проводить как на стационарном,

так и амбулаторном уровнях. По-видимому, пристальное внимание пациента, принимающего варфарин, следует обратить на риски, связанные с бесконтрольным приемом безрецептурных препаратов, содержащих НПВП. Важным является более тщательный контроль показателей МНО при переводе пациента на варфарин другого производителя с целью исключения возможного гипо- или гиперкоагулянтного эффекта.

**Выводы.** 1. Наиболее вероятной причиной развития повторных кровотечений на фоне приема варфарина у пациентки с ФП и протезированным клапаном сердца стало межлекарственное взаимодействие с НПВС и цефтриаксоном, тогда как фармакогенетических особенностей (*CYP2C9\*2*, *\*3* и *VKORC1*), повышающих чувствительность к варфарину, выявлено не было.

2. Увеличение времени подбора дозы варфарина и достижения целевого МНО могло быть также связано с переводом пациента на терапию антикоагулянтом другого производителя.

#### Литература

1. *Леонова М.В.* Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно? // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 12. С. 920–927.
2. *Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашников И.С.* Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей / под ред. проф. М.Л. Максимова. Казань: ИД «МедДок», 2021. 948 с.
3. *Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г.* Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. Т. 3, № 4. С. 77–82.
4. *Мешковский А.П.* Место дженериков в лекарственном обеспечении // *Фарматека*. 2003. № 3. С. 103–104.
5. *Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.* Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т. 14, № 1. С. 58–64.
6. *Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А.* Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 1. С. 61–68.
7. *Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В.* Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования // *Кардиология*. 2010. № 5. С. 42–46.
8. *Andrade C.* Bioequivalence of generic drugs. *J Clin Psychiatry* 2015, vol. 76(9), pp. 1130–1132. DOI: 10.4088/JCP.15f10300.
9. *Caldeira D., David C., Costa J. et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx028.
10. *Camm A.* ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, vol. 12(10), pp. 1360–1420. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.
11. *Faasse K., Cundy T., Gamble G., Petrie K.* The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.*, 2013, vol. 75(1), pp. 90–96. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182738826.
12. *Malik A., Yandrapalli S., Aronow W. et al.* Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314767.

---

**ГЕОРГИЕВА КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА** – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия (KseniaPharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>).

**ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

---



Ksenia S. GEORGIEVA, Svetlana I. PAVLOVA

**ANALYSIS OF RECURRENT HAEMORRHAGE AGAINST THE BACKGROUND OF TAKING WARFARIN IN A FEMALE PATIENT OF THE CHUVASH POPULATION (a clinical case)**

**Key words:** pharmacovigilance, safety of pharmacotherapy, Warfarin, the Chuvash, drug interaction, lack of therapeutic effect.

In order to prevent thromboembolic complications in atrial fibrillation in patients with prosthetic heart valves, Warfarin still remains a standard drug in real-life clinical practice. However, against the background of Warfarin therapy, haemorrhage is common; in some cases it can be fatal. The reason for this situation lies in a narrow therapeutic range and wide individual dosage variations of this drug. Among the factors determining the effectiveness and safety of Warfarin, modifiable (for example, drug interactions, bad habits) and non-modifiable (age, gender, genetic characteristics) ones are considered important. The authors of the paper analyzed possible causes of haemorrhage and difficulties with Warfarin dose finding and achievement of targets for international normalized ratio in a female patient who was passing treatment at the Budgetary Institution "Republican Cardiological Dispensary" under the Health Ministry of the Chuvash Republic. Patient K. (a female Chuvash, 68 years old), who received Warfarin for valvular atrial fibrillation, was repeatedly hospitalized (April 2023, August 2023) with signs of haemorrhage after self-medicating with non-steroidal anti-inflammatory drugs and Cephalosporin antibiotics. Among other factors predisposing to changes in sensitivity to Warfarin, the following were identified: old age, female gender, increased body mass index. However, the carrier state of polymorphism in CYP2C9 and VKORC1 genes that increase sensitivity to Warfarin were not diagnosed. Additional difficulties in achieving the targets of international normalized ratio could be associated with the replacement of the drug taken to Warfarin from another manufacturer. The analysis of recurrent cases of hypocoagulation and difficulties in achieving the target values of the international normalized ratio against the background of taking Warfarin did not reveal pharmacogenetic risk factors, but was most likely associated with low compliance, undesirable drug interactions and differences in the therapeutic equivalence of Warfarin drugs used. With the help of a regional medical information system, the patient's condition was updated, the data obtained indicate a possible risk of recurrent haemorrhage, which is probably due to a change in the manufacturer of Warfarin.

## References

1. Leonova M.V. *Klinicheskaya ekvivalentnost' generikov i original'nykh preparatov, primenyayemykh v kardiologii: chto nam izvestno?* [Clinical equivalence of generics and original drugs used in cardiology: What do we know?]. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no. 12, pp. 920–927.
2. Maksimov M.L., ed., Maksimov M.L., Bontsevich R.A., Burashnikova I.S. *Klinicheskaya farmakologiya i ratsional'naya farmakoterapiya dlya praktikuyushchikh vrachei* [Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practitioners]. Kazan, MeDDoK Publ., 2021, 948 p.
3. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Belolipetskaya V.G. *Vybor lekarstvennogo preparata v kardiologii: na chto dolzhen orientirovat'sya prakticheskii vrach?* [The choice of a drug in cardiology: what should a practitioner focus on?]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2004, vol. 3, no. 4, pp. 77–82.
4. Meshkovskii A.P. *Mesto dzhenerikov v lekarstvennom obespechenii* [The place of generics in drug provision]. *Farmateka*, 2003, no. 3, pp. 103–104.
5. Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. *Novye podkhody k individualizirovannomu vyboru peroral'nykh antikoagulyantov u bol'nykh fibrillyatsiei predserdii* [New approaches to the individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 58–64.
6. Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adriyanova M.A. *Personalizirovannaya meditsina: vzglyad kliniche-skogo farmakologa* [Personalized medicine: the view of a clinical pharmacologist]. *Consilium Medicum*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 61–68.
7. Sychev D.A., Antonov I.M., Ignat'ev I.V. *Antikoagulyantnoe deistvie i bezopasnost' primeneniya varfa-rina pri ego dozirovani, osnovannom na rezul'tatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: rezul'taty pervogo rossiiskogo prospektivnogo issledovaniya* [Anticoagulant effect and safety of warfarin administration during its dosing based on the results of pharmacological testing: the results of the first Russian prospective study]. *Kardiologiya*, 2010, no. 5, pp. 42–46.
8. Andrade C. Bioequivalence of generic drugs. *J Clin Psychiatry*, 2015, vol. 76(9), pp. 1130–1132. DOI: 10.4088/JCP.15f10300.
9. Caldeira D., David C., Costa J. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardio-vasc Pharmacother*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx028.

10. Camm A. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, vol. 12(10), pp. 1360–1420. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.

11. Faasse K., Cundy T., Gamble G., Petrie K. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.*, 2013, vol. 75(1), pp. 90–96. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182738826.

12. Malik A., Yandrapalli S., Aronow W. et al. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314767.

---

**KSENIA S. GEORGIEVA – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (KseniaPharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>).**

**SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).**

---

**Формат цитирования:** Георгиева К.С., Павлова С.И. Анализ повторных случаев кровотечений на фоне приема варфарина у пациентки чувашской популяции (клинический случай) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 3. С. 49–58. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-49-58.

УДК 616.594.14-073.43

ББК Р608.51-439

В.Н. ДИОМИДОВА, М.А. ВЛАСОВА, Н.П. СКУРАТОВА, Н.В. ЖУРАВЛЕВА

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО  
УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖИ ПРИ АЛОПЕЦИИ  
(с разбором клинических случаев)**

**Ключевые слова:** высокочастотное ультразвуковое исследование, кожа, волосистая часть головы, алопеция.

Выпадение волос представляет собой одну из самых распространенных проблем, с которой пациенты обращаются к врачу-трихологу. Исследователи активно занимаются поиском новых методов для ранней дифференциации данного заболевания, что позволит выявлять основные патологии, способствующие его развитию, и инициировать соответствующее лечение.

В статье представлены описания клинических случаев алопеции у двух пациентов и результаты высокочастотного ультразвукового исследования кожи волосистой части головы. Использован аппарат Resona 7 (Mindray, Китай), линейный высокочастотный датчик L20-5и с частотой сканирования 18–23 МГц, в режимах сканирования двумерного серошкального и цветового доплеровского картирования с оценкой кровотока в толще кожи. Диагноз пациентам выставлен на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов проведенных клинических обследований, Pull-теста (теста натяжения), теста на выдергивание волос, трихограммы, дерматоскопии, лабораторных анализов, гистологического и высокочастотного ультразвукового исследований кожи волосистой части головы.

У лиц с алопецией характерным было нарушение эхоизображения кожи волосистой части головы в зоне нарушения роста волос: терялась дифференцировка эхослоев и менялась эхогенность слоев дермы и гиподермы, определялось уменьшение сосудистых сигналов. Использование способа высокочастотного ультразвукового исследования кожи волосистой части головы наряду со стандартными методами позволяет получить дополнительную диагностическую информацию о состоянии анатомической структуры здоровой кожи и при нарушении роста волос на голове. Полученные при этом данные позволяют утверждать, что высокочастотное ультразвуковое исследование кожи волосистой части головы, в отличие от трихоскопии, благодаря возможности оценки эхогенности, четкости дифференцировки эхослоев дермы и гиподермы и волосяных фолликулов, качественных показателей сосудистых сигналов, может быть рекомендовано для использования в алгоритме исследования кожи при различных формах алопеции.

**Введение.** Выпадение волос, или алопеция, является распространенным заболеванием в современном обществе. Различные факторы, такие как психотравма, наследственность, эндокринный дисбаланс, физический стресс и химические воздействия, могут привести к выпадению волос [1, 2, 12, 20]. Хотя алопеция не оказывает прямого негативного воздействия на здоровье пациентов, тем не менее это изнуряющее заболевание, поскольку оно может влиять на самооценку человека и его психосоциальное благополучие.

Выпадение волос является частой проблемой, с которой пациенты обращаются к врачу-трихологу. Исследователи активно ищут новые способы для ранней дифференциации заболевания, которая позволит в том числе и выявлять основные патологии, его провоцирующие, и начать лечение заболевания [4, 14, 15]. Выделяют две основные формы алопеции: рубцовую и нерубцовую.

В случаях рубцовой алопеции (встречается до 5% при заболеваниях волос) волосяные фолликулы разрушаются и замещаются соединительной тканью, вызывая образование рубцов [10, 13]. Рубцовая алопеция включает центральную

центробежную рубцовую алопецию, плоский лишай, лобно-фиброзирующую алопецию, дискоидную красную волчанку, расслаивающий целлюлит кожи головы, декальцинический фолликулит и келоидные затылочные угри [4, 13]. В очагах рубцовой алопеции отрастание волос не происходит, поэтому решающее значение имеют ранняя диагностика и своевременное начало лечения [5, 10, 13, 16].

При нерубцовой алопеции (встречается до 95% при заболеваниях волос) изменяется капиллярный цикл, но волосные фолликулы сохраняются, что позволяет волосам отрасти заново [2, 12, 13, 20]. В этой группе выделяют гнездную, диффузную и андрогенную алопеции.

Гнездная алопеция – хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся острым или хроническим выпадением волос без рубцов, с неоднородностью клинических проявлений: от точечного до полного выпадения волос на коже головы и теле.

Андрогенная алопеция, также известная как типичное выпадение волос, является наиболее частой причиной алопеции без рубцов. Она поражает 50% женщин и 80% мужчин во всех этнических группах. Это вызвано взаимодействием между андрогенами, их метаболитами и генетической предрасположенностью. В частности, превращение тестостерона в дигидротестостерон в каждом сосочке вызывает прогрессирующую миниатюризацию волосных фолликулов, истончение волос и развитие алопеции.

Диффузная алопеция клинически проявляется в виде равномерного выпадения волос на голове, теле [3, 15, 26].

Обследование пациентов с алопецией включает оценку продолжительности заболевания, определение зон выпадения волос (на коже головы, лица, тела) и выявление сопутствующих заболеваний других органов и систем [2, 12, 19].

Клиническое обследование волос и кожи головы заключается в выполнении теста на выдергивание волос (для определения активности заболевания), Pull-теста (теста натяжения), трихоскопии, дерматоскопии, лабораторных анализов и/или биопсии кожи головы в зависимости от предполагаемой этиологии [14, 17–20].

Дерматология – редкая область медицины, где интересующий орган может быть легко исследован и взят на биопсию. Поэтому гистологическое исследование кожи – это «золотой стандарт» для многих дерматологических диагнозов, он позволяет определить клинко-патологические изменения для назначения лечения и улучшения прогноза [17, 22, 26].

Кожа – самый поверхностный и крупный орган в организме человека, и доступный для ультразвукового исследования. Однако высокочастотное ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи в настоящее время не является ежедневно используемой методикой в дерматологической практике, хотя предоставляет важную анатомическую информацию о коже, которую невозможно получить при клиническом обследовании, дерматоскопии и даже биопсии.

У здоровых лиц эхоизображение кожи волосистой части головы характеризовалось четкой дифференцировкой анатомических слоев кожи:

- эпидермы (первая наружная гиперэхогенная структура с четкими контурами, равномерной толщиной в диапазоне 0,11–0,15 мм);
- дермы (вторая и третья после эпидермы линейные структуры – гипоэхогенная и эхогенная, толщиной по 0,2–0,23 мм);
- гиподермы/подкожного слоя (четвертая линейная структура, самая глубокая и низкая по эхогенности, чем эхогенность эпидермы и слоев дермы, толщиной – 0,3–0,33 мм).

В толще кожи в проекции дермы и гиподермы (соответственно – во втором и третьем визуальных слоях) в виде вертикальных чередующихся гипо- и эхогенных полос определялись структуры, соответствующие волосным фолликулам, расстояние между ними – 0,1–0,2 мм). В режиме цветового доплеровского картирования в здоровой коже волосистой части головы визуализировались множественные внутрикожные сосудистые структуры, направленные горизонтально и вертикально (рис. 1).

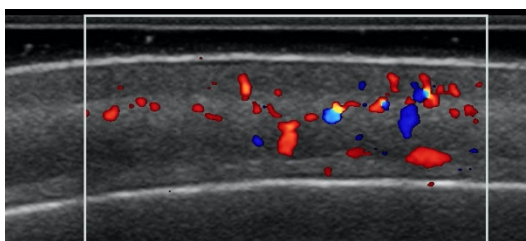


Рис. 1. Ультразвуковое изображение кожи волосистой части головы здоровой женщины 36 лет. Визуализируются все эхографические слои кожи и гиподермы и нормальные внутрикожные и подкожные сосудистые структуры

У лиц с алопецией характерным было нарушение эхоизображения кожи волосистой части головы в зоне нарушения роста волос: терялась дифференцировка эхослоев дермы (сохранялась нечеткая дифференцировка только эпидермы от дермы), менялась эхогенность слоев, дерма и гиподерма теряли четкость контуров, определялось уменьшение сосудистых сигналов.

#### Описания клинических случаев

**Клинический случай 1.** Пациент В., 43 года, обратился на прием к дерматологу с жалобами на появление множественных очагов облысения на волосистой части головы и бороды, поредение волос. Впервые очаг алопеции с локализацией в затылочной области размерами до 2 см в диаметре появился год назад.

Проведены клинические исследования, обследован у эндокринолога, патологии не выявлено. Дерматолог выставил диагноз «Алопеция». Рекомендован прием поливитаминов с микроэлементами внутрь, местно крем «Клобетазол» 0,05% 1 раз в день в течение месяца.

Через год обратился на консультацию к трихологу в связи с увеличением количества очагов облысения на волосистой части головы, что серьезно повлияло на его внешний вид и увеличило психологическую нагрузку. При тщательном сборе анамнеза жизни, полученных результатов обследования, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, патологии со стороны других органов и систем не выявлено, наследственность по алопеции не отягощена, аллергических реакций не было.

При осмотре волосы короткие, рост волос и ногтей на теле не нарушен. По всей волосистой части головы – множественные очаги полного отсутствия волос, округлой формы, размером от 1 см до 6 см, а также выявлены очаги отсутствия волос на бороде (рис. 2).

При пальпации очаги безболезненные, кожа не изменена. Pull-тест (тест натяжения) в зоне по периферии очагов положительный – извлекается дистрофичный анаген.

При трихоскопии – в очаге отсутствия волос множественные желтые точки, «черные точки» – кадаверизированные волосы и волосы в виде восклицательного знака, vellusные волосы, сломанные и перекрученные волосы. Вне очага выявлены волосы в виде свиного хвостика и единичные желтые точки (рис. 3).





Рис. 2. Множественные очаги полного отсутствия волос, округлой формы, размером от 1 см до 6 см на волосистой части головы

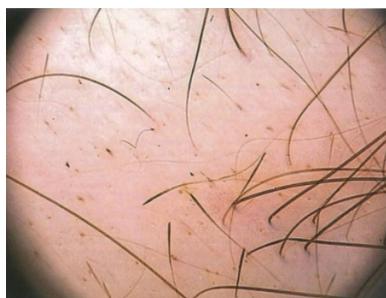


Рис. 3. Трихоскопия: в очаге отсутствия волос множественные желтые точки, «черные точки» – кадаверизированные волосы и волосы в виде восклицательного знака, vellusные волосы, сломанные и перекрученные волосы

На основании жалоб пациента, анамнеза, данных осмотра и клинического обследования выставлен предварительный диагноз: МКБ L 63 Гнездная алопеция, многоочаговая форма, прогрессирующая стадия S3NOB1 (тип барбэ), потеря волос более 20%.

С целью верификации диагноза пациенту было проведено высокочастотное УЗИ кожи волосистой части головы. Кожа волосистой части головы вне очага поражения визуализировалась дифференцировкой ее отдельных анатомических слоев, практически не отличалась от изображения кожи волосистой части головы здоровых лиц. При этом также определялись линейные гиперэхогенные структуры в дерме (волосяные фолликулы).

Ультразвуковая визуальная картина в зоне очагов поражения кожи волосистой части головы отличалась от таковой в областях, соответствующих здоровым участкам, и характеризовалась нарушением четкости дифференцировки слоев кожи, эпидермы и гиподермы между собой, а также практически отсутствием визуализации волосяных фолликулов и резким уменьшением сосудистых эхосигналов (рис. 4).

По данным высокочастотного УЗИ не выявлено воспалительных и рубцовых изменений в области очагов, подтвержден диагноз гнездной алопеции. Была инициирована базисная терапия глюкокортикоидами и цитостатиками (метотрексат).



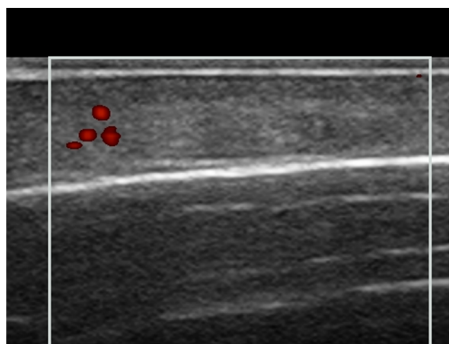


Рис. 4. Ультразвуковое изображение кожи волосистой части головы при алопеции в очаге поражения.

Усилена эхогенность и нарушена четкость контуров дермы и гиподермы, определяются редкие эхоизображения волосяных фолликулов и лишь единичные внутрикожные сосудистые сигналы

Через 3,5 месяца от начала терапии в зоне алопеции появились пушковые прямые отрастающие волосы; стержни волос стали визуализироваться над поверхностью кожи через 4,5 месяца от инициирования базисной терапии.

В динамике при проведении высокочастотного УЗИ волосистой части головы и бороды документировано увеличение количества и плотности волос.

**Клинический случай 2.** Пациентка Н., 54 года, отметила появление небольших очагов алопеции на волосистой части головы. Пациентка раз в месяц делала стрижку и окрашивание волос в салоне. Парикмахер настоятельно советовал обратиться ей на консультацию к трихологу. Однако пациентка не воспользовалась этим советом.

Через год была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров очагов (парикмахер стала отказывать пациентке в окрашивании волос, и в последующем выполнялась только стрижка волос). Кроме того, появились зуд кожи головы, общая слабость и быстрая утомляемость.

Ранее на диспансерном наблюдении у специалистов не состояла, прием лекарственных препаратов отрицает. Семейный анамнез алопеции отсутствует. Аллергический анамнез не отягощен. Менопауза в течение 6 лет.

При осмотре выявлен рост волос по женскому типу. Волосы – короткая стрижка, стержни осветлены, сухие. На волосистой части кожи головы множественные очаги алопеции овальной и округлой формы размерами от 1,5 до 4 см с эритемой (рис. 5).

Pull-тест (тест натяжения) отрицательный. Других следов на коже, слизистой оболочке рта или ногтях обнаружено не было. При трихоскопии обнаружены белые пятна, красные точки, толстые древовидные сосуды и разветвляющиеся капилляры, небольшой перифолликулярный гиперкератоз (рис. 6).

На основании жалоб пациентки, анамнеза, данных осмотра и результатов клинического обследования выставлен предварительный диагноз: МКБ L 66.1 Фолликулярный плоский лишай. Проведено гистологическое исследование кожи волосистой части головы: в пределах исследованного материала морфологических признаков плоского лишая не выявлено.

С учетом отсутствия достоверных данных по результатам гистологии, а также того, что выставленный предварительно диагноз «Плоский лишай» был отклонен, для уточнения диагноза было проведено высокочастотное УЗИ кожи волосистой части головы. Результат был следующий. Эхоизображение кожи волосистой части головы вне очагов

не отличалось от визуальной картины кожи здоровых лиц. При эхографической оценке очагов поражения обнаружены изменения дифференцировки слоев кожи и подкожной клетчатки за счет практического исчезновения границ между ними, внутрикожные части волосяного стержня не визуализировались, крайне редкими были сосудистые сигналы. Надавливание датчиком было безболезненным. Ультразвуковой метод исследования позволил дифференцировать наличие рубцовых изменений в области очагов нарушения роста волос, что позволило дифференцировать рубцовые изменения кожи волосистой части головы в очагах нарушения роста волос (рис. 7).



Рис. 5. Волосистая часть головы: множественные очаги алопеции овальной и округлой формы размерами от 1,5 см до 4 см с эритемой



Рис. 6. Трихоскопия: белые пятна, красные точки, толстые древовидные сосуды и разветвляющиеся капилляры, небольшой перифолликулярный гиперкератоз

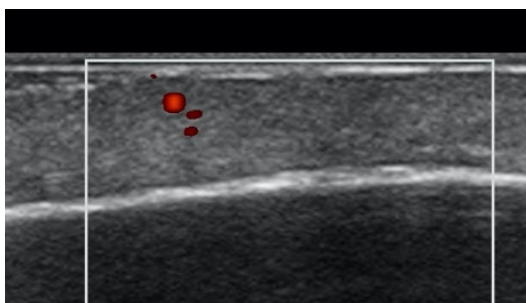


Рис. 7. Ультразвуковое изображение кожи волосистой части головы женщины с рубцовой алопецией. Дерма и гиподерма визуализируются в виде единой структуры без дифференцировки структурных элементов, определяется редкая локация внутрикожных и подкожных сосудистых сигналов

В ходе выполнения диагностического алгоритма исследования пациентки были получены результаты анализов крови. Показатели общего анализа крови в пределах референсных значений; в биохимических анализах крови выявлено увеличение показателей аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы больше 5 норм, щелочной фосфатазы более 10 норм, гамма-глутамилтрансферазы более 15 норм. Показатель общего билирубина в пределах референсных значений.

С учетом выявленных изменений в анализах пациентка была направлена на консультацию к гастроэнтерологу. Назначен иммуноферментный анализ на гепатиты В, С: антитела к Hepatitis C virus: отрицательно, поверхностный антиген Hepatitis B virus: отрицательно. Выполнено УЗИ органов брюшной полости, которое показало наличие диффузного изменения печени, застоя желчи в полости гипотонического желчного пузыря.

Пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для верификации диагноза и назначения базисной терапии. Исследована кровь на антимитохондриальные антитела (АМА-M2), результаты были позитивные. В результате проведенных обследований выставлен клинический диагноз «Первичный билиарный цирроз» (ПБЦ). Первичный билиарный холангит (АМА-M2 позитивный), легкая степень холестаза. С целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы проведено исследование крови на альфа-фетопротеин – показатели в пределах референсных значений.

После проведенного лечения выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по лечению на амбулаторном этапе.

**Обсуждение.** Представленные клинические примеры наглядно демонстрируют возможность визуализировать нормальные анатомические структуры кожи волосистой части головы и оценивать внутрикожные изменения в очагах нарушения роста волос при алопеции с помощью высокочастотного УЗИ, кожи волосистой части головы, неинвазивно идентифицировать рубцовую алопецию от нерубцовой.

О возможности по данным высокочастотного УЗИ дифференцировать картину внутрикожного воспаления и фиброза при разных формах алопеции имеются публикации разных авторов [12, 20, 26]. Отмечено, что экзогенность каждой структуры кожи определяется ее плотностью, влияющей на скорость прохождения через нее акустической волны [16]. Основными источниками экзогенности в слоях кожи являются кератиноциты в эпидермисе, коллаген в дерме и жир в подкожной клетчатке [24, 28, 30].

По данным X. Wortsman et al. (2010, 2016), при использовании датчика с частотой в 15–20 МГц нормальные слои кожи визуализируются в виде гиперэхогенной эпидермальной линии и гипозэхогенного подкожного слоя [29, 31]. В толще кожи головы обнаруживаются продольные гипозэхогенные структуры, соответствующие волосяным фолликулам. В зависимости от фазы цикла роста волос в разных слоях кожи наблюдаются следующие структуры: в фазе телогена луковица расположена в дерме; в анагенной фазе – в подкожной клетчатке. Однако на голых участках кожи с нарушением роста волос кожа визуализируется как двухслойная структура из-за увеличенной толщины эпидермиса.

Установлено, что результаты высокочастотного УЗИ кожи волосистой части головы сопоставимы с результатами, полученными при трихоскопии и биопсии кожи головы, но особенно важно то, что при этом выявляются патологические изменения, связанные с цикличностью роста волос, воспалением, фиброзом и подкожными аномалиями, которые с трудом поддаются оценке с помощью трихоскопии [19, 21, 23, 27].

По сравнению с компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией высокочастотное УЗИ имеет самое высокое осевое разрешение,

что особенно важно для дифференциальной диагностики и планирования лечения, а также для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения [11, 27, 29, 31]. При гнездной алопеции в лечении используют системные препараты, такие как глюкокортикостероиды, циклоспорин, метотрексат и азатиоприн [24, 25].

Алопеция оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей [5, 9]. Хотя диагноз «Алопеция» является в первую очередь клиническим, тем не менее у специалистов возникают сложности с его верификацией.

Одна из основных проблем при диагностике гнездной алопеции заключается в ее внешнем сходстве с другими формами алопеции. В первом клиническом случае с целью уточнения диагноза пациенту проведено высокочастотное УЗИ кожи волосистой части головы, которое подтвердило отсутствие воспалительных и рубцовых изменений в области очагов. Верифицирован клинический диагноз, получен положительный результат лечения, улучшились качество жизни пациента и его психоэмоциональный статус.

Кожные проявления, в том числе нарушение волосяного покрова, почти всегда присутствуют у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [6, 8]. Об этом свидетельствуют результаты обследования пациентки при демонстрации второго клинического случая. Пациентке был выставлен клинический диагноз «Первичный билиарный цирроз», который представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее, аутоиммунное, холестатическое заболевание печени, поражающее преимущественно женщин среднего возраста, часто протекающее бессимптомно в течение многих лет. Первым клиническим проявлением ПБЦ у пациентки явилась алопеция. Однако ПБЦ может быть ассоциирован и с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Шегрена, склеродермия, феномен Рейно, ревматоидный артрит и др., и рассматривается как органоспецифическое аутоиммунное заболевание [3, 8, 10].

В базе данных PubMed представлен клинический случай лобной фиброзирующей алопеции у пациента с ПБЦ и ревматической полимиалгией, в котором авторы высказывают свои предположения об аутоиммунном характере алопеции с учетом клинических проявлений заболевания [7].

Однако в базах данных PubMed и Google Scholar нет информации об одновременном проявлении ПБЦ и очаговой алопеции. Сосуществование алопеции с таким аутоиммунным заболеванием, как ПБЦ, не может быть случайным и, вероятно, о нем недостаточно сообщается [7].

Консультация у трихолога, проведение обследований, согласно национальным клиническим рекомендациям, а также применение высокочастотного УЗИ волосистой части головы позволили не только уточнить характер алопеции у пациентки, но и выявить аутоиммунное заболевание печени.

**Выводы.** В представленных клинических случаях показано, что использование способа высокочастотного УЗИ кожи волосистой части головы наряду со стандартными методами позволяет получить дополнительную диагностическую информацию о состоянии анатомической структуры кожи при нарушении роста волос на голове. Полученные при этом данные позволяют утверждать, что высокочастотное УЗИ кожи волосистой части головы, в отличие от трихоскопии, благодаря возможности оценки экзогенности, четкости дифференцировки экослоев дермы и гиподермы и волосяных фолликулов, качественных показателей сосудистых сигналов, может быть рекомендовано для использования в алгоритме исследования кожи при различных формах алопеции.

## Литература

1. Клинические рекомендации «Гнездная алопеция» / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2016. URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/615/615258d9f33e185fa-49b7e12fd3e2ecc.docx>.
2. Рубцовые алопеции. Некоторые вопросы дифференциальной диагностики / В.Н. Клименкова, Е.А. Левончук, Т.А. Бич и др. // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 3. С. 102–114. DOI: 10.17116/klindermat202120031102.
3. Banka N., Mubki T., Bunagan M. et al. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol.*, 2014, vol. 53(11), pp. 1324–1330. DOI: 10.1111/ijd.12479.
4. Brănișteanu D., Voicu C., Brănișteanu D. Alopecia – a challenge for dermatologists. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2014, vol. 118(1), pp. 11–18.
5. Bewley A., Figueras-Nart I., Zhang J. et al. Patient-Reported Burden of Severe Alopecia Areata: First Results from the Multinational Alopecia Areata Unmet Need Survey. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2024, vol. 17(10), pp. 751–776.
6. Del Rei M., Pirmez R., Sodr e C., Tosti A. Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *Journely Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, vol. 30 (1), pp. 151–153. DOI: 10.1111/jdv.12642.
7. Eginli A., Bagayoko C., McMichael A. A Case of Frontal Fibrosing Alopecia in a Patient with Primary Biliary Cirrhosis and Polymyalgia Rheumatica. *Skin Appendage Disord.*, 2016, vol. 2(1-2), pp. 79–82. DOI: 10.1159/000447493.
8. Gatselis N., Zachou K., Koukoulis G., Dalekos G. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21(1), pp. 60–83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
9. Ito T., Kamei K., Yuasa A., Matsumoto F. et al. Health-related quality of life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons. *J Dermatol.*, 2022, vol. 49(6), pp. 584–593. DOI: 10.1111/1346-8138.16364.
10. Kaya İslamođlu Z., Uysal E. A preliminary study on ultrasound techniques applied to cicatricial alopecia. *Skin Res. Technol.*, 2019, vol. 25(6), pp. 810–814. DOI: 10.1111/srt.12725.
11. Kinoshita-Ise M., Ohyama M., Ramjist J. et al. Ultra high-frequency ultrasound with seventy-MHz transducer in hair disorders: Development of a novel noninvasive diagnostic methodology. *J Dermatol. Sci.*, 2021, vol. 102(3), pp. 167–176. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.008.
12. Lee H., Gwillim E., Patel K. et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2020, vol. 82(3), pp. 675–682. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.032.
13. Lin J., Saknite, I., Valdebran M., Balu M. et al. Feature characterization of scarring and non-scarring types of alopecia by multiphoton microscopy. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2019, vol. 51(1), pp. 95–103. DOI: 10.1002/lsm.23017.
14. Lintzeri D., Constantinou A., Hillmann K. et al. Alopecia areata – Current understanding and management. *J Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2022, vol. 20(1), pp. 59–90. DOI: 10.1111/ddg.14689.
15. Lorizzo M., Tosti A. Treatments options for alopecia. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2015, vol. 16(15), pp. 2343–2354. DOI: 10.1517/14656566.2015.1084501.
16. Malhotra K., Madke B. An Updated Review on Current Treatment of Alopecia Areata and Newer Therapeutic Options. *Int. J. Trichology.*, 2023, vol. 15(1), pp. 3–12. DOI: 10.4103/ijt.ijt\_28\_21.
17. Marwah M., Nadkarni N., Patil S. 'Ho-ver'ing Over Alopecia Areata: Histopathological Study of 50 Cases. *Int. J. Trichology.*, 2014, vol. 6(1), pp. 13–18. DOI: 10.4103/0974-7753.136749.
18. Mikiel D., Polańska A., Źaba R., Adamski Z. et al. Usefulness of high-frequency ultrasonography in the assessment of alopecia areata – comparison of ultrasound images with trichoscopic images. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2022, vol. 39(1), pp. 132–140. DOI: 10.5114/ada.2020.102641.
19. Paun M., Tiplica G. Non-Invasive Techniques for Evaluating Alopecia Areata. *Maedica (Bucur)*, 2023, vol. 18(2), pp. 333–341. DOI: 10.26574/maedica.2023.18.2.333.
20. Phillips T., Slomiany W., Allison R. Hair Loss: Common Causes and Treatment. *Am Fam. Physician.*, 2017, vol. 96(6), pp. 371–378. PMID: 28925637.
21. Rallan D., Harland C. Ultrasound in dermatology—basic principles and applications. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003, vol. 28(6), pp. 632–638. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2003.01405.x.
22. Ring J. Progress in Dermatology and Venereology in 2023 as reflected in the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2024, vol. 38(1), pp. 9–12. DOI: 10.1111/jdv.19626.
23. Rossana I., Saverio Vitali, Giacomo A. et al. Ultra-High Frequency Ultrasound, A Promising Diagnostic Technique: Review of the Literature and Single-Center Experience. *Can Assoc Radiol J.*, 2021, vol. 72(3), pp. 418–431. DOI: 10.1177/0846537120940684.



24. Rudnicka L., Arenbergerova M., Grimalt R. et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2024, vol. 38(4), pp. 687–694. DOI: 10.1111/jdv.19768.

25. Rudnicka L., Trzeciak M., Alpsy E. et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med. (Lausanne)*, 2024, vol. 11, pp. 1–12. DOI: 10.3389/fmed.2024.1353354.

26. Stefanato C. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*, 2010, vol. 56(1), pp. 24–38. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x.

27. Schneider S., Kohli I., Hamzavi I. et al. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: applications and limitations. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2019, vol. 80(4), pp. 1121–1131. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.043.

28. Szymańska E., Maj M., Majsterek M. et al. Zastosowanie ultrasonografii wysokiej czestotliwości w diagnostyce dermatologicznej – obraz ultrasonograficzny wybranych zmian skórnych. *Pol. Merkur Lekarski*, 2011, vol. 31(181), pp. 37–40.

29. Wortsman X., Alfageme F., Roustan G et al. Guidelines for performing dermatologic ultrasound examinations by the dermus group. *J Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35(3), pp. 577–580. DOI: 10.7863/ultra.15.06046.

30. Wortsman X., Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2010, vol. 62(2), pp. 247–256. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.06.016.

31. Wortsman X., Wortsman J., Matsuoka L. et al. Sonography in pathologies of scalp and hair. *Br J Radiol.*, 2012, vol. 85(1013), pp. 647–655. DOI: 10.1259/bjr/22636640.

---

**ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**ВЛАСОВА МАРИЯ АНДРЕЕВНА** – врач-косметолог, ООО «МедЭстет», Россия, Нижневартовск (vlasova.masha23@gmail.com).

**СКУРАТОВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА** – аспирантка кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; врач-дерматовенеролог, косметолог, ООО «Медитрина», Россия, Чебоксары (skuratova.nataliya@yandex.ru).

**ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет; врач-ревматолог, Центральная городская больница, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

---

Valentina N. DIOMIDOVA, Maria A. VLASOVA,  
Natalia P. SKURATOVA, Nadezhda V. ZHURAVLEVA

#### DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HIGH-FREQUENCY ULTRASOUND METHOD OF SKIN EXAMINATION IN ALOPECIA (with an analysis of clinical cases)

**Key words:** high-frequency ultrasound examination, skin, scalp, alopecia.

*Hair loss is one of the most common problems with which patients turn to a trichologist. Researchers are actively searching for new methods for early differentiation of this disease, which will make it possible to identify the main pathologies contributing to its development and to initiate appropriate treatment.*

*The article presents descriptions of clinical alopecia cases in two patients and the results of high-frequency ultrasound scalp examination. Resona 7 device (Mindray, China), a linear high-frequency L20-5u sensor with 18–23 MHz scanning frequency was used in scanning modes of two-dimensional gray-scale and color Doppler mapping with blood flow assessment in the skin thickness. The diagnosis of patients is made basing on complaints, anamnesis, objective data and the results of clinical examinations, Pull-test (tension test), hair pulling test, trichogram, dermatoscopy, laboratory tests, histological and high-frequency ultrasound examinations of the scalp.*

*In individuals with alopecia, a violation of the scalp echo image in the area of hair growth disorder was characteristic: the differentiation of echo-layers was lost and the echogenicity of the layers of the dermis and hypodermis changed, a decrease in vascular signals was determined. Using the method of high-frequency ultrasound scalp examination, along with standard methods, enables to obtain additional diagnostic information about the state of anatomical healthy skin structure and in case of impaired hair growth on the head. At this, the data obtained allow us to assert that high-frequency scalp ultrasound, unlike trichoscopy, due to the possibility of assessing echogenicity, clarity of differentiating echo-layers of the dermis and hypodermis and hair follicles, qualitative indicators of vascular signals, can be recommended for use in the algorithm of skin examination in various forms of alopecia.*

#### References

1. *Klinicheskie rekomendatsii «Gnezdnyaya alopetsiya»* [Clinical recommendations "Alopecia areata"]. Moscow, Russian Society of Dermovenerologists and Cosmetologists, 2016. Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/615/615258d9f33e185fa49b7e12fd3e2ecc.docx>.
2. Klimenkova V.N., Levonchuk E.A., Bich T.A. et al. *Rubtsovye alopetsii. Nekotorye vo-prosy differentsial'noi diagnostiki* [Cicatricial Alopecia. Some Issues of Differential Diagnosis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2021, vol. 20, no. 3, pp. 102–114. DOI: 10.17116/klinderma202120031102.
3. Banka N., Mubki T., Bunagan M. et al. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol.*, 2014, vol. 53(11), pp. 1324–1330. DOI: 10.1111/ijd.12479.
4. Brănișteanu D., Voicu C., Brănișteanu D. Alopecia – a challenge for dermatologists. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2014, vol. 118(1), pp. 11–18.
5. Bewley A., Figueras-Nart I., Zhang J. et al. Patient-Reported Burden of Severe Alopecia Areata: First Results from the Multinational Alopecia Areata Unmet Need Survey. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2024, vol. 17(10), pp. 751–776.
6. Del Rei M., Pirmez R., Sodr e C., Tosti A. Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *Journely Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, vol. 30 (1), pp. 151–153. DOI: 10.1111/jdv.12642.
7. Eginli A., Bagayoko C., McMichael A. A Case of Frontal Fibrosing Alopecia in a Patient with Primary Biliary Cirrhosis and Polymyalgia Rheumatica. *Skin Appendage Disord.*, 2016, vol. 2(1-2), pp. 79–82. DOI: 10.1159/000447493.
8. Gatselis N., Zachou K., Koukoulis G., Dalekos G. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21(1), pp. 60–83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
9. Ito T., Kamei K., Yuasa A., Matsumoto F. et al. Health-related quality of life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons. *J Dermatol.*, 2022, vol. 49(6), pp. 584–593. DOI: 10.1111/1346-8138.16364.
10. Kaya İslamođlu Z., Uysal E. A preliminary study on ultrasound techniques applied to cicatricial alopecia. *Skin Res. Technol.*, 2019, vol. 25(6), pp. 810–814. DOI: 10.1111/srt.12725.
11. Kinoshita-Ise M., Ohyama M., Ramjist J. et al. Ultra high-frequency ultrasound with seventy-MHz transducer in hair disorders: Development of a novel noninvasive diagnostic methodology. *J Dermatol. Sci.*, 2021, vol. 102(3), pp. 167–176. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.008.
12. Lee H., Gwillim E., Patel K. et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2020, vol. 82(3), pp. 675–682. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.032.
13. Lin J., Saknite, I., Valdebran M., Balu M. et al. Feature characterization of scarring and non-scarring types of alopecia by multiphoton microscopy. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2019, vol. 51(1), pp. 95–103. DOI: 10.1002/lsm.23017.
14. Lintzeri D., Constantinou A., Hillmann K. et al. Alopecia areata – Current understanding and management. *J Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2022, vol. 20(1), pp. 59–90. DOI: 10.1111/ddg.14689.
15. Lorizzo M., Tosti A. Treatments options for alopecia. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2015, vol. 16(15), pp. 2343–2354. DOI: 10.1517/14656566.2015.1084501.
16. Malhotra K., Madke B. An Updated Review on Current Treatment of Alopecia Areata and Newer Therapeutic Options. *Int. J. Trichology.*, 2023, vol. 15(1), pp. 3–12. DOI: 10.4103/ijt.ijt\_28\_21.
17. Marwah M., Nadkarni N., Patil S. 'Ho-ver'ing Over Alopecia Areata: Histopathological Study of 50 Cases. *Int. J. Trichology.*, 2014, vol. 6(1), pp. 13–18. DOI: 10.4103/0974-7753.136749.
18. Mikiel D., Polańska A., Żaba R., Adamski Z. et al. Usefulness of high-frequency ultrasonography in the assessment of alopecia areata – comparison of ultrasound images with trichoscopic images. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2022, vol. 39(1), pp. 132–140. DOI: 10.5114/ada.2020.102641.
19. Paun M., Tiplica G. Non-Invasive Techniques for Evaluating Alopecia Areata. *Maedica (Bucur)*, 2023, vol. 18(2), pp. 333–341. DOI: 10.26574/maedica.2023.18.2.333.

20. Phillips T., Slomiany W., Allison R. Hair Loss: Common Causes and Treatment. *Am Fam. Physician.*, 2017, vol. 96(6), pp. 371–378. PMID: 28925637.
21. Rallan D., Harland C. Ultrasound in dermatology—basic principles and applications. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003, vol. 28(6), pp. 632–638. DOI:10.1046/j.1365-2230.2003.01405.x.
22. Ring J. Progress in Dermatology and Venereology in 2023 as reflected in the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2024, vol. 38(1), pp. 9–12. DOI: 10.1111/jdv.19626.
23. Rossana I., Saverio Vitali, Giacomo A. et al. Ultra-High Frequency Ultrasound, A Promising Diagnostic Technique: Review of the Literature and Single-Center Experience. *Can Assoc Radiol J.*, 2021, vol. 72(3), pp. 418–431. DOI: 10.1177/0846537120940684.
24. Rudnicka L., Arenbergerova M., Grimalt R. et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2024, vol. 38(4), pp. 687–694. DOI: 10.1111/jdv.19768.
25. Rudnicka L., Trzeciak M., Alpsy E. et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med. (Lausanne).*, 2024, vol. 11, pp. 1–12. DOI: 10.3389/fmed.2024.1353354.
26. Stefanato C. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*, 2010, vol. 56(1), pp. 24–38. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x.
27. Schneider S., Kohli I., Hamzavi I. et al. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: applications and limitations. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2019, vol. 80(4), pp. 1121–1131. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.043.
28. Szymańska E., Maj M., Majsterek M. et al. Zastosowanie ultrasonografii wysokiej częstotliwości w diagnostyce dermatologicznej – obraz ultrasonograficzny wybranych zmian skórnych. *Pol. Merkur Lekarski*, 2011, vol. 31(181), pp. 37–40.
29. Wortsman X., Alfageme F., Roustan G et al. Guidelines for performing dermatologic ultrasound examinations by the dermus group. *J Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35(3), pp. 577–580. DOI: 10.7863/ultra.15.06046.
30. Wortsman X., Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2010, vol. 62(2), pp. 247–256. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.06.016.
31. Wortsman X., Wortsman J., Matsuoka L. et al. Sonography in pathologies of scalp and hair. *Br J Radiol.*, 2012, vol. 85(1013), pp. 647–655. DOI: 10.1259/bjrl/22636640.

---

**VALENTINA N. DIOMIDOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**MARIA A. VLASOVA** – Cosmetologist, MedEstet LLC, Russia, Nizhnevartovsk (vlasova.masha23@gmail.com).

**NATALIA P. SKURATOVA** – Post-Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Dermatovenereologist, Cosmetologist, Meditrina LLC, Russia, Cheboksary (skuratova.nataliya@yandex.ru).

**NADEZHDA V. ZHURAVLEVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University; Rheumatologist, Central City Hospital, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

---

**Формат цитирования:** Диагностическая значимость высокочастотного ультразвукового метода исследования кожи при алопеции (с разбором клинических случаев) [Электронный ресурс] / В.Н. Диомидова, М.А. Власова, Н.П. Скуратова, Н.В. Журавлева // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 59–70. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-59-70.

О.А. ЕФИМОВА, В.Н. ДИОМИДОВА, Н.В. ЖУРАВЛЕВА,  
С.А. ОРЛОВА, Е.А. ГУРЬЯНОВА, Н.С. ПУШКИНА

## ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК: СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ, ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ (клинический случай)

**Ключевые слова:** желудок, перстневидноклеточный рак, гистоморфологическое исследование, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, оперативное лечение.

*Перстневидноклеточная карцинома желудка имеет худший прогноз и более низкую химиочувствительность, чем другие формы рака желудка. Характерным для этой опухоли желудка является низкая выявляемость опухоли на ранней стадии и выраженная инвазивность с быстрым прогрессированием опухолевого процесса.*

*В статье представлен клинический случай поздней диагностики перстневидноклеточного рака желудка у пациента 59 лет. Пациенту были проведены исследования согласно Национальным клиническим рекомендациям по раку желудка.*

*Комплексное использование различных методов исследования желудка в диагностике запущенного клинического случая перстневидноклеточного рака желудка показало преимущественную информативность методов лучевой диагностики в отличие от эзофагогастродуоденоскопии. При этом результаты ультразвукового и компьютерно-томографического исследований желудка были сопоставимы и полностью подтвердились результатами хирургического вмешательства. Данными гистоморфологического исследования верифицирован перстневидноклеточный рак желудка.*

**Введение.** Рак желудка (РЖ) является причиной 9% смертей от рака во всем мире. Ежегодно диагностируется более 950 000 новых случаев, и около 90% из них находятся на поздней стадии, требующей использования химиотерапии при лечении [1].

Распространенность РЖ варьируется в разных регионах мира и в различных этнических группах. К сожалению, у большинства пациентов диагностируется поздняя стадия РЖ, а исходы по-прежнему остаются неудовлетворительными, несмотря на новые диагностические и терапевтические стратегии. Нужно отметить, что терапевтические достижения при РЖ не столь обнадеживающие по сравнению с другими злокачественными новообразованиями (ЗНО) [20].

Рак считается ведущей причиной смертности и важным препятствием на пути увеличения продолжительности жизни в каждой стране мира. РЖ занимает 5-е место в мире по частоте диагностирования, 3-е место по уровню смертности [4, 25].

В целом, заболеваемость РЖ снизилась во всем мире, но заболеваемость перстневидноклеточным РЖ (SRCC) растет [16].

### Описание клинического случая

Пациент, 59 лет, обратился на прием к участковому врачу терапевту с жалобами на снижение аппетита, тошноту, появление тяжести в эпигастральной области и рвоту съеденной пищей после еды, общую слабость, снижение массы тела на 5 кг в течение года. Ухудшение в течение года.

Наследственность не отягощена.

Перенесенные заболевания: хронический гастрит, простудные заболевания. Обострения хронического гастрита наступали после нарушения в диете, ситуационно

принимал омепразол, внутрь, с хорошим эффектом. За медицинской помощью не обращался. Работает строителем вахтовым методом, режим питания не соблюдал, курит с 15 лет, по 1 пачке в день. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) ранее не проводилась.

При осмотре общее состояние пациента удовлетворительное. Видимые слизистые бледноватые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Индекс массы тела 22,1 кг/м<sup>2</sup>, гемодинамика стабильная. Выставлен диагноз – хронический гастрит, обострение.

*Результаты анализов:* гемоглобин (Hb) 119 г/л, С-реактивный белок (СРБ) 72,06 мг/л; другие показатели – в пределах референсных значений.

*ЭГДС:* в теле желудка по задней стенке определяется изъязвление слизистой до 1,5 см без четких границ на фоне утолщения слизистой (взята биопсия), в антральном отделе по большой кривизне на всем протяжении слизистая бугристая «шишковидная», неровная и плотная (биопсия), привратник округлой формы, луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, постбульбарные отделы без особенностей. Заключение: не исключается новообразование желудка с изъязвлением.

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) желудка (рис. 1, а–б):* натощак выявлен синдром поражения полого органа. При заполнении полости желудка водой расправимость стенок сохранена в проксимальных отделах тела желудка. Начиная с абдоминального отдела пищевода и с переходом на субкардиальный и кардиальный отделы, с преимущественной локализацией большей части в антральном отделе желудка, визуализируется эндофитная опухоль. Определяется циркулярное поражение опухолью всех стенок желудка с утолщением от 6 мм (в кардиальном отделе) до 15 мм (передней стенки антрального отдела), до 21 мм (задней стенки антрального отдела желудка). Просвет желудка в антральном отделе сужен до 1 см из-за опухоли. Дифференцировка эхослоев желудочной стенки нарушена во всех отделах. На поверхности слизистой определяются группы эрозий и язвopodobные деструкции слизистой. Перистальтика в пораженном отделе желудка резко снижена, сохранена лишь в проксимальном отделе, выражена ригидность стенки в нижней трети тела и антральном отделе. Первичная эвакуация жидкости замедлена, определяется выраженный дуодено-гастральный рефлюкс, при акте дыхания не определяется подвижность желудочной стенки относительно поджелудочной железы (не исключаются признаки врастания желудочной стенки в поджелудочную железу).

Заключение УЗИ желудка: ультразвуковые признаки подслизистого диффузного инфильтративного поражения желудка с преимущественной локализацией инфильтрата в антральном отделе, с прорастанием всех слоев стенок желудка, с участками язвopodobной деструкции слизистой, с резким сужением просвета желудка в антральном отделе, с переходом на абдоминальный отдел пищевода.

Для верификации диагноза и обсуждения лечебной тактики пациент направлен в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии.

Для определения распространенности опухолевого процесса и планирования лечения пациенту проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной полости с внутривенным введением контраста. Заключение КТ органов грудной полости: патологии не выявлено.

КТ органов брюшной полости (толщина срезов 2,0 мм, с внутривенным введением контрастного препарата): обнаружено циркулярное утолщение стенок желудка до 20 мм с размытым наружным контуром на протяженности до 160 мм, с преимущественным поражением тела, антрального и пилорического отделов желудка. Увеличены парагастральные лимфоузлы. Заключение КТ органов брюшной полости – признаки РЖ (Т3N1).





а



б

Рис. 1. УЗИ желудка (Аппарат RESONA 7) при использовании:  
а – линейного датчика (7,5 МГц); б – конвексного датчика (3,5 МГц).  
Синдром поражения полого органа – циркулярное неравномерное утолщение  
желудочной стенки с диффузным нарушением дифференцировки экослоев

Результаты гистоморфологического исследования: перстневидноклеточный РЖ.

Проведен онкологический консилиум. Выставлен клинический диагноз: субтотальный РЖ Т3N1M0 ст. III Кл. гр. 2. Индекс Карновского у пациента 80%, по шкале ECOG – 1. Было принято решение о госпитализации больного в хирургическое отделение для проведения диагностической лапароскопии с последующим обсуждением объема оперативного лечения.

Проведена диагностическая лапаротомия с последующим оперативным лечением.

*Протокол операции.* При ревизии брюшной полости выявлено субтотальное циркулярное поражение желудка бугристой язвенно-инфильтративной опухолью размерами до 9 см в диаметре, которая «проросла» во все слои стенки желудка. Признаков метастатического поражения печени и забрюшинных лимфатических узлов не обнаружено. Регионарные лимфатические узлы увеличенные и плотные. Выполнена расширенная гастрэктомия с формированием впередиободочного пищевода-кишечного анастомоза по М.И. Давыдову с брауновским соустьем. Лимфодиссекция D2.

Осложнений в ходе оперативного вмешательства не было, кровопотеря во время операции составила 100 мл. Операционный материал взят для проведения морфологического исследования. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Заключительный клинический диагноз: поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций. Субтотальный РЖ сТ3N3aM0 ст. III В Кл. гр. 2 (ICD-O: 8490/3 Перстневидноклеточный рак). Опухолевый рост в краях резекции.

Осложнение: субкомпенсированный стеноз.

Пациент в последующем был выписан из онкологического стационара в удовлетворительном состоянии. Рекомендована явка в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии на междисциплинарный консилиум с целью решения тактики противоопухолевого лечения.

**Обсуждение.** РЖ остается серьезной проблемой здравоохранения. Характерной клинической особенностью заболевания является постепенное появление симптомов, что приводит к задержке постановки диагноза и, следовательно, к ухудшению прогноза. Стадия РЖ на момент постановки диагноза является важным прогностическим показателем исходов для пациентов, а выявление РЖ на поздних стадиях связано с увеличением летальности.

SRCC – это форма аденокарциномы (АС), гистологический диагноз которой основан на микроскопических характеристиках, определенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [1, 7]. Преобладающим компонентом SRCC являются злокачественные клетки, содержащие внутрицитоплазматический муцин, который занимает более 50% опухолевых клеток [16]. SRCC – это высокозлокачественная опухоль, характеризуется низкой выявляемостью на ранней стадии, выраженной инвазивностью, быстрым прогрессированием, высокой степенью злокачественности и, как правило, плохим прогнозом. Наиболее распространенным местом метастазирования являются органы брюшной полости, особенно печень, в то время как кожные метастазы встречаются редко. SRCC желудка встречается преимущественно у молодых женщин. Прогностические особенности SRCC значительно коррелируют со стадией опухоли. Если при стадии T1N0M0 прогноз для пациентов с SRCC не отличается от прогнозов для пациентов с другими видами РЖ, то при других стадиях он уже становится заметно хуже [24]. Признаки и симптомы SRCC могут проявляться болью в животе, усталостью и необъяснимой потерей веса, анорексией, ранним чувством сытости, диспепсией, рвотой [18]. Из текущих исследований по SRCC известно, что на выживаемость пациентов с SRCC могут влиять различные прогностические факторы: возраст, размер опухоли, стадия опухоли, лучевая терапия, химиотерапия и своевременность хирургической резекции [11, 27].

Распространение опухоли при SRCC в основном происходит в глубокие слои желудка, поэтому ЭГДС с поверхностной биопсией не всегда помогает при постановке диагноза. ЭГДС должна выполняться с глубокой биопсией под контролем эндоскопического УЗИ. При SRCC поражаются антральный отдел и тело желудка [10]. КТ может дать дополнительную информацию по выявлению областей желудка с повышенной толщиной стенки [8].

К сожалению, большинство случаев РЖ диагностируется на поздних стадиях. Обследование при подозрении на РЖ, согласно Национальным клиническим рекомендациям, включает проведение таких лабораторных исследований, как общеклинические анализы и исследование метаболического профиля. ЭГДС выявляет локализацию опухоли и верифицирует гистопатологический

диагноз [2, 9]. УЗИ желудка позволяет оценить глубину опухоли, что особенно важно в случаях эндофитного роста опухоли. При выполнении УЗИ лимфатических узлов определяют их возможное поражение. КТ грудной клетки, брюшной полости с внутривенным введением контраста назначается для выявления отдаленных метастазов и лимфаденопатии. Позитронно-эмиссионная томография является дополнительным методом визуализации, который может использоваться при постановке диагноза [9].

Для обсуждения вопросов предоперационной подготовки, хирургического лечения, рассмотрения схем назначения неоадьювантной химиотерапии или лучевой терапии, согласно Национальным клиническим рекомендациям по лечению и диагностике РЖ, проводится онкологический консилиум.

Для оптимизации лечения необходима тщательная оценка сопутствующих заболеваний пациента, включая оценку работоспособности пациента и его способности перенести операцию. Поскольку адьювантная химиотерапия не влияет на выживаемость при SRCC, то хирургическое вмешательство является наиболее эффективным методом лечения [5, 26].

Решающее значение в лечении имеет устранение любых модифицируемых факторов риска до хирургического вмешательства [24]. Например, было доказано, что предоперационный отказ от курения улучшает результаты после резекции желудка по поводу злокачественной опухоли [14, 26].

Первоначально необходима диагностическая лапароскопия, чтобы исключить метастатическое поражение печени или брюшины. Если не будет обнаружено признаков метастазирования, то может быть выполнена резекция желудка. Хирургические подходы для тотальной резекции желудка обычно включают верхний срединный или левый торакоабдоминальный разрез, в зависимости от локализации и распространенности опухоли. Объем лимфаденэктомии при РЖ обычно определяется после диссекции узла D2, которая считается золотым стандартом [18, 19].

Оперативное лечение – важная процедура в лечении РЖ. Резекция желудка при ЗНО, независимо от того, выполняется ли она с помощью традиционной открытой хирургии или минимально инвазивных методов, остается краеугольным камнем в лечении РЖ.

Резекция желудка при SRCC направлена на полное удаление опухоли и связанных с ней лимфатических узлов, что улучшает результаты выживания. Кроме того, она имеет решающее значение для облегчения клинических симптомов, тем самым улучшая качество жизни пациента. Необходимы тщательный отбор пациентов и междисциплинарное сотрудничество для оптимизации клинических результатов резекции желудка при лечении РЖ. Проведенные исследования показали, что SRCC имеет низкую чувствительность к химиотерапии [14, 15, 21].

Риск рецидива SRCC остается высоким у большинства пациентов, перенесших резекцию. Попытки снизить этот риск и продлить выживаемость привели к многочисленным испытаниям адьювантной химиотерапии. Результаты периоперационной химиотерапии противоречивы. В публикациях имеется разная информация о ретроспективном анализе, где сравнивались результаты лечения пациентов с периоперационной химиотерапией и без нее [2, 13, 20].

У пациентов, получавших периоперационную химиотерапию, течение РЖ было более агрессивным, чем у пациентов, которые не получали периоперационного лечения [6]. И наоборот, другое крупное ретроспективное исследование

в периоперационных условиях показало, что SRCC имеет более низкую лечебную эффективность на неоадьювантную химиотерапию (в основном 5-фторурацил + цисплатин), но при этом клинический ответ достоверно коррелировал с лучшим исходом [22].

Опубликованное межгрупповое исследование продемонстрировало убедительные доказательства улучшения выживаемости пациентов, получавших послеоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ). Назначение ХЛТ считается стандартом при лечении больших РЖ, перенесших резекцию желудка, которую назначают на 29-й день операции [17, 19, 23].

В представленном практическом случае клинический диагноз SRCC выставлен пациенту на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных, результатов биопсии (патогистологическое исследование желудка – перстневидноклеточный рак), однако диагноз установлен на поздней стадии (ст. III B), что ухудшает его прогноз.

На момент первичного обращения у больного уже были неспецифические симптомы заболевания в виде явлений диспепсии, общей слабости, рвоты. Снижение массы тела – один из наиболее тревожных клинических признаков.

Необходимо отметить, что результаты КТ органов брюшной полости с контрастированием полностью соответствуют описанию УЗИ желудка, что указывает на значимость выполнения УЗИ желудка на этапе первичной постановки диагноза на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Повышение СРБ и снижение Нв бывают при многих ЗНО, что обусловлено прогрессированием заболеваний. Хотя сывороточный СРБ не является специфическим биомаркером РЖ, он может быть потенциальным прогностическим биомаркером [3, 4, 12].

По данным литературы, SRCC желудка считается менее чувствительным к химиотерапии [3, 19]. Основой лечения пациента с перстневидноклеточным РЖ в данном клиническом случае явилось оперативное лечение с последующим назначением химиотерапии.

**Выводы.** Комплексное использование различных методов исследования желудка в диагностике запущенного клинического случая перстневидноклеточного РЖ показало преимущественную информативность методов лучевой диагностики, чем эзофагогастродуоденоскопии. При этом результаты УЗИ и КТ желудка были сопоставимы и полностью подтвердились результатами хирургического вмешательства. Данными гистоморфологического исследования верифицирован перстневидноклеточный РЖ. Предоперационная диагностическая информация позволила определить тактику и объем хирургического вмешательства, что способствовало успеху лечения пациента.

#### Литература

1. Клинические рекомендации «Рак желудка» / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» и Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». М., 2020. 95 с.
2. Al-Batran S.-E, Hoffheinz R., Scmalenberg H., Strunberg D. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion – A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, vol. 38(15), p. 4501. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15.
3. Chang C., Sun C., Pai H. et al. Preoperative serum C-reactive protein and gastric cancer; clinical-pathological correlation and prognostic significance. *Chang Gung Med J.*, 2010, vol. 33(3), pp. 301–312. PMID: 20584508.
4. Chung K., Muthutantri A., Goldsmith G. et al. Symptom impact and health-related quality of life (HRQoL) assessment by cancer stage: a narrative literature review. *BMC Cancer*, 2024, vol. 24(1), p. 884. DOI: 10.1186/s12885-024-12612-z.

5. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, vol. 7(2), pp. 211–217. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
6. Cunningham D., Stenning S., Smyth E. et al. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*, 2017, vol. 18(3), pp. 357–370. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.
7. Drubay V., Nuytens F., Renaud F. et al. Poorly cohesive cells gastric carcinoma including signet-ring cell cancer: Updated review of definition, classification and therapeutic management. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, vol. 14(8), pp. 1406–1428. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i8.1406.
8. Franko J., Le V., Tee M. et al. Signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract: National trends on treatment effects and prognostic outcomes. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, vol. 29. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100475.
9. Gholami S., Cassidy M., Strong V. Minimally Invasive Surgical Approaches to Gastric Resection. *Surg Clin North Am*, 2017, vol. 97(2), pp. 249–264. DOI: 10.1016/j.suc.2016.11.003.
10. Guan W., He Y., Xu R. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*, 2023, vol. 16(1), p. 57. DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3.
11. Heger U., Blank S., Wiecha C. et al. Is preoperative chemot. herapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Annals of Surgical Oncology*, 2014, vol. 21(5), pp. 1739–1748. DOI: 10.1245/s10434-013-3462-z.
12. Krieg S., Loosen S., Krieg A., Luedde T. et al. Association between iron deficiency anemia and subsequent stomach and colorectal cancer diagnosis in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2024, vol. 150(2), p. 53. DOI: 10.1007/s00432-023-05534-z.
13. Machlowska J., Puculek M., Sitarz M. et al. State of the art for gastric signet ring cell carcinoma: from classification, prognosis, and genomic characteristics to specified treatments. *Cancer Manag Res*, 2019, vol. 11, pp. 2151–2161. DOI: 10.2147/CMAR.S188622.
14. Majeed W., Iftikhar A., Khaliq T. et al. Gastric Carcinoma: Recent Trends in Diagnostic Biomarkers and Molecular Targeted Therapies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, vol. 17(7), pp. 3053–3060. PMID: 27509928.
15. Martin A., Das D., Turrentine F., Bauer T. et al. Morbidity and Mortality After Gastrectomy: Identification of Modifiable Risk Factors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2016, vol. 20(9), pp. 1554–1564. DOI: 10.1007/s11605-016-3195-y.
16. Ohyama H., Yoshimura D., Hirotsu Y. et al. Rapidly declining trend of signet ring cell cancer of the stomach may parallel the infection rate of Helicobacter pylori. *BMC Gastroenterol*, 2019, vol. 19(1), p. 178. DOI: 10.1186/s12876-019-1094-x.
17. Patel R., Baer J., Texeira J. et al. Internal hernia complications of gastric bypass surgery in the acute setting: spectrum of imaging findings. *Emergency Radiology*, 2009, vol. 16(4), pp. 283–289. DOI: 10.1007/s10140-008-0781-7.
18. Pernot S., Voron T., Perkins G. et al. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*, 2015, vol. 21(40), pp. 11428–11438. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11428.
19. Smyth E., Nilsson M., Grabsch H. et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, vol. 396(13), pp. 635–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
20. Su P., Jiang L., Zhang Y. et al. Perioperative chemotherapy versus adjuvant chemotherapy treatment for resectable locally advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *Eur J Med Res*, 2023, vol. 28(1), p. 409. DOI: 10.1186/s40001-023-01400-3.
21. Tabouret T., Dhooge M., Rouquette A. et al. Adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes: une entité à part Gastric signet ring cell adenocarcinoma: A distinct entity. *Presse Med*, 2014, vol. 43(4), pp. 353–357. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.07.024.
22. Wagner A., Grabsch H., Mauer M. et al. EORTC-1203-GITCG – the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer*, 2019, vol. 19(1), p. 494. DOI: 10.1186/s12885-019-5675-4.
23. Waldum H., Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci.*, 2018, vol. 19(12), p. 4109. DOI: 10.3390/ijms19124109.
24. Xu Z., Jin Y., Fang X. Advances in the research of gastric signet ring cell carcinoma. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2018 vol. 21(10), pp. 1196–1200. PMID: 30370520.
25. Yang W., Zhao H., Yu Y. et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2023, vol. 29(16), pp. 2452–2468. DOI: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
26. Zhai Y., Zheng Z., Deng W. et al. Interval time between neoadjuvant chemotherapy and surgery in advanced gastric cancer doesn't affect outcome: A meta analysis. *Front Surg.*, 2023, vol. 9. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1047456.



27. Zhang C., Liu R., Zhang W., Chen X. et al. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.*, 2021, vol. 11. DOI: 10.3389/fonc.2021.618477.

**ЕФИМОВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА** – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

**ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет; врач-ревматолог, Центральная городская больница, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

**ОРЛОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА** – заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия Чебоксары (lana.orlova\_84@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4618-5832>).

**ГУРЬЯНОВА ЕВГЕНИЯ АРКАДЬЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, ректор, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

**ПУШКИНА НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА** – ординатор, медицинский факультет, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (985natalia8845@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6517-4259>).

Oksana A. EFIMOVA, Valentina N. DIOMIDOVA, Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Svetlana A. ORLOVA, Evgeniya A. GURYANOVA, Natalia S. PUSHKINA

### COLLOID CANCER: COMPLEXITY OF DIAGNOSIS, PROBLEMS AND SOLUTIONS (a clinical case)

**Key words:** stomach, colloid cancer, histomorphological examination, ultrasound examination, computed tomography, surgical treatment.

*Colloid cancer of the stomach has a worse prognosis and lower chemo-sensitivity than other forms of stomach cancer. Characteristic of this stomach tumor is low detectability of the tumor at an early stage and pronounced invasiveness with rapid progression of the tumor process. The article presents a clinical case of late diagnosis of colloid stomach cancer in a 59-year-old patient. The patient was examined according to the National Clinical Guidelines for Gastric Cancer. A complex use of various methods for gastric examination in the diagnosis of an advanced clinical case of colloid cancer of the stomach showed the predominant informative value of radiation diagnostic methods in contrast to esophagogastroduodenoscopy. At this, the results of ultrasound and computed tomography examinations of the stomach were comparable and fully confirmed by the results of surgical intervention. Histomorphological examination data verified colloid cancer of the stomach.*

#### References

1. *Klinicheskie rekomendatsii "Rak zheludka"* [Clinical Guidelines "Stomach Cancer"]. All-Russian National Union "Association of Oncology of Russia" and All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", Moscow, 2020, 95 p.
2. Al-Batran S.-E., Hofheinz R., Scmalenberg H., Strunberg D. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion – A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, vol. 38(15), p. 4501. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15.
3. Chang C., Sun C., Pai H. et al. Preoperative serum C-reactive protein and gastric cancer; clinical-pathological correlation and prognostic significance. *Chang Gung Med J.*, 2010, vol. 33(3), pp. 301–312. PMID: 20584508.

4. Chung K., Muthantri A., Goldsmith G. et al. Symptom impact and health-related quality of life (HRQoL) assessment by cancer stage: a narrative literature review. *BMC Cancer*, 2024, vol. 24(1), p. 884. DOI: 10.1186/s12885-024-12612-z.
5. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, vol. 7(2), pp. 211–217. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
6. Cunningham D., Stenning S., Smyth E. et al. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*, 2017, vol. 18(3), pp. 357–370. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.
7. Drubay V., Nuytens F., Renaud F. et al. Poorly cohesive cells gastric carcinoma including signet-ring cell cancer: Updated review of definition, classification and therapeutic management. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, vol. 14(8), pp. 1406–1428. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i8.1406.
8. Franko J., Le V., Tee M. et al. Signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract: National trends on treatment effects and prognostic outcomes. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, vol. 29. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100475.
9. Gholami S., Cassidy M., Strong V. Minimally Invasive Surgical Approaches to Gastric Resection. *Surg Clin North Am*, 2017, vol. 97(2), pp. 249–264. DOI: 10.1016/j.suc.2016.11.003.
10. Guan W., He Y., Xu R. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*, 2023, vol. 16(1), p. 57. DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3.
11. Heger U., Blank S., Wiecha C. et al. Is pre-operative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Annals of Surgical Oncology*, 2014, vol. 21(5), pp. 1739–1748. DOI: 10.1245/s10434-013-3462-z.
12. Krieg S., Loosen S., Krieg A., Luedde T. et al. Association between iron deficiency anemia and subsequent stomach and colorectal cancer diagnosis in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2024, vol. 150(2), p. 53. DOI: 10.1007/s00432-023-05534-z.
13. Machlowska J., Puculek M., Sitarz M. et al. State of the art for gastric signet ring cell carcinoma: from classification, prognosis, and genomic characteristics to specified treatments. *Cancer Manag Res*, 2019, vol. 11, pp. 2151–2161. DOI: 10.2147/CMAR.S188622.
14. Majeed W., Iftikhar A., Khaliq T. et al. Gastric Carcinoma: Recent Trends in Diagnostic Biomarkers and Molecular Targeted Therapies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, vol. 17(7), pp. 3053–3060. PMID: 27509928.
15. Martin A., Das D., Turrentine F., Bauer T. et al. Morbidity and Mortality After Gastrectomy: Identification of Modifiable Risk Factors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2016, vol. 20(9), pp. 1554–1564. DOI: 10.1007/s11605-016-3195-y.
16. Ohyama H., Yoshimura D., Hirotsu Y. et al. Rapidly declining trend of signet ring cell cancer of the stomach may parallel the infection rate of *Helicobacter pylori*. *BMC Gastroenterol*, 2019, vol. 19(1), p. 178. DOI: 10.1186/s12876-019-1094-x.
17. Patel R., Baer J., Texeira J. et al. Internal hernia complications of gastric bypass surgery in the acute setting: spectrum of imaging findings. *Emergency Radiology*, 2009, vol. 16(4), pp. 283–289. DOI: 10.1007/s10140-008-0781-7.
18. Pernot S., Voron T., Perkins G. et al. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*, 2015, vol. 21(40), pp. 11428–11438. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11428.
19. Smyth E., Nilsson M., Grabsch H. et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, vol. 396(13), pp. 635–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
20. Su P., Jiang L., Zhang Y. et al. Perioperative chemotherapy versus adjuvant chemotherapy treatment for resectable locally advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *Eur J Med Res*, 2023, vol. 28(1), p. 409. DOI: 10.1186/s40001-023-01400-3.
21. Tabouret T., Dhooge M., Rouquette A. et al. Adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes: une entité à part Gastric signet ring cell adenocarcinoma: A distinct entity. *Presse Med*, 2014, vol. 43(4), pp. 353–357. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.07.024.
22. Wagner A., Grabsch H., Mauer M. et al. EORTC-1203-GITCG – the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer*, 2019, vol. 19(1), p. 494. DOI: 10.1186/s12885-019-5675-4.
23. Waldum H., Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci.*, 2018, vol. 19(12), p. 4109. DOI: 10.3390/ijms19124109.
24. Xu Z., Jin Y., Fang X. Advances in the research of gastric signet ring cell carcinoma. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2018 vol. 21(10), pp. 1196–1200. PMID: 30370520.

25. Yang W., Zhao H., Yu Y. et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2023, vol. 29(16), pp. 2452–2468. DOI: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
26. Zhai Y., Zheng Z., Deng W. et al. Interval time between neoadjuvant chemotherapy and surgery in advanced gastric cancer doesn't affect outcome: A meta analysis. *Front Surg.*, 2023, vol. 9. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1047456.
27. Zhang C., Liu R., Zhang W., Chen X. et al. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.*, 2021, vol. 11. DOI: 10.3389/fonc.2021.618477.

---

**OKSANA A. EFIMOVA** – Radiologist, Republican Oncology Dispensary; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

**VALENTINA N. DIOMIDOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**NADEZHDA V. ZHURAVLEVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University; Rheumatologist, Central City Hospital, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

**SVETLANA A. ORLOVA** – Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Cheboksary (lana.orlova\_84@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4618-5832>).

**EVGENIYA A. GURYANOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

**NATALIA S. PUSHKINA** – Resident, Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (985natalia8845@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6517-4259>).

---

**Формат цитирования:** Перстневидноклеточный рак: сложность диагностики, проблемы и решения (клинический случай) [Электронный ресурс] / О.А. Ефимова, В.Н. Диомидова, Н.В. Журавлева и др. // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 71–80. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-71-80.

Л.А. ТИМОФЕЕВА, А.Г. СУГУТСКИЙ, Т.Н. АЛЕШИНА

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА  
(клинический случай)**

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, мультипараметрическое ультразвуковое исследование, эластография сдвиговой волной, мультиспиральная компьютерная томография.

Гепатоцеллюлярный рак является частой причиной смертности от рака во всем мире. Раннее выявление рака печени может значительно улучшить прогноз заболевания и выживаемость пациентов. Для диагностики гепатоцеллюлярного рака применяются все методы лучевой диагностики, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения. На сегодняшний день методом выбора в дифференциальной диагностике патологии печени является мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением новых диагностических методик, к которым относится эластография сдвиговой волной.

В данной статье продемонстрированы возможности мультипараметрического ультразвукового исследования с применением эластографии сдвиговой волной в ранней дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака у пациента среднего возраста без привычного фонового изменения паренхимы печени.

**Введение.** Гепатоцеллюлярный рак является частой причиной смертности от рака во всем мире и занимает пятое место среди всех злокачественных новообразований [2, 12, 17]. Опухоль характеризуется быстрым локальным и отдаленным распространением, что приводит к плохому прогнозу заболевания. Средний срок выживаемости больных с гепатоцеллюлярным раком составляет 6 месяцев с момента установления диагноза [7, 15].

Раннее выявление рака печени может значительно улучшить прогноз заболевания и выживаемости пациентов.

Для выявления патологий печени используются различные лучевые методы. На первичном этапе применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Для определения стадии онкологического процесса используется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Морфологические и структурные изменения гепатобилиарной системы выявляются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), диффузные изменения паренхимы печени – с помощью радионуклидного исследования (РНД) [3, 4, 11]. Для определения показателей эластичности и жесткости тканей органа применяют ультразвуковую эластографию [3, 5, 6]. Каждый из перечисленных методов имеет свои возможности и ограничения. Поэтому использование только одного из этих методов бывает недостаточно для дифференциации патологии печени. В связи с этим не теряет своей актуальности проблема поиска новых эффективных диагностических методик.

В настоящее время начинает широко использоваться мультипараметрическое УЗИ, которое позволяет проводить одновременную оценку сразу нескольких параметров ткани печени, что способствует сокращению времени установления диагноза [1, 8].

В данной статье продемонстрированы возможности мультипараметрического УЗИ с применением новых диагностических методик, к которым относится эластография сдвиговой волной (ЭСВ), в ранней дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака.

### Описание клинического случая

Больной М., 42 года. Считает себя больным с апреля 2021 г. При обращении к врачу-терапевту высказывал жалобы на боли в правом подреберье и дискомфорт в эпигастральной области.

У пациента отсутствовал семейный анамнез онкологических заболеваний. Со слов пациента, вирусными гепатитами В и С не болел, алкоголь употреблял в малых объемах и редко.

Было проведено УЗИ органов брюшной полости в В-режиме и режиме ЦДК. Заключение: очаговые образования обеих долей печени.

Для дальнейшего обследования врач-терапевт направил пациента в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии.

В диагностическом отделении пациенту было проведено повторное мультипараметрическое УЗИ органов брюшной полости в В-режиме, режиме ЦДК и с использованием двумерной ЭСВ.

Результаты мультипараметрического УЗИ: печень не увеличена, паренхима печени мелкозернистая и имеет очагово-неоднородную структуру, очаговые образования обнаружены в сегментах С2, С6 и С8 и имеют неровные нечеткие контуры, неоднородную структуру с гипо- и гиперэхогенными включениями размерами от 13 до 64 мм, – в режиме ЦДК в сосудах очаговых образований печени определялся периферический кровоток. Жесткость участков паренхимы печени без очаговых образований составила 6,1 кПа (стадия F1-F2 фиброзных изменений ткани), что свидетельствует об отсутствии признаков клинически значимого фиброза и цирроза печени (рис. 1, а). Жесткость тканей в проекции очаговых образований составила 79,8 кПа (стадия F4 фиброзных изменений) (рис. 1, б).

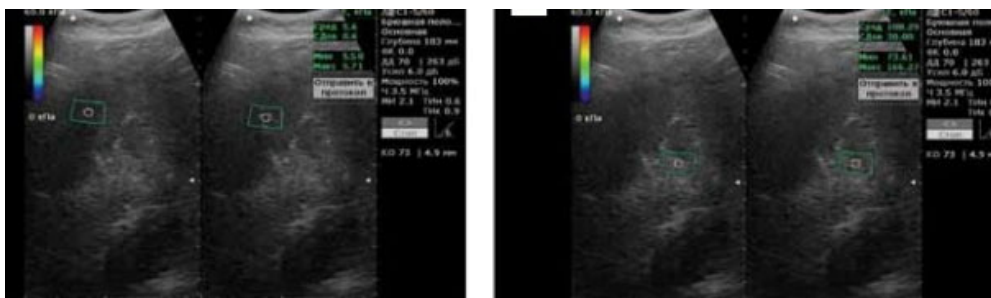


Рис. 1. Ультразвуковое исследование печени. Двумерная ЭСВ:  
а – в зоне неизменной паренхимы печени;  
б – в зоне очаговых образований печени

Для оценки распространенности патологического процесса в печени и характера структурных изменений пациенту была выполнена МСКТ органов брюшной полости. В результате МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в аксиальном срезе, толщиной среза 2,5 мм, с контрастированием в паренхиме печени определялись многочисленные гиподенсные образования с гиперденсным ободком; в артериальную фазу с максимальными размерами в сегменте С6 субкапсулярно до 63×58 мм (венозная фаза, срез 272), в сегменте С8 до 50×46 мм (венозная фаза, срез 295), в сегменте С2 до 45×50 мм (венозная фаза, срез 295). Печень обычной формы, не увеличена, нативная плотность составила 60 НУ (в норме 65±10 НУ). Внутривенные и внепеченочные желчные протоки не расширены. Заключение: КТ-признаки множественных очаговых образований печени, соответствующих метастатическому поражению (рис. 2).



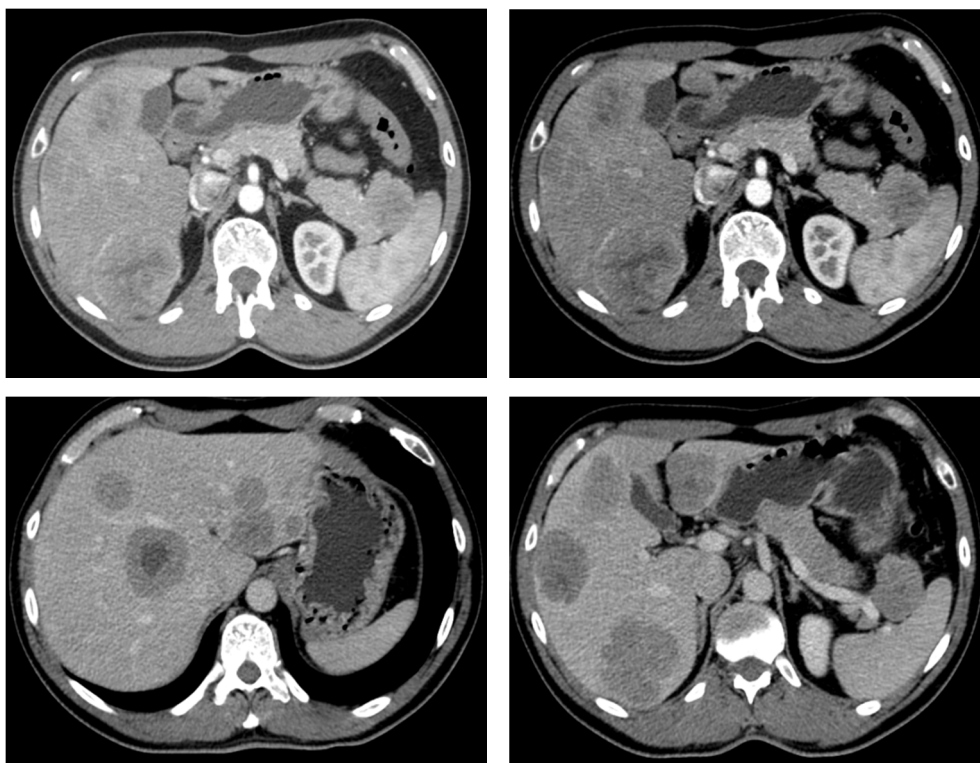


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости с контрастированием.  
В паренхиме печени определяются многочисленные гиподенсные образования  
с гиперденсным ободком

Результаты биохимического анализа крови: АЛТ – 35,0 Ед/л (в норме 0,0–41,0 Ед/л), АСТ – 41,5 Ед/л (0,0–40,0 Ед/л), билирубин общий – 9,8 мкмоль/л (0,0–17,0 мкмоль/л), глюкоза – 5,04 ммоль/л (3,89–5,83 ммоль/л), креатинин – 64,9 мкмоль/л (62,0–106,0 мкмоль/л), мочевины – 3,0 ммоль/л (2,5–6,5 ммоль/л), общий белок – 63,5 г/л (64,0–83,0 г/л).

Пациенту также была назначена пункционная аспирационная биопсия очагового образования печени, которая была произведена иглой для трепан-биопсии G16 с длиной биоптата 15 мм под ультразвуковой навигацией. Полученный биоптат был отправлен на патоморфологическое исследование.

Результаты патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала: макроскопическое описание – серо-коричневый нитевой кусок длиной до 1,5 см. Заключение: гепатоцеллюлярная карцинома, трабекулярный тип, GII.

**Обсуждение.** Известно, что гепатоцеллюлярная карцинома встречается в основном у людей с хроническими заболеваниями печени [13, 14]. В рассмотренном клиническом случае у пациента гепатоцеллюлярная карцинома развилась в практически неизменной печени. И эффективность выявления таких патологий даже с помощью мультипараметрического УЗИ напрямую зависит от опыта оператора и качества используемого оборудования.

За последние годы было выявлено несколько подтипов гепатоцеллюлярного рака с различным биологическим поведением, что подчеркивает необходимость переоценки устоявшихся методов дифференциальной диагностики [10]. С учетом

этого новые методы, которые позволяют оценить функциональные и количественные параметры, начинают включать в современные диагностические протоколы гепатоцеллюлярного рака [10]. Следует отметить, что активное внедрение в клиническую практику методики ультразвуковой эластографии повышает уровень визуализации тканей, что в свою очередь способствует улучшению качества дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака на ранней стадии [5, 8]. В описанном клиническом случае дополнение исследования двумерной ЭСВ подтвердило отсутствие цирроза печени, но при этом в зоне поражения печени модуль Юнга был выше нормы. Применение мультипараметрического УЗИ позволило произвести дифференциальную диагностику патологии печени уже на этапе первичной инструментальной диагностики.

В клинической практике диагностика гепатоцеллюлярного рака основывается в первую очередь на визуализации и во вторую очередь на патологическом анализе, если признаки визуализации не являются специфическими [16]. Биопсия необходима во всех случаях, когда гепатоцеллюлярный рак выявлен в печени без признаков цирроза [5, 8, 9]. Пациенту была произведена пункционная аспирационная биопсия очагового образования печени под ультразвуковой навигацией, которая подтвердила наличие у него гепатоцеллюлярной карциномы.

Таким образом, применение комплекса современных методов визуализации позволяет произвести качественную дифференциальную диагностику очаговой патологии печени.

**Выводы.** Инструментальная визуализация позволяет повысить уровень дифференциальной диагностики первичных опухолей печени. ЭСВ сдвиговой волной расширяет возможности мультипараметрического УЗИ при постановке диагноза у пациентов с первичными опухолями печени на догоспитальном этапе. Представленный клинический случай гепатоцеллюлярного рака без фонового изменения паренхимы печени, не имеющей вирусной патологии и биохимических изменений, обуславливает использование более расширенной дифференциальной диагностики. С учетом преимуществ и недостатков современных методов визуализации рекомендуется начинать диагностическое обследование с мультипараметрического УЗИ в В-режиме и режиме ЦДК, дополнив его двумерной ЭСВ.

#### Литература

1. Дифференциальная диагностика очаговых гиперэхогенных образований в печени / С.Н. Бердников, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова и др. // Колопроктология. 2017. № 2(60). С. 19–25.
2. Карпин А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
3. Качественная эластография с применением технологии ARFI в диагностике новообразований печени [Электронный ресурс] / Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4941.pdf> (дата обращения: 05.03.2024).
4. Морозова Т.Г. Совершенствование диагностических алгоритмов при заболеваниях печени, поджелудочной железы и желчных протоков при применении мультипараметрической эластографии // Клиническая практика. 2017. № 4(32). С. 31–36.
5. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациента без цирроза печени (клиническое наблюдение) / А.В. Борсуков, О.А. Горбатенко, Д.Ю. Вендиктова и др. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020. Т. 3, № 1. С. 86–93. DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-86-93.
6. Скуратов А.Г., Лызинов А.Н., Свистунов С.В. Ультразвуковая эластография для неинвазивной оценки цирроза печени и портальной гипертензии // Проблемы здоровья и экологии. 2017. № 3(53). С. 105–110.

7. Современные методики дистанционной лучевой терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком / А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева и др. // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1(10). С. 29–34.
8. Эластография сдвиговых волн: анализ клинических случаев / А.В. Борсуков, Ю.К. Александров, Л.А. Тимофеева и др. М.: СИМК, 2022. 468 с.
9. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*, 2012, vol. 2012, 541626. DOI: 10.1155/2012/541626.
10. Chartampilas E., Rafailidis V., Georgopoulou V. et al. Current Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, 2022, vol. 14(16), 3997. DOI: 10.3390/cancers14163997.
11. Chou R., Cuevas C., Fu R. et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.*, 2015, vol. 162(10), pp. 697–711. DOI: 10.7326/M14-2509.
12. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. et al. Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018, vol. 68(2), pp. 723–750. DOI: 10.1002/hep.29913.
13. Nadarevic T., Giljaca V., Colli A. et al. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD013362. DOI: 10.1002/14651858.
14. Nadarevic T., Colli A., Giljaca V. et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021, iss. 5, Art. no. CD014798. DOI: 10.1002/14651858.CD014798.
15. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 4. 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
16. Ronot M., Chemyak V., Burgoyne A. et al. Imaging to Predict Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: Current and Future Perspectives. *Radiology*, 2023, vol. 307, no. 3. DOI: 10.1148/radiol.221429.
17. Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 2018, vol. 29(4), pp. iv238–iv255. DOI: 10.1093/annonc/mdy308.

---

**ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

**СУГУТСКИЙ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ** – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (rkod@med.cap.ru).

**АЛЕШИНА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА** – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (brunetka08-87@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-7598>).

---

Lyubov A. TIMOFEEVA, Aleksandr G. SUGUTSKIY, Tatiana N. ALESHINA

#### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CANCER (a clinical case)

**Key words:** hepatocellular cancer, multiparametric ultrasound, shear wave elastography, multispiral computed tomography.

*Hepatocellular carcinoma is a common cause of cancer deaths worldwide. Early detection of liver cancer can significantly improve the prognosis of the disease and patient survival. All methods of radiation diagnostics are used to diagnose hepatocellular cancer, each of which has its own advantages and limitations. To date, the method of choice in the differential diagnosis of liver pathology is a multiparametric ultrasound examination using new diagnostic techniques, which include shear wave elastography.*

*This article demonstrates the opportunities of multiparametric ultrasound using shear wave elastography in the early differential diagnosis of hepatocellular cancer in a middle-aged patient without usual background changes in liver parenchyma.*

#### References

1. Berdnikov S.N., Sholokhov V.N., Sinyukova G.T. et al. *Differentsial'naya diagnostika ochagovykh giperekhogennykh obrazovaniy v pecheni* [Differential Diagnostics of Liver Hyperechoic Lesions]. *Koloproktologiya*, 2017, no. 2(60), pp. 19–25.

2. Karpin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2020, 252 p.
3. Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I. et al. *Kachestvennaya elastografiya s primeneniem tekhnologii ARFI v diagnostike novoobrazovaniy pecheni* [High-quality elastography using ARFI technology in the diagnosis of liver neoplasms]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2014, no. 1. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4941.pdf> (Access Date: 2024, March 5).
4. Morozova T.G. *Sovershenstvovanie diagnosticheskikh algoritmov pri zabolevaniyakh pecheni, podzheludochnoi zhelezy i zhelchnykh protokov pri primeneniі mul'tiparametricheskoi elastografii* [Improvement of diagnostic algorithms in diseases of the liver, pancreas and bile ducts using multiparametric elastography]. *Klinicheskaya praktika*, 2017, no. 4(32), pp. 31–36.
5. Borsukov A.V., Gorbatenko O.A., Venidiktova D.Yu. et al. *Mul'tiparametricheskoe ul'trazvukovoe issledovanie v diagnostike gepatotsellyulyarnoi kartsinomy u patsienta bez tsirroza pecheni (klinicheskoe nablyudenie)* [Multiparametric Ultrasound in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in a Patient Without Cirrhosis (Clinical Case)]. *Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya*, 2020, vol. 3, no. 1, pp. 86–93. DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-86-93.
6. Skuratov A.G., Lyzikov A.N., Svistunov S.V. *Ul'trazvukovaya elastografiya dlya neinvazivnoi otsenki tsirroza pecheni i portal'noi gipertenzii* [Ultrasound Elastography for Noninvasive Evaluation of Liver Cirrhosis and Portal Hypertension]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2017, no. 3(53), pp. 105–110.
7. Nazarenko A.V., Tkachev S.I., Alieva S.B. et al. *Sovremennye metody distantsionnoi luchevoi terapii v lechenii bol'nykh gepatotsellyulyarnym rakom* [Modern methods of external-beam radiation therapy in treatment of patients with hepatocellular carcinoma]. *Meditsinskii alfavit*, 2019, vol. 1(10), pp. 29–34.
8. Borsukov A.V., Aleksandrov Yu.K., Timofeeva L.A. et al. *Elastografiya sdvigovykh voln: analiz klinicheskikh sluchaev* [Shear wave elastography: case analysis]. Moscow, 2022, 468 p.
9. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*, 2012, vol. 2012, 541626. DOI: 10.1155/2012/541626.
10. Chartampilas E., Rafailidis V., Georgopoulou V. et al. Current Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, 2022, vol. 14(16), 3997. DOI: 10.3390/cancers14163997.
11. Chou R., Cuevas C., Fu R. et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.*, 2015, vol. 162(10), pp. 697–711. DOI: 10.7326/M14-2509.
12. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. et al. Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018, vol. 68(2), pp. 723–750. DOI: 10.1002/hep.29913.
13. Nadarevic T., Giljaca V., Colli A. et al. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD013362. DOI: 10.1002/14651858.
14. Nadarevic T., Colli A., Giljaca V. et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021, iss. 5, Art. no. CD014798. DOI: 10.1002/14651858.CD014798.
15. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 4. 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
16. Ronot M., Chernyak V., Burgoyne A. et al. Imaging to Predict Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: Current and Future Perspectives. *Radiology*, 2023, vol. 307, no. 3. DOI: 10.1148/radiol.221429.
17. Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 2018, vol. 29(4), pp. iv238–iv255. DOI: 10.1093/annonc/mdy308.

---

**LYUBOV A. TIMOFEEVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propae-  
deutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University,  
Russia, Cheboksary (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

**ALEKSANDR G. SUGUTSKIY** – Radiologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Rus-  
sia, Cheboksary (rkod@med.cap.ru).

**TATIANA N. ALESHINA** – Senior Lecturer, Department of Propaeutics of Internal Diseases  
with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary  
(brunetka08-87@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-7598>).

---

**Формат цитирования:** Тимофеева Л.А., Сугутский А.Г., Алешина Т.Н. Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 81–86. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-81-86.

**СТРУКТУРА ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЗУБОВ  
(обзор литературы)**

**Ключевые слова:** имплантация зубов, осложнения, воспалительно-деструктивные изменения, периимплантатные ткани.

В современной стоматологической практике часто используемыми являются инновационные технологии имплантации зубов, позволяющие протезировать зубы даже при их полном отсутствии. При этом важным и особо актуальным остается снижение количества осложнений после имплантации зубов.

**Цель обзора** – анализ и обобщение результатов исследований, посвященных оценке структуры возможных основных воспалительно-деструктивных постимплантационных патологических изменений в тканях зубочелюстной системы и факторов, способствующих возникновению осложнений после имплантации зубов.

Для анализа использованы доступные результаты исследований отечественных и зарубежных ученых, опубликованные преимущественно за последние 10 лет, в которых дана оценка основным часто встречаемым осложнениям при имплантации зубов. Поиск источников произведен в базах данных РИНЦ, eLIBRARY.RU, PubMed, Embase.

Изучение публикаций по представленной теме литературного обзора позволило выделить основные этиологические факторы развития воспалительно-деструктивных осложнений, возможных на разных этапах имплантации зубов. Полученная дополнительная информация о структуре основных воспалительно-деструктивных постимплантационных патологических изменений в тканях, окружающих имплантат, может стать основой для предупреждения осложнений в раннем и отдаленном периодах после внедрения имплантата, а также способствовать улучшению качества жизни пациентов.

**Введение.** В стоматологической практике часто используемыми являются технологии имплантации зубов. В настоящее время дентальная внутрикостная имплантация дает возможность протезирования зубов даже при их полном отсутствии, что в целом повышает качество жизни пациентов [16].

Значимость имплантационных технологий в стоматологии заключается в достижении восстановления адекватного функционирования зубочелюстной системы и комфортного психологического состояния пациента. Восстановления целостности зубного ряда в зависимости от этиологического фактора и особенностей организма пациента можно добиться разными методами.

А.Г. Акопян (2020) опубликовал результаты клинического анализа основных показаний и особенностей выполнения таких имплантационных технологий, как All-on-4, All-on-6 и Bazal Complex (перевод с англ. «все-на-4», «все-на-6» и «базальная имплантация»). Автором отмечено, что у каждого из этих способов есть свои нюансы и особенности. Метод протезирования All-on-4 рассчитан на использование четырех имплантатов для всего протеза и установку боковых имплантатов под углом 45° в области 5-6 зубов для достижения увеличения площади касания имплантата и кости (с увеличением степени фиксации имплантата происходит адекватное распределение жевательного давления).



При имплантации с помощью способа All-on-6 протез опирается на шесть опор, которые направляют жевательную нагрузку в разные стороны. Vazal Complex проводится в условиях атрофии кости, когда в пределах одного зубного ряда используется от 8 до 14 денальных имплантатов, которые проникают не только в альвеолярную часть кости, но и глубже – в базальный слой челюсти. Автор отмечает, что использование таких имплантатов предотвращает развитие периимплантита [2].

Имеются публикации о модификации технологии имплантации All-on-4 путем реконструкции нижней челюсти у пациентов после онкологических операций. При этом для устранения послеоперационных анатомических ограничений и восстановления дефекта челюсти для установки обычных зубных имплантатов рекомендуется использование бессосудистого костного фрагмента малоберцовой кости [33].

D. Viju et al. (2024) представили результаты анализа физико-химических и антибактериальных свойств титана, оксида графена, серебра, хитозана, используемых для поверхностного покрытия денальных имплантатов с целью ускорения формирования костной ткани. Авторами на клеточных культурах продемонстрирована высокая биосовместимость и коррозионная стойкость поверхностного покрытия зубных имплантатов данными материалами [23].

Однако, какими бы совершенными не были технологии, процедура имплантации в некоторых случаях может стать причиной возможных рисков для здоровья пациента. Среди них чаще возникают различные патологические изменения тканевого роста, которые в целом могут способствовать развитию инфекции, воспаления, отторжения имплантата, иногда с потерей костной ткани [13].

Актуальной проблемой стоматологии остается снижение количества осложнений после имплантации зубов. Понимание структурных изменений в окружающих имплантат денальных тканях, их своевременное выявление и лечение в раннем периоде после установки имплантата могут стать основой предупреждения осложнений в отдаленном периоде данного малоинвазивного стоматологического вмешательства, что будет способствовать увеличению сроков службы зубных имплантатов и улучшению качества жизни пациентов в целом [14].

**Цель обзора** – анализ и обобщение результатов исследований, посвященных оценке структуры возможных основных воспалительно-деструктивных постимплантационных патологических изменений в тканях зубочелюстной системы и факторов, способствующих возникновению осложнений после имплантации зубов.

Для анализа использованы опубликованные преимущественно за последние 10 лет работы отечественных и зарубежных исследователей, в которых дана оценка основным часто встречаемым осложнениям при имплантации зубов.

Поиск источников произведен в таких доступных базах данных, как РИНЦ, eLIBRARY.RU, PubMed, Embase.

**Факторы, способствующие возникновению наиболее частых осложнений после имплантации зубов.** Наиболее частыми причинами ранних послеоперационных осложнений при имплантации зубов являются такие факторы, как травматизация тканей, стрессовая и иммунная реакция организма в ответ на внедрение имплантата [11].

В исследовании D.C. Thomas et al. (2024) отмечено, что все факторы, влияющие на приживаемость имплантатов, остеоинтеграцию и прогноз от проведенной процедуры, можно подразделить на местные и системные, среди которых важно обратить внимание на анамнез и прием пациентами различных медикаментов [43].

M.A. Altay et al. (2018) отмечают, что сахарный диабет и артериальная гипертензия у пациентов являются преобладающими системными факторами возникновения периимплантатных заболеваний [21]. В публикациях других авторов также приводится информация о том, что на состояние мягких тканей дентальных имплантатов оказывают влияние такие общие соматические заболевания, как сахарный диабет, заболевания органов пищеварения, хронические диффузные заболевания печени, способствующие и вызывающие нарушение микроциркуляции в сосудистой системе, резорбцию костной ткани, снижение местных иммунных реакций после установки зубного имплантата [8, 4].

Одним из факторов, снижающих успех имплантологического лечения и влияющих на возникновение постимплантационных осложнений, является наличие вредных привычек у пациента (в частности, курение), о чем свидетельствует немалое количество публикаций, посвященных исследованиям в данной области стоматологии, проведенных в разные годы [25, 32, 42]. Установлено, что приживаемость имплантатов у курильщиков статистически значимо ниже, чем у некурящих, а риск развития периимплантита и потери имплантата и резорбции костной массы после имплантации у курильщиков выше, чем у некурящих [9]. Так как курение является наиболее распространенной вредной привычкой, оно выступает частым идентифицируемым фактором риска развития периимплантита [42].

A.C. Григорьян с соавт. (2019) с помощью цитоморфометрического метода произвели оценку состояния тканей вокруг дентальных имплантатов в группах курящих и некурящих пациентов. Авторами выявлено, что значение воспалительно-деструктивного индекса, отражающего активность воспалительно-инфильтративных проявлений в исследуемых группах, статистически значимо было выше у курильщиков, чем у некурящих пациентов. Это обстоятельство позволило авторам сделать заключение, что курение является патогенным фактором, поддерживающим воспалительный процесс в ротовой полости [7].

Согласно данным M. Saaby et al. (2016), которые произвели экстра- и интраоральное обследования (включая внутривисочные рентгенограммы всех имплантатов) 98 пациентов с явлениями воспалительных осложнений периимплантатных тканей после имплантации зубов, курение и наличие пародонтита в анамнезе являются значимыми факторами риска развития периимплантита [40]. Авторы отмечают, чтобы свести к минимуму риск развития и прогрессирования периимплантита после имплантации зубов, необходима ранняя систематическая программа поддерживающего ухода за полостью рта у лиц с пародонтитом в анамнезе и у курильщиков.

Важными факторами, влияющими на возникновение воспалительных осложнений в окружающих зубной имплантат тканях, являются состав и разнообразие микрофлоры полости рта человека. Так, P. Jia et al. (2024) на основе анализа большого количества публикаций разных исследователей, имеющих в базах данных PubMed, Embase, Scopus, CNKI и Wanfang Data, посвященных изучению периимплантационной микрофлоры, выполненных на основе

метода секвенирования гена 16S рибосомальной РНК микроорганизмов из здоровых имплантатов, периимплантатного мукозита и периимплантита, установили, что состав микрофлоры в подслизистой оболочке вокруг имплантата значительно различается при здоровых имплантатах (выявлено наиболее взаимосвязанное сочетание микроорганизмов *Halomonas*, *Fusobacterium* и *Fretibacterium*), периимплантатном мукозите (преобладало сочетание *Alistipes*, *Clostridia* UCG-014 и *Candidatus Saccharimonas*) и периимплантите (в большинстве обнаружено сочетание *Lachnoanaerobaculum*, *Fusobacterium* и *Atopobium*) [34].

Проведенный S.D. Ferreira et al. (2018) метаанализ показал, что у пациентов с пародонитом высока вероятность заболеть периимплантитом (на 2,29% выше, чем у пациентов без пародонтита) [27].

Эту же информацию подтверждают другие ученые, которые в ходе поперечного исследования 200 пациентов с дентальными имплантатами на основе клинических и рентгенографических данных установили связь между состоянием пародонта и периимплантатными заболеваниями. Они пришли к выводу, что у пациентов с хроническим пародонитом в анамнезе риск развития периимплантита выше в 2,5 раза, чем у лиц без заболеваний пародонта [22].

В публикации W.Y. Ge et al. (2024) на большом количестве клинического материала (654 пациента с зубными имплантатами в возрасте  $72,54 \pm 6,33$  года) представлены результаты анализа факторов, влияющих на характеристики здоровья полости рта у различных категорий пациентов. Авторами установлено, что здоровье полости рта у пожилых пациентов с дентальными имплантатами зависит от возраста, пола, уровня образования, дохода семьи, количества имплантатов и таких сопутствующих заболеваний, как нарушение жирового обмена [30].

**Характеристика ранних осложнений при имплантации зубов.** Результаты анализа публикаций указывают на то, что ранние постимплантационные воспалительные осложнения представляют собой дистрофические, сосудисто-экссудативные и пролиферативные реактивные изменения и носят обратимый характер, длятся от нескольких дней до нескольких недель. Согласно данным разных авторов, после внутрикостной дентальной имплантации частота ранних постманипуляционных воспалительных осложнений составляет 0,5–13,3% [5, 28, 39].

E. Sabeva (2021) отмечает, что воспалительный процесс в твердых и мягких тканях вокруг зубного имплантата, возникающий в течение одной недели после операции дентальной имплантации в результате загрязнения поверхности имплантата бактериальными биопленками, считается ранним. Инфекции вокруг биоматериалов очень трудно поддаются лечению, и почти все инфицированные имплантаты могут выйти из строя через некоторое время после установки [41].

Во время выполнения процедуры имплантации зубов важно учитывать индивидуальные анатомические особенности строения верхней и нижней челюстей каждого пациента, а также их пол и возраст. Это необходимо для исключения возникновения кровотечений и травматических повреждений зубочелюстной системы во время проведения данной стоматологической манипуляции.

В обзорной статье А.С. Ажибекова и Ю.А. Менчишевой (2022) представлены возможные хирургические (кровотечения, травматические повреждения мягких тканей и костей, переломы челюсти и зубов) и инфекционные (ранние

и поздние) осложнения в ходе и после имплантации зубов и отмечены альтернативные пути снижения данных нежелательных явлений. Для предотвращения осложнений дентальной имплантации авторы рекомендуют использовать результаты дополнительных исследований (в частности, компьютерной томографии) и учитывать данные из анамнеза жизни и болезни пациента [1].

А.В. Лепилиной с соавт. (2019) установлено, что в раннем периоде после оперативного вмешательства в тканях, окружающих имплантаты, формируются локальные изменения иммунорегуляторных процессов, при которых возможны местные воспалительные осложнения [15]. Для сохранности и эффективности функционирования имплантата зуба важны диагностика и лечение ранних околоимплантатных нарушений во избежание развития более глубоких патологических состояний, таких как переход в периимплантит и потеря имплантата [19].

**Характеристика поздних осложнений при имплантации зубов.** На основе многоцентрового исследования в течение 9 лет 199 пациентов с имплантатами группа авторов во главе с G.N. Hasanoglu Erbasar (2019) произвела оценку долгосрочности и успеха дентальной имплантации в зависимости от демографических показателей, наличия у пациентов вредных привычек (курение), наличия в анамнезе пародонтита и системных заболеваний, приема лекарственных препаратов. При этом учитывались также и параметры установленных имплантатов (производитель, дизайн, диаметр и длина, анатомическое расположение, тип установки). В результате исследователи пришли к выводу, что основными причинами кратковременности функционирования имплантатов были периимплантит, курение и пародонтит в анамнезе, принадлежность к женскому полу, также ими была отмечена высокая долгосрочность коротких имплантатов [31].

Среди наиболее отдаленных воспалительно-деструктивных осложнений после установки дентальных имплантатов выделяют периимплантатный мукозит и дентальный периимплантит [17].

Периимплантатный мукозит является обратимым ввиду того, что распространяется только на слизистую оболочку вокруг имплантата. В отличие от него, дентальный периимплантит является более глубоким воспалительно-деструктивным процессом, так как поражает даже костную ткань, поддерживающую имплантат, и, следовательно, его очень трудно устранить. Молекулярные исследования показывают, что периимплантационные воспалительные осложнения имеют значительные различия по сравнению с заболеваниями пародонта [36].

Ретроспективное когортное исследование K. Dhingra и J.H. Jeng (2022) по оценке отдаленных результатов имплантационной терапии 88 пациентов в возрасте от 28 до 45 лет, из которых у 47 был тяжелый пародонтит, а у 41 пародонтит в анамнезе отсутствовал, показало, что у пациентов с частичной адентией и тяжелым пародонтитом в анамнезе чаще развивался периимплантит, причем даже через 6–8 лет после установки имплантата [26].

В исследованиях разных авторов отмечается, что возможность отдаленных осложнений, таких как развитие воспаления тканей, окружающих остеоинтегрированный имплантат, деструкция костной ткани вокруг имплантата с последующим замещением грануляционной тканью, нагноение и элиминирование имплантата, связана с несвоевременным и неэффективным лечением периимплантатного инфекционно-воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде [3, 10, 13, 18, 20].

З.И. Гараев и соавт. (2014) установили, что основным фактором формирования функциональной несостоятельности имплантата у большинства пациентов является именно периимплантит, как процесс, затрагивающий костную ткань [6].

F. Furquim et al. (2022) произвели оценку микробной обсемененности внутренних и наружных стенок конусных имплантатов Морзе у пациентов с беззубой задней частью нижней челюсти на разных этапах лечения (от этапа хирургической процедуры до этапа установки абатмента) и установили разницу в количестве микроорганизмов с течением времени (на этапе установки абатмента наблюдалось образование колоний грамположительных диплококков и грамположительных бацилл) [29].

**Обсуждение.** Анализ публикаций показал, что своевременное выявление и возможное устранение причинных факторов, способствующих возникновению осложнений на разных этапах имплантации зубов, будут в целом оказывать влияние на успешность и эффективность функционирования зубных имплантатов.

Важными в качестве причинных и способствующих факторов для возникновения осложнений при этом можно назвать особенности анатомического строения зубочелюстной системы человека, выбор типа и технологии исполнения, метода установки дентального имплантата. Отмечено, что неправильная установка зубных имплантатов способствует появлению дополнительных нежелательных проблем, приводящих к нарушению остеоинтеграции и неправильного функционирования дентального имплантата [12]. Частыми причинами низкой успешности функционирования имплантата также являются имеющийся в анамнезе у пациента периодонтит, показатель состава микрофлоры и первичное состояние здоровья полости рта пациента. Наличие сопутствующих местных и системных хронических заболеваний в анамнезе, вредных привычек человека (в частности, курения), возраст и пол пациента также оказывают определенное влияние на возникновение ранних и отдаленных осложнений при имплантации зубов. Проникновение инфекции полости рта в ткани вокруг имплантата является причиной, способствующей развитию периимплантита и отторжению зубного имплантата, о чем свидетельствуют исследования разных авторов [3, 17, 37].

По результатам литературного обзора M. Rakic с соавт. (2016), на развитие периимплантатных воспалительных осложнений влияет прежде всего количество агрессивных и резистентных микроорганизмов микрофлоры полости рта пациента, а не их качественный состав [38]. В публикации G. Charalampakis и G.N. Belibasakis отмечено, что смешанная микробная флора периимплантатных воспалительных инфекций отличается от микрофлоры полости рта при пародонтальных инфекциях [24]. Важной причиной риска несостоятельности и мобильности имплантата является развитие резорбции костной ткани на фоне процесса воспаления вокруг имплантата [35].

**Выводы.** Изучение публикаций по представленной теме литературного обзора позволило выделить основные этиологические факторы развития воспалительно-деструктивных осложнений, возможных на разных этапах имплантации зубов. Полученная из обзора доступной литературы дополнительная информация о структуре основных воспалительно-деструктивных постимплантационных патологических изменений в тканях, окружающих имплантат, может стать основой для предупреждения осложнений в раннем и отдаленном периодах после внедрения имплантата, а также поможет улучшить качество жизни пациентов в целом.



## Литература

1. Ажибеков А.С., Менчишева Ю.А. Виды осложнений при дентальной имплантации (обзор литературы) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2022. № 1. С. 243–249. DOI: 10.53065/kaznmu.2022.38.41.038.
2. Аюкян А.Г. Сравнительная характеристика технологий имплантации зубов All-on-4, All-on-6 и базальной имплантации // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. 2020. Т. 17, № 1. С. 12–17.
3. Блинова А.В., Рюмшин Р.А., Румянцев В.А. Перимплантит – основное осложнение дентальной имплантации (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. 2018. Т. 17, № 1. С. 13–18.
4. Бовзнь Я. Прогностическое значение морфологических изменений в перимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 85 с.
5. Ваенер В.Д., Мартиросян А.М., Баштовой А.А. Причины временной нетрудоспособности при стоматологических заболеваниях // Стоматология. 2016. № 95(6-2). С. 118–119.
6. Гараев З.И., Джавадов Р.А., Насибов Х.Б. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации // Современная стоматология. 2014. № 2. С. 74–76.
7. Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С. Влияние курения на состояние тканей, прилежащих к дентальным имплантатам, по данным цитоморфометрического исследования // Стоматология. 2019. Т. 98, № 1. С. 21–24. DOI: 10.17116/stomat20199801121.
8. Грудянов А.И., Григорьян А.С., Фролова О.А. Диагностика в пародонтологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 104 с.
9. Имплантация у лиц с сопутствующей патологией / П.В. Иванов, Н.И. Макарова, Ю.Е. Грызунова и др. // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 5. С. 17.
10. Исследование микрофлоры в области соединения дентального имплантата с абатментом / А.Т. Яковлев, Е.Ю. Бадрак, Д.В. Михальченко и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. № 1. С. 46–49.
11. Лебедев К.А., Понякина К.А. Иммунная недостаточность. М., 2003. 443 с.
12. Особенности позиционирования дентальных имплантатов / А.Е. Яблоков, А.В. Иващенко, И.М. Федяев и др. // Медицинский алфавит. Сер. Стоматология. 2019. Т. 2, № 11(386). С. 33–34.
13. Патология тканевого роста при имплантации зубов / К.А. Авасева, А.В. Дмитриева, Е.А. Трофимова, Л.М. Яковлева // Пути инновационного развития науки и образования в современных условиях: сб. науч. тр. Миасс: Аниго, 2023. С. 291–299.
14. Проблема воспаления в перимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение (обзор литературы) / Д.В. Михальченко, А.Т. Яковлев, Е.Ю. Бадрак, А.В. Михальченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. № 4. С. 15–17.
15. Профилактика воспалительных осложнений при операции немедленной дентальной имплантации / А.В. Лепилин, Н.Б. Захарова, М.Ю. Шалина и др. // Пародонтология. 2019. Т. 24(3). С. 236–242. DOI: 10.33925/1683-3759-2019-24-3-236-242.
16. Рыбалко А.С. Патофизиологическое обоснование прогноза исхода дентальной имплантации на основании оценки цитологического статуса прилежащих тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2023. 24 с.
17. Седых П.Н., Маммаев Т.З., Александрова М.А. Перимплантит: причины возникновения и методы хирургического лечения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. Т. 8, № 87. С. 292–293.
18. Структурные особенности мягких тканей, окружающих имплантат, и факторы, влияющие на развитие воспаления в перимплантационном пространстве / А.А. Султанов, Ю.Ю. Первов, А.К. Яценко и др. // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 2. С. 11–16.
19. Экспериментальная модель перимплантита / Д.В. Плюхин, Н.Б. Асташина, Д.Ю. Соснин, О.А. Мудрова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63, № 2. С. 153–158.
20. Юмашев А.В. Мезодиэнцефальная модуляция в комплексе лечения и профилактики воспалительных осложнений у пациентов с ортопедическими конструкциями при дентальной имплантации: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 322 с.
21. Altay M.A., Tozoğlu S., Yıldırım N., Özarslan M.M. Is History of Periodontitis a Risk Factor for Peri-implant Disease? A Pilot Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2018, vol. 33(1), pp. 152–160. DOI: 10.11607/jomi.5781.
22. Arunyanak S.P., Sophon N., Tangsathian T. et al. The effect of factors related to periodontal status toward peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.*, 2019, vol. 30(8), pp. 791–799. DOI: 10.1111/clr.13461.

23. Biju D., Arumugam P., Kannan S. et al. Development, characterization, and biocompatibility and corrosion analyses of a silver-decorated graphene oxide and chitosan surface coating for titanium dental implants: A preliminary report. *Dent Med Probl.*, 2024, vol. 61(4), pp. 627–632. DOI: 10.17219/dmp/187107.
24. Charalampakis G., Belibasakis G.N. Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence*, 2015, vol. 6(3), pp. 183–187. DOI: 10.4161/21505594.2014.980661.
25. Clementini M., Rossetti P.H., Penarrocha D. et al. Systemic risk factors for periimplant bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral. Maxil-lofac. Surg.*, 2014, vol. 43, pp. 323–334.
26. Dhingra K., Jeng J.H. Are partially edentulous patients with a history of severe periodontitis more prone to develop peri-implantitis over the long term? *Evid Based Dent.*, 2022, vol. 23(2), pp. 81–83. DOI: 10.1038/s41432-022-0269-4.
27. Ferreira S.D., Martins C.C., Amaral S.A. et al. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Dent.*, 2018, vol. 79, pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.09.010.
28. Flanagan D. Apical (retrograde) peri-implantitis: a case report of an active lesion. *J Oral Implan-tol.*, 2002, vol. 28(2), pp. 92–96.
29. Furquim F., Deliberador T., Giacometti M. et al. Microbial evaluation of implant surface: a clinical study comparing submerged, non-submerged and immediately loaded implants. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 2022, vol. 21. DOI: 10.20396/bjos.v21i00.8664809.
30. Ge W.Y., Li R., Zhang Y., Liang M.Y. Analysis of the potential profile and influencing factors for oral frailty in elderly patients with dental implants. *BMC Oral Health*, 2024, vol. 24(1), p. 1079. DOI: 10.1186/s12903-024-04855-w.
31. Hasanoglu Erbasar G.N., Hocaoglu T.P., Erbasar R.C. Risk factors associated with short dental implant success: a long-term retrospective evaluation of patients followed up for up to 9 years. *Braz Oral Res.*, 2019, vol. 33, e030. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0030.
32. Heitz-Mayfield L., Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2009, vol. 24, pp. 39–68.
33. Huang Y.F., Chang C.T., Lin C.H., Shen Y.F. Prosthodontic rehabilitation with all-on-four implant treatment combined CAD/CAM prosthesis in an oral cancer patient: a case report. *BMC Oral Health.*, 2024, vol. 24(1), p. 1080. DOI: 10.1186/s12903-024-04821-6.
34. Jia P., Guo X., Ye J. et al. Microbiome of diseased and healthy implants—a comprehensive microbial data analysis. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2024, vol. 14, 1445751. DOI: 10.3389/fcimb.2024.-1445751.
35. Park H.S., Jeong S.H., Kwon O.W. Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 2006, vol. 130, № 1, pp. 18–25.
36. Pokrowiecki R., Mielczarek A., Zaręba T., Tyski S. Oral microbiome and peri-implant diseases – where are we now? *Ther Clin Risk Manag.*, 2017, vol. 13, pp. 1529–1542.
37. Preethanath R.S., AlNahas N.W., Bin Huraib S.M. et al. Microbiome of dental implants and its clinical aspect. *Microbial Pathogenesis*, 2017, vol. 106, pp. 20–24. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.02.009.
38. Rakic M., Grusovin M.G., Canullo L. The Microbiologic Profile Associated with Peri-Implantitis in Humans: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, 2016, vol. 31(2), pp. 359–368. DOI: 10.11607/jomi.4150.
39. Roos-Jansaker A.M., Renvert S., Egelberg J. Treatment of periimplant infections: a literature review. *J. Clin. Periodontol.*, 2003, vol. 30(6), pp. 467–485.
40. Saaby M., Karring E., Schou S., Isidor F. Factors influencing severity of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 2016, vol. 27(1), pp. 7–12. DOI: 10.1111/clr.12505.
41. Sabeva E. Secondary Etiological Factors in the Development of Peri-implantitis. *J of IMAB*, 2021, vol. 27(1), pp. 3682–3687. DOI: 10.5272/jimab.2021272.3682.
42. Snider T.N., Cottrell D., Batal H. Summary of current consensus on the effect of smoking on implant therapy. *J Mass Dent Soc Winter*, 2011, vol. 59, no. 4, pp. 20–22.
43. Thomas D.C., Bellani D., Piermatti J., Kodaganallur Pitchumani P. Systemic Factors Affecting Prognosis of Dental Implants. *Dent Clin North Am.*, 2024, vol. 68(4), pp. 555–570. DOI: 10.1016/j.cden.2024.07.001.

---

**ХАНБИКОВ БУЛАТ НАИЛЕВИЧ – врач стоматолог-хирург, ООО «Сириус», Россия, Казань; аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (sirius.kazan16@yandex.ru).**

---

Bulat N. KHANBIKOV

**THE STRUCTURE OF INFLAMMATORY AND DESTRUCTIVE COMPLICATIONS AFTER DENTAL IMPLANTATION (literature review)**

**Key words:** dental implantation, complications, inflammatory and destructive changes, periimplant tissues.

*In modern dental practice, innovative dental implantation technologies are often used, which allow prosthetics of teeth even in their complete absence. At the same time, it is important and especially relevant to reduce the number of complications after dental implantation.*

**The purpose of the review** is to analyze and summarize the results of studies devoted to the assessment of the structure of possible main inflammatory-destructive postimplantation pathological changes in the tissues of the dentofacial system and factors contributing to the occurrence of complications after dental implantation.

For the analysis, the available results of research by domestic and foreign scientists, published mainly over the past 10 years, were used, which assess the main common complications of dental implantation. The search for sources was carried out in such databases as RSCI, eLIBRARY.RU PubMed, Embase.

The study of publications on the topic of the literature review made it possible to identify the main etiologial factors in the development of inflammatory and destructive complications that are possible at different stages of dental implantation. The additional information obtained about the structure of the main inflammatory-destructive postimplantation pathological changes in the tissues surrounding the implant can become the basis for preventing complications in the early and remote periods after implantation, and can also contribute to improving the quality of life of patients.

## References

1. Azhibekov A.S., Menchisheva Yu.A. *Vidy oslozhnenii pri dental'noi implantatsii (obzor literatury)* [Types of Complications During Dental Implantation (review)]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*, 2022, no. 1, pp. 243–249. DOI: 10.53065/kaznmu.2022.38.41.038.
2. Akopyan A.G. *Sravnitel'naya kharakteristika tekhnologii implantatsii zubov All-on-4, All-on-6 i bazal'noi implantatsii* [Comparative Characteristics of All-on-4, All-on-6 and Bazal Complex Implant Technologies]. *Vestnik stomatologii i chelyustno-litsevoi khirurgii*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 12–17.
3. Blinova A.V., Ryumshin R.A., Rumyantsev V.A. *Periimplantit – osnovnoe oslozhenie dental'noi implantatsii (obzor literatury)* [Periimplantitis – the Basic Complication of the Dental Implantation (Literature Review)]. *Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 13–18.
4. Boven' Ya. *Prognosticheskoe znachenie morfologicheskikh izmenenii v periimplantatnykh tkanyakh pri giperglikemii razlichnoi etiologii: dis. ... kand. med. nauk* [Prognostic value of morphological changes in peri-implantant tissues in hyperglycemia of various etiologies: Cand. Diss.]. Moscow, 2020, 85 p.
5. Vagner V.D., Martirosyan A.M., Bashtovoi A.A. *Prichiny vremennoi netrudosposobnosti pri stomatologicheskikh zabolevaniyakh* [Causes of temporary disability in dental diseases]. *Stomatologiya*, 2016, no. 95(6-2), pp. 118–119.
6. Garaev Z.I., Dzhavadov R.A., Nasibov Kh.B. *Snizhenie riska razvitiya oslozhenii dental'noi implantatsii* [Reducing the risk of dental implant complications]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2014, no. 2, pp. 74–76.
7. Grigor'yan A.S., Orlov A.A., Rybalko A.S. *Vliyanie kureniya na sostoyanie tkanei, prilozhashchikh k dental'nym implantatam, po dannym tsitomorфометрического issledovaniya* [Cytomorphometric Study on the Effect of Smoking on Tissues Adjacent to Dental Implants]. *Stomatologiya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 21–24. DOI: 10.17116/stomat20199801121.
8. Grudyanov A.I., Grigor'yan A.S., Frolova O.A. *Diagnostika v parodontologii* [Diagnostics in periodontology]. Moscow, MIA Publ., 2004, 104 p.
9. Ivanov P.V., Makarova N.I., Gryzunkova Yu.E. et al. *Implantatsiya u lits s soputstvuyushchei patologiei* [Implantation in Persons with Concomitant Pathology]. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*, 2018, no. 5, p. 17.
10. Yakovlev A.T., Badrak E.Yu., Mikhal'chenko D.V. et al. *Issledovanie mikroflory v oblasti soedineniya dental'nogo implantata s abatmentom* [A study of Microflora at Dental Implant-Abutment Interface]. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2015, no. 1, pp. 46–49.
11. Lebedev K.A., Ponyakina K.A. *Immunnaya nedostatochnost'* [Immune deficiency]. Moscow, 2003, 443 p.

12. Yablokov A.E., Ivashchenko A.V., Fedyaev I.M., et al. *Osobennosti pozitsionirovaniya dental'nykh implantatov* [Features of Dental Implant Positioning]. *Meditsinskii alfavit. Ser. Stomatologiya*, 2019, vol. 2, no. 11(386), pp. 33–34.
13. Avaseva K.A., Dmitrieva A.V., Trofimova E.A., Yakovleva L.M. *Patologiya tkanevogo rosta pri implantatsii zubov* [Pathology of tissue growth during dental implantation]. In: *Puti innovatsionnogo razvitiya nauki i obrazovaniya v sovremennykh usloviyakh: sb. nauch. tr.* [Ways of innovative development of science and education in modern conditions]. Miass, Anigo Publ., 2023, pp. 291–299.
14. Mikhal'chenko D.V., Yakovlev A.T., Badrak E.Yu., Mikhal'chenko A.V. *Problema vospaleniya v periimplantatnykh tkanyakh i faktory, vliyayushchie na ego techenie (obzor literatury)* [The problem of inflammation in peri-implant tissues and factors affecting its course (literature review)]. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2015, no. 4, pp. 15–17.
15. Lepilin A.V., Zakharova N.B., Shalina M.Yu. et al. *Profilaktika vospalitel'nykh oslozhnenii pri operatsii nemedlennoi dental'noi implantatsii* [Prophylaxis of Inflammatory Complications after an Immediate Dental Implant Surgery]. *Parodontologiya*, 2019, vol. 24(3), pp. 236–242. DOI: 10.33925/1683-3759-2019-24-3-236-242.
16. Rybalko A.S. *Patofiziologicheskoe obosnovanie prognoza iskhoda dental'noi implantatsii na osnovanii otsenki tsitologicheskogo statusa prilezhashchikh tkanei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Pathophysiological substantiation of the prognosis of the outcome of dental implantation based on the assessment of the cytological status of adjacent tissues: Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2023, 24 p.
17. Sedykh P.N., Mammaev T.Z., Aleksandrova M.A. *Periimplantit: prichiny vozniknoveniya i metody khirurgicheskogo lecheniya* [Peri-Implantitis: Causes and Methods of Surgical Treatment]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*, 2018, vol. 8, no. 87, pp. 292–293.
18. Sultanov A.A., Pervov Yu.Yu., Yatsenko A.K. et al. *Strukturnye osobennosti myagkikh tkanei, okruzhayushchikh implantat, i faktory, vliyayushchie na razvitie vospaleniya v periimplantatsionnom prostranstve* [Structural Features of the Soft Tissues Surrounding the Implant and Factors Affecting the Development of Inflammation in the Reimplant Space]. *Problemy stomatologii*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 11–16.
19. Plyukhin D.V., Astashina N.B., Sosnin D.Yu., Mudrova O.A. *Ekspiremental'naya model' periimplantita* [An Experimental Model of Peri-Implantitis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2019, vol. 63, no. 2, pp. 153–158.
20. Yumashev A.V. *Mezodientsefal'naya modulyatsiya v komplekse lecheniya i profilaktiki vospalitel'nykh oslozhnenii u patsientov s ortopedicheskimi konstruktivnymi pri dental'noi implantatsii: dis. ... d-ra med. nauk* [Mesodiencephalic modulation in the complex of treatment and prevention of inflammatory complications in patients with orthopedic constructions in dental implantation: Doct. Diss.]. Moscow, 2018, 322 p.
21. Altay M.A., Tozoğlu S., Yıldırım N., Özarslan M.M. Is History of Periodontitis a Risk Factor for Peri-implant Disease? A Pilot Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2018, vol. 33(1), pp. 152–160. DOI: 10.11607/jomi.5781.
22. Arunyanak S.P., Sophon N., Tangsathian T. et al. The effect of factors related to periodontal status toward peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.*, 2019, vol. 30(8), pp. 791–799. DOI: 10.1111/clr.13461.
23. Biju D., Arumugam P., Kannan S. et al. Development, characterization, and biocompatibility and corrosion analyses of a silver-decorated graphene oxide and chitosan surface coating for titanium dental implants: A preliminary report. *Dent Med Probl.*, 2024, vol. 61(4), pp. 627–632. DOI: 10.17219/dmp/187107.
24. Charalampakis G., Belibasakis G.N. Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence*, 2015, vol. 6(3), pp. 183–187. DOI: 10.4161/21505594.2014.980661.
25. Clementini M., Rossetti P.H., Penarrocha D. et al. Systemic risk factors for periimplant bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral. Maxil- lofac. Surg.*, 2014, vol. 43, pp. 323–334.
26. Dhingra K., Jeng J.H. Are partially edentulous patients with a history of severe periodontitis more prone to develop peri-implantitis over the long term? *Evid Based Dent.*, 2022, vol. 23(2), pp. 81–83. DOI: 10.1038/s41432-022-0269-4.
27. Ferreira S.D., Martins C.C., Amaral S.A. et al. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Dent.*, 2018, vol. 79, pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.09.010.
28. Flanagan D. Apical (retrograde) peri-implantitis: a case report of an active lesion. *J Oral Implan- tol.*, 2002, vol. 28(2), pp. 92–96.
29. Furquim F., Deliberador T., Giacomel M. et al. Microbial evaluation of implant surface: a clinical study comparing submerged, non-submerged and immediately loaded implants. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 2022, vol. 21. DOI: 10.20396/bjos.v21i00.8664809.
30. Ge W.Y., Li R., Zhang Y., Liang M.Y. Analysis of the potential profile and influencing factors for oral frailty in elderly patients with dental implants. *BMC Oral Health*, 2024, vol. 24(1), p. 1079. DOI: 10.1186/s12903-024-04855-w.

31. Hasanoglu Erbasar G.N., Hocaoglu T.P., Erbasar R.C. Risk factors associated with short dental implant success: a long-term retrospective evaluation of patients followed up for up to 9 years. *Braz Oral Res.*, 2019, vol. 33, e030. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0030.
32. Heitz-Mayfield L., Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2009, vol. 24, pp. 39–68.
33. Huang Y.F., Chang C.T., Lin C.H., Shen Y.F. Prosthodontic rehabilitation with all-on-four implant treatment combined CAD/CAM prosthesis in an oral cancer patient: a case report. *BMC Oral Health.*, 2024, vol. 24(1), p. 1080. DOI: 10.1186/s12903-024-04821-6.
34. Jia P., Guo X., Ye J. et al. Microbiome of diseased and healthy implants—a comprehensive microbial data analysis. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2024, vol. 14, 1445751. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1445751.
35. Park H.S., Jeong S.H., Kwon O.W. Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 2006, vol. 130, № 1, pp. 18–25.
36. Pokrowiecki R., Mielczarek A., Zaręba T., Tyski S. Oral microbiome and peri-implant diseases – where are we now? *Ther Clin Risk Manag.*, 2017, vol. 13, pp. 1529–1542.
37. Preethanath R.S., AlNahas N.W., Bin Huraib S.M. et al. Microbiome of dental implants and its clinical aspect. *Microbial Pathogenesis*, 2017, vol. 106, pp. 20–24. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.02.009.
38. Rakic M., Grusovin M.G., Canullo L. The Microbiologic Profile Associated with Peri-Implantitis in Humans: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants.*, 2016, vol. 31(2), pp. 359–368. DOI: 10.11607/jomi.4150.
39. Roos-Jansaker A.M., Renvert S., Egelberg J. Treatment of periimplant infections: a literature review. *J. Clin. Periodontol.*, 2003, vol. 30(6), pp. 467–485.
40. Saaby M., Karring E., Schou S., Isidor F. Factors influencing severity of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 2016, vol. 27(1), pp. 7–12. DOI: 10.1111/clr.12505.
41. Sabeva E. Secondary Etiological Factors in the Development of Peri-implantitis. *J of IMAB*, 2021, vol. 27(1), pp. 3682–3687. DOI: 10.5272/jimab.2021272.3682.
42. Snider T.N., Cottrell D., Batal H. Summary of current consensus on the effect of smoking on implant therapy. *J Mass Dent Soc Winter*, 2011, vol. 59, no. 4, pp. 20–22.
43. Thomas D.C., Bellani D., Piermatti J., Kodaganallur Pitchumani P. Systemic Factors Affecting Prognosis of Dental Implants. *Dent Clin North Am.*, 2024, vol. 68(4), pp. 555–570. DOI: 10.1016/j.cden.2024.07.001.

---

**BULAT N. KHANBIKOV – Dentist-Surgeon, Sirius LLC, Russia, Kazan; Post-Graduate Student, of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (sirius.kazan16@yandex.ru).**

---

**Формат цитирования:** Ханбиков Б.Н. Структура воспалительно-деструктивных осложнений после имплантации зубов (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2024. № 3. С. 87–97. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-87-97.



**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- А.Б. Абросимов, Е.В. Румянцева, Д.С. Блинов*  
Оценка фармакоэкономической эффективности  
персонализированной реабилитации второго этапа  
у детей с первичными иммунодефицитами: опыт одного центра..... 1
- Д.А. Азизова, А.Р. Хаирутдинова, К.Р. Назмутдинова*  
Практика применения гиалуроновых филлеров в стоматологии..... 10

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Л.А. Ефтеев, Ю.С. Есаков, Д.С. Блинов, Е.С. Марченко,  
С.Е. Зотов, Е.В. Блинова, В.Г. Шаталов*  
Экспериментальное изучение биологического действия  
порошкового никелида титана, предназначенного  
для облитерации плевральной полости ..... 17
- С.Е. Мороз, Э.А. Лаврентьева, И.В. Кастыро, М.В. Хлысталов,  
С.С. Ибадуллаева, Ю.Е. Дьяченко, А.Ф. Карташева*  
Гистологические изменения ауто трансплантатов жировой ткани у крыс  
на средних сроках послеоперационного периода..... 26
- Т.С. Свеклина, С.Б. Шустов, В.А. Козлов, С.Н. Колюбаева,  
А.Н. Кучмин, Н.А. Кочергина, П.Д. Октысюк, В.В. Коняев*  
Протеомные различия у больных сахарным диабетом 2-го типа  
и хронической сердечной недостаточностью  
с сохраненной и сниженной фракцией выброса ..... 34

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

- К.С. Георгиева, С.И. Павлова*  
Анализ повторных случаев кровотечений  
на фоне приема варфарина у пациентки чувашской популяции  
(клинический случай)..... 49
- В.Н. Диомидова, М.А. Власова, Н.П. Скуратова, Н.В. Журавлева*  
Диагностическая значимость высокочастотного ультразвукового метода  
исследования кожи при алопеции  
(с разбором клинических случаев) ..... 59
- О.А. Ефимова, В.Н. Диомидова, Н.В. Журавлева, С.А. Орлова,  
Е.А. Гурьянова, Н.С. Пушкина*  
Перстневидноклеточный рак: сложность диагностики, проблемы и решения  
(клинический случай)..... 71
- Л.А. Тимофеева, А.Г. Сузутский, Т.Н. Алешина*  
Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака  
(клинический случай)..... 81

**ОБЗОРЫ**

- Б.Н. Ханбиков*  
Структура воспалительно-деструктивных осложнений после имплантации зубов  
(обзор литературы)..... 87