

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

SECHENOV
MEDICAL JOURNAL

Том/Volume 12
№ 3, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТУТОРИАЛ ПО СТАТИСТИКЕ:

Описательная статистика
в медицинских исследованиях

БИОМЕДИЦИНА:

Тераностический подход
в лечении остеоартрита
коленного сустава

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:

Радикальное лечение
осложненной желчнокаменной
болезни у пациентов
старческого возраста



СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 1575889100

Редактор раздела «Биомедицина»

П.С. Тимашев – д-р мед. наук, проф., директор научно-технологического парка биомедицины, проф. научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>, Scopus Author ID: 6507085058

Научный редактор

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Ринцо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свиштунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейроцентра

Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. патологией человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (Саранск, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **Л. Матронарди** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **С.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патфизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачева** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфьянов** – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 28.10.2021

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2021

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, Нижегородская обл., Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60×90%.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL



Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Editor of the section "Biomedicine"

Peter S. Timashev – PhD, MD, Full-Professor, Head of Sechenov Biomedical Science & Technology Park, Professor at World-class Research Center Digital biodesign and personalized healthcare, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>, Scopus Author ID: 6507085058

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollevo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zor'kina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <http://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. McFarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastronardi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>,

Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 28.10.2021

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2021

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC BEAN

Address: 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1
Format 60×90%. Off set print. Print run 1000 copies.

РУКОВОДСТВО ПО БИМЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКЕ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Н.М. Буланов, А.Ю. Суворов, О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит, Д.В. Бутнару, М.Ю. Надинская, А.А. Заикин

БИМЕДИЦИНА

ТРАДИЦИОННЫЕ И НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕРАНОСТИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Б. Садри, Ш. Нури, Н. Хуссейн-Ханназер, Д. Мохаммади, М. Восо

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОКОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

У.Е. Курилова, А.Ю. Герасименко

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОТДАЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова

ХИРУРГИЯ

ЛИГИРОВАНИЕ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С И БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕР-НАВИГАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.В. Царьков, М.А. Поповцев, Ю.С. Медкова, А.В. Алекберзаде, Н.Н. Крылов

COVID-19

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID СИНДРОМОМ И МЕТОДЫ КЛЕТЧНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ИХ КОРРЕКЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.С. Долгополов, Г.Л. Менткевич, М.Ю. Рыков, Л.В. Чичановская

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА, РАЗВИВШЕГОСЯ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Г.Е. Рунова, А.В. Одерий, И.В. Глинкина, Ю.П. Сыч, С.Э. Мошенина, В.В. Фадеев

РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.Е. Кустов, В.И. Хрупкин, И.В. Горбачева, А.С. Воротынецов, А.Ю. Емельянов

BIOMEDICAL STATISTICS TUTORIAL

4 BASIC PRINCIPLES OF DESCRIPTIVE STATISTICS IN MEDICAL RESEARCH

Nikolay M. Bulanov, Alexander Yu. Suvorov, Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit, Denis V. Butnaru, Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin

BIOMEDICINE

17 CURRENT AND NOVEL THERANOSTIC MODALITIES FOR KNEE OSTEOARTHRITIS

Bahareh Sadri, Shirin Nouraein, Nikoo Hossein-Khannazer, Javad Mohammadi, Massoud Vosough

31 STUDY OF THE PHYSICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF NANOCOMPOSITE MATERIALS OBTAINED WITH LASER RADIATION

Uliana E. Kurilova, Alexander Yu. Gerasimenko

PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL RESEARCH

38 LONG-TERM CHANGES IN THE DENTOALVEOLAR SYSTEM OF RATS AFTER EXPERIMENTAL INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION

Natalya S. Morozova, Adil A. Mamedov, Darya Y. Lakomova, Larisa D. Maltseva, Olga L. Morozova

SURGERY

47 HAEMORRHOIDAL ARTERY LIGATION WITH AND WITHOUT DOPPLER GUIDANCE IN THE TREATMENT OF HAEMORRHOIDAL DISEASE: A SINGLE-CENTRE RANDOMIZED STUDY

Petr V. Tsarkov, Maxim A. Popovtsev, Yulia S. Medkova, Aftandil V. Alekberzade, Nikolay N. Krylov

COVID-19

56 NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH LONG COVID SYNDROME AND CELL THERAPY METHODS FOR THEIR CORRECTION: A LITERATURE REVIEW

Igor S. Dolgoplov, George L. Mentkevich, Maksim Yu. Rykov, Lesya V. Chichanovskaya

INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

68 ISOLATED IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM THAT DEVELOPED IN ADULTHOOD: A CASE REPORT

Guzel E. Runova, Anna V. Oderiy, Irina V. Glinkina, Yulia P. Sych, Sofia E. Moshenina, Valentin V. Fadeev

76 RADICAL SURGERY FOR COMPLICATED CHOLELITHIASIS IN ELDERLY PATIENTS: THREE CLINICAL CASES

Alexey E. Kustov, Valery I. Khрупкин, Irina V. Gorbacheva, Alexander S. Vorotyntsev, Andrey Y. Emelyanov



Basic principles of descriptive statistics in medical research

Nikolay M. Bulanov^{1,✉}, Alexander Yu. Suvorov¹, Oleg B. Blyuss^{1,2}, Daniil B. Munblit^{1,3},
Denis V. Butnaru¹, Maria Yu. Nadinskaia¹, Alexey A. Zaikin^{1,4}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² University of Hertfordshire
College Lane, Hatfield, AL10 9AB, United Kingdom

³ Imperial College London
Exhibition Rd, South Kensington, London, SW7 2BU, United Kingdom

⁴ University College London
Gower Street, London, WC1E 6BT, United Kingdom

Abstract

Descriptive statistics provides tools to explore, summarize and illustrate the research data. In this tutorial we discuss two main types of data – qualitative and quantitative variables, and the most common approaches to characterize data distribution numerically and graphically. This article presents two important sets of parameters – measures of the central tendency (mean, median and mode) and variation (standard deviation, quantiles) and suggests the most suitable conditions for their application. We explain the difference between the general population and random samples, that are usually analyzed in studies. The parameters which characterize the sample (for example, measures of the central tendency) are point estimates, that can differ from the respective parameters of the general population. We introduce the concept of confidence interval – the range of values, which likely includes the true value of the parameter for the general population. All concepts and definitions are illustrated with examples, which simulate the research data.

Keywords: statistics as topic; normal distribution; mean; standard deviation; quantiles; confidence interval; histogram

MeSH terms:

STATISTICS AS TOPIC

MEDICINE – STATISTICS & NUMERICAL DATA

For citation: Bulanov N.M., Suvorov A.Yu., Blyuss O.B., Munblit D.B., Butnaru D.V., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Basic principles of descriptive statistics in medical research. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 4–16.
<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>

CONTACT INFORMATION:

Nikolay M. Bulanov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: nmbulanov@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 02.08.2021

Accepted: 11.08.2021

Date of publication: 28.10.2021

УДК 61:311.1

Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях

Н.М. Буланов^{1,✉}, А.Ю. Суворов¹, О.Б. Блюсс^{1,2}, Д.Б. Мунблит^{1,3}, Д.В. Бутнару¹,
М.Ю. Надинская¹, А.А. Заикин^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² Университет Хартфордшира
Колледж Лейн, Хатфилд, AL10 9AB, Великобритания

³ Имперский колледж Лондона
Экзибишн роуд, Южный Кенсингтон, Лондон, SW7 2BU, Великобритания

⁴ Университетский колледж Лондона
Гоуэр стрит, Лондон, WC1E 6BT, Великобритания

Аннотация

Описательная статистика – дисциплина, которая объединяет методы оценки, обобщения и представления данных. В этом руководстве авторы представляют два основных типа данных: качественные и количественные переменные, а также наиболее распространенные подходы к числовому и графическому описанию их распределений. В статье описаны два основных набора параметров: меры центральной тенденции (среднее арифметическое, медиана, мода) и вариации (стандартное отклонение, квантили), а также предложены подходы к их практическому применению. Авторы объясняют различия между генеральной совокупностью и случайными выборками, которые обычно становятся предметом научных исследований. Показатели, которые характеризуют выборку, например меры центральной тенденции, представляют точечные оценки, которые могут отличаться от соответствующих характеристик общей популяции. Руководство знакомит читателя с концепцией доверительного интервала – диапазона значений, который с определенной вероятностью содержит истинное значение соответствующего параметра общей популяции. Все представленные концепции и определения проиллюстрированы примерами, которые имитируют данные реальных медицинских исследований.

Ключевые слова: статистика как раздел; нормальное распределение; среднее арифметическое; среднеквадратическое (стандартное) отклонение; квантили; доверительный интервал; гистограмма

Рубрики MeSH:

СТАТИСТИКА КАК ТЕМА

МЕДИЦИНА – СТАТИСТИКА

Для цитирования: Буланов Н.М., Суворов А.Ю., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Бутнару Д.В., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 4–16. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Буланов Николай Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: nmbulanov@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 02.08.2021

Принята: 11.08.2021

Дата печати: 28.10.2021

List of abbreviations

CI – confidence interval

IQR – interquartile range

SCr – serum creatinine

SD – standard deviation

SE – standard error

One of the most famous and influential statisticians of the 20th century Ronald Fisher wrote in his work ‘On the mathematical foundations of theoretical statistics’ that ‘...the object of statistical methods is the reduction of data. A quantity of data ...is to be replaced by relative few quantities which shall adequately represent the whole’ [1]. This quotation perfectly reflects the essence of descriptive statistics, the branch of statistics devoted to the summarization and description of data, which provides tools to explore data sets and illustrate the data. Medical research can combine data from hundreds or thousands of observation units (individual patients, animals, cells, or other objects) that cannot be understood individually. However, researchers are usually interested in a limited number of parameters (for example age or smoking status), which can be summarized and illustrated using the principles of descriptive statistics to get the impression about the whole studied sample. In other words, we aim to express the properties of the entire sample with several measures or one figure.

Data exploration and summary is the first and one of the most important steps in statistical analysis. The aim of this step is to describe and summarize the collected data properly to understand their features. As a result, scientists identify a suitable parametric model, which describes the distribution of the data. This phase is crucial because this model defines further approaches to the testing of statistical hypothesis. Thus, the main aims of descriptive statistics are to explore the research data, identify data distribution, detect errors, and reveal unusual values (outliers). Descriptive statistics also helps to assess the proportion of missing data and bias. In general, an adequate and clear presentation of the data indicates that the researcher has collected, analyzed, and interpreted them correctly.

The aim of this tutorial is to present the basic methods of data description for different types of variables, including their graphical presentation.

General population and random samples

One should keep in mind that we usually analyze a random sample derived from the general population, for example, a group of patients with myocardial infarction, randomly chosen from

one or several tertiary centers. However, when we analyze the sample, we aim to make some conclusions about the general population (in this example all real-world patients with myocardial infarction), which cannot be analyzed directly. Each value calculated from the sample is an estimate for the population parameter (for example, arithmetic mean of some parameter in the sample is an estimate of the population mean), and they are called *point estimates*. Since point estimates are inferred from a random sample under some uncertainty all our statements will be *probability* statements. To better understand some concepts presented in this article we recommend that you recall the basic definitions of probability theory and set theory presented in the first tutorial [2].

TYPES OF VARIABLES

In statistics a *variable* is a characteristic that describes the studied object (patient, animal, cell line etc.) and can take different values (‘vary’). The choice of variables depends on the study objectives. Exposures and outcomes are also variables from the statistical point of view (more on exposures and in outcomes in different study designs in the previous tutorial) [3]. The examples of variables include sex, age, concentration of a biomarker, gravidity (number of pregnancies), tumor grade, history of smoking etc. The initial step of any experimental analysis includes the selection of variables and assessment of their measurement scale. There are two main types of data – quantitative and qualitative (Fig. 1).

Quantitative variables (numerical, metric) can be measured numerically, or in other words their magnitude can be represented by a metric scale, for example, they can be counted or measured in meters, kilograms, mmol/L, or any other units. Quantitative variables are classified into continuous and discrete variables.

Continuous variables can take an unlimited number of values between any two points of measurement, including whole numbers and fractions. For example, weight, bilirubin concentration, and body temperature are continuous variables.

Discrete variables can only take a limited number of values, that are usually whole numbers. For example, number of disease relapses or number

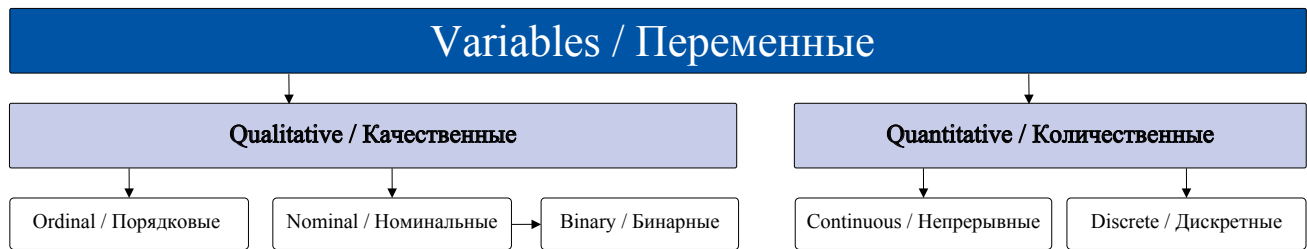


FIG. 1. Types of variables.
РИС. 1. Типы переменных.

of cells per high-power field of the microscope are discrete variables.

Qualitative variables (categorical) cannot be measured, instead they are classified as categories. For example, hair color cannot be measured on a metric scale, but it can be classified into several groups (categories): black, blonde, red, etc. Qualitative parameters can be further divided into ordinal and nominal.

Ordinal variables are ordered according to a rank. For example, tumor grades are not measured on a metric scale, nevertheless higher ranks represent more severe disease.

Nominal variables are unordered (for example, place of living, occupation, etc.). One of the most common types of nominal variables are *binary variables (dichotomous)* that can only take two values (developed the studied outcome or not, survived or died, male or female).

Sometimes statisticians use additional classifications for different variables, that are not described in this review. The details can be found in textbooks on biomedical statistics [4].

SUMMARIZING CONTINUOUS DATA

Data distribution and histograms

As we have already mentioned the aim of descriptive statistics is to describe some data that are usually derived from a random sample of patients (or other observations). Each parameter can take different values, and the scientists are usually interested in the assessment of probability of each outcome.

First, we can visualize data *distribution*. We need to sort all observed values in the ascending order and group into small ranges (intervals) of the same size, called *bins* or *class intervals*. Then, we count how often the observed values fall into different bins in the studied data sample. Graphical representation of this method is called histogram. The width and the quantity of bins depends on the range of values that are grouped into a bin. The less the range – the narrower are the bins.

For example, we measure serum creatinine (SCr) level (mcmol/L) in a random sample of 20 patients. The results ranging from the lowest to the highest are the following: 133.5; 133.8; 138.0; 138.2; 139.3; 142.2; 143.1; 144.1; 145.0; 149.0; 149.1; 149.3; 151.0; 151.9; 152.5; 152.8; 153.4; 153.8; 158.7; 158.9.

Each blue bar on the histogram presented in Figure 2 represents a bin (a small range of SCr concentration on X-axis). The height of each bin represents the number of patients with SCr concentration inside the bin concentration range (Y-axis). As you can see, there are two patients with SCr level between 130 and 134.9 mcmol/L, three patients with SCr between 135 and 139.9 mcmol/L, three patients – with SCr between 140 and 144.9 mcmol/L etc.

Usually, we want to assess the probability of a patient having some random SCr value (call it X, for example) within our range of concentration. However, frequency histograms only show the counts of each outcome, but not their *probability*. To access this probability, we need to construct a *probability*

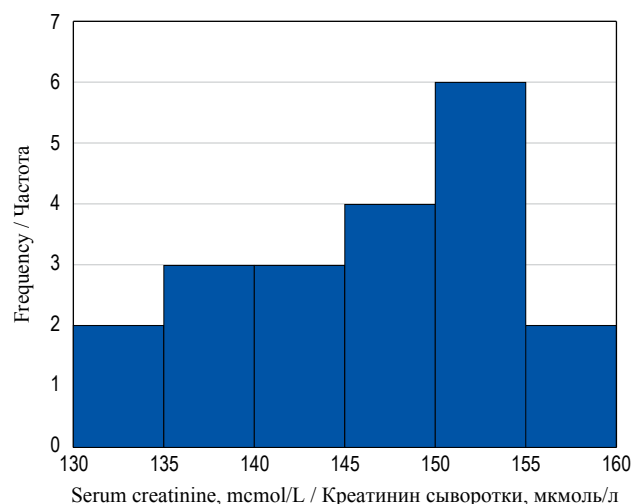


FIG. 2. Frequency histogram of serum creatinine concentration distribution.

РИС. 2. Гистограмма распределения частот концентрации креатинина.

distribution. We need to normalize the histogram by dividing the count in each column by the number of observations multiplied by the class width. The resulting plot is called the density plot (Fig. 3). The shape of the histogram has not changed, but now it demonstrates *probability density function*, and the *area* of each bin (column) is equal to the probability of some event (basically SCr concentration taking the value within some interval). The area under the whole histogram (in blue) is equal to 1.0 (100%) as it equals the sum of probabilities of all possible outcomes in the sample space. It should be noted that the Y-axis values do not indicate the probability, and we should measure the *area* in each bin instead.

The area under the histogram is equal to the sum of areas of all bins. And as the width of each bin is equal to 5 and the height can be derived from the values on the Y-axis, we can calculate the area (S) under the entire histogram to check our previous definitions:

$$S = (0.02 \times 5) + (0.03 \times 5) + (0.03 \times 5) + (0.04 \times 5) + (0.06 \times 5) + (0.02 \times 5) = 1.0.$$

It is equal to 1.0 (or 100%). We can calculate the probability of any given event (in our case the probability of SCr value in a certain interval) in a similar way. For example, the probability of obtaining the value between from 130

to 134.9 mcmol/L is equal to $(0.02 \times 5) = 0.1$ (or 10%). Similarly, we can calculate the probability of obtaining SCr concentration of less than 145 mcmol/L. It is equal to the area of bins from the lowest value to 144.9:

$$(0.02 \times 5) + (0.03 \times 5) + (0.03 \times 5) = 0.4 \text{ (or 40\%).}$$

The example above only describes 20 individual observations, but in clinical research a scientist often analyzes extremely large samples of continuous values. In large samples we can choose finer intervals for each column – as a result the histogram becomes smoother resembling a curve (Fig. 4). Area under curve can be found by making a definite integral between two points on X-axis, and it will be equal to the probability of an individual measure (observation) to fall into the predefined limit between these two values. Hence the finer the interval we take, the smaller the probability will be of the SCr concentration falling exactly within these limits because the area under the curve will be smaller.

Numerical description of continuous data distribution

Histogram demonstrates distribution of the values graphically, but it can also be characterized numerically. There is a set of parameters that describe different cut points of the data distribution.

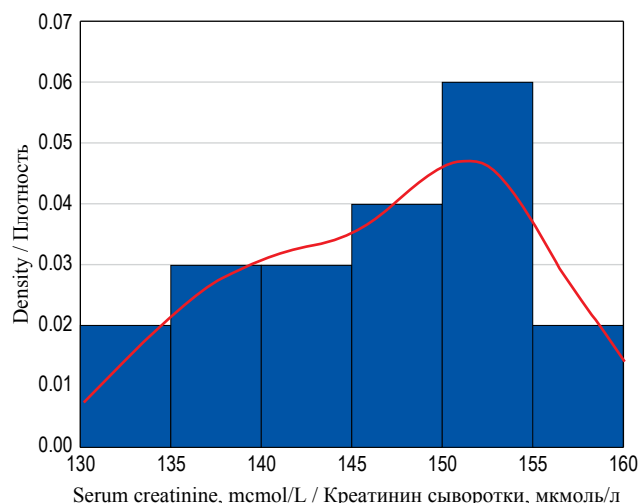


FIG. 3. Density histogram of the serum creatinine concentration with a probability density function (red curve).

РИС. 3. Гистограмма распределения плотности вероятностей концентрации креатинина сыворотки с функцией плотности вероятностей (красная кривая).

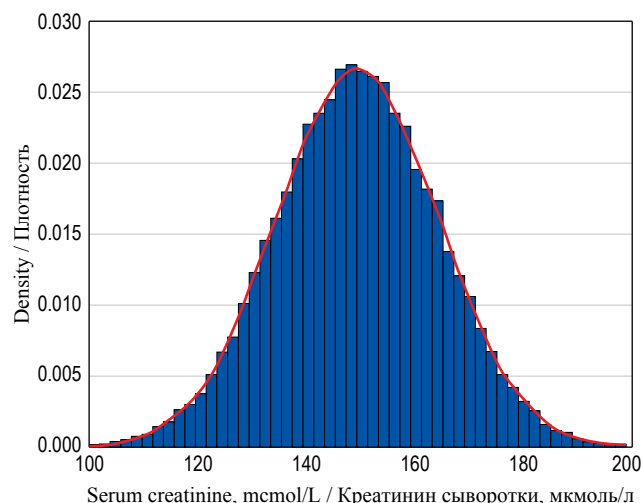


FIG. 4. Probability density distribution for 25 000 random observations of serum creatinine concentration with a probability density function (red curve).

РИС. 4. Распределение плотности вероятностей для 25 000 случайных измерений концентрации креатинина сыворотки с функцией плотности вероятностей (красная кривая).

Quantiles are cut points that divide the entire range of values (probabilities) into equal intervals. In the example with SCr, more than 10% (0.1) of values are located below 135 (or in the other words the probability of a value to fall into the interval below 135 is 10%). Thus, 135 is a 0.1 (10%) quantile. In the same example 145 is a 0.4 (or 40%) quantile.

Some quantiles have special names that are used depending on the number of intervals created. One of the most common types of quantiles are percentiles (100 intervals, or in other words the probability given as percentage). Percentiles are often used to describe population statistics in medicine. For example, the phrase ‘the 90th percentile of weight for 3-year-old boys is equal to 17.41 kg’ means that 90% of 3-year-old boys weigh less than 17.41 kg.

Another commonly used type of quantiles are *quartiles*, which divide the distribution into four equal intervals. The 0.25 quantile (or the 25th percentile), which separates 25% of the values, is called *the first quartile* (or the lower quartile, Q_1). The 0.5 quantile (or the 50th percentile) is called *median* (or *the second quartile*, Q_2). Fifty percent of all values are located below the median and another 50% above the median. And the 0.75 quantile (or the 75% percentile) is called *the upper or the third quartile* (Q_3). In the example above the lower quartile is equal to 141.5, median is equal to 149.1, and the upper quartile is equal to 152.6 mmol/L.

Describing central tendency and variance

There are several parameters that are used to describe distribution of continuous variables, some of which describe central tendency while the others describe variance. *Central tendency* (also called measure of central tendency, location or center of the distribution) represents the most typical value for a probability distribution. Median, mean and mode are the most common parameters that measure central tendency.

Mean (arithmetic mean, abbreviated μ for the general population and $\bar{x}$ for the sample) is a sum of all values, divided by their total number (n).

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}.$$

Mean is not the best way to describe asymmetric distributions since it might be affected by the presence of outliers (extremely large or extremely small values). In the example above sample mean is equal to 146.9 mmol/L.

Median ($\tilde{x}$) is the 0.5 quantile, described in the previous section. In contrast to mean, median would not change significantly (‘less sensitive’) in the presence of several (even extremely large) outliers. If the number of observations is odd, median is calculated the following way:

$$\tilde{x} = \frac{x_{(n+1)}}{2}.$$

If the number of observations is even, it is equal to:

$$\tilde{x} = \frac{x_{(n/2)} + x_{(1+\frac{n}{2})}}{2}.$$

Median is a very convenient parameter because it can be used to describe different types of data distribution (not only normal).

Mode is the most frequent value of the studied variable (or the absolute maximum of the distribution – the highest point on the histogram).

Median, mean and mode are different measures which take different values in most distributions. However, in symmetrical distributions, including normal distribution, their values are equal (Fig. 5B). *Normal distribution* (Gaussian) is a probability distribution that is symmetric about the mean (a bell-shaped curve), or in other words, the closer the value is to the mean, the higher is the frequency.

In real-life settings most distributions are not perfectly normal. Additional parameters, which describe the distribution are *skewness* (measure of asymmetry), and *kurtosis* (measure of the combined weight of a distribution’s tails relative to the center of the distribution). In a positively skewed distribution most values are clustered around the left tail, and the right tail is longer (Fig. 5A). On the opposite, in a negatively skewed distribution, most values are located around the right tail, and the left tail is longer (Fig. 5C).

Kurtosis is a measure which describes the shape of the tails of the distribution (Fig. 6). Platykurtic distributions (negative kurtosis) are flatter with shorter tails (‘light’ tails) because less values are located in tails. Leptokurtic distributions (positive kurtosis) are sharper, and their tails are longer (‘heavy’ tails) as there are more values located in the tails. Normal distributions are mesokurtic and have no skew.

There are several parameters that describe variation (or spread of the data), including range,

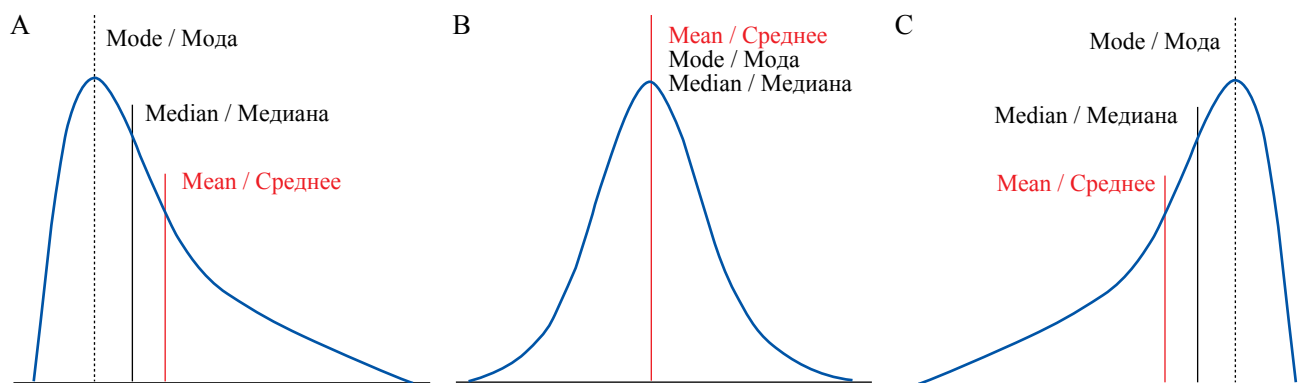


FIG. 5. Different types of probability distribution: A – Positive skew. B – Zero skew (symmetrical distribution). C – Negative skew.

РИС. 5. Различные типы распределения вероятностей: А – Положительный коэффициент асимметрии. В – Коэффициент асимметрии равен нулю (симметричное распределение). С – Отрицательный коэффициент асимметрии.

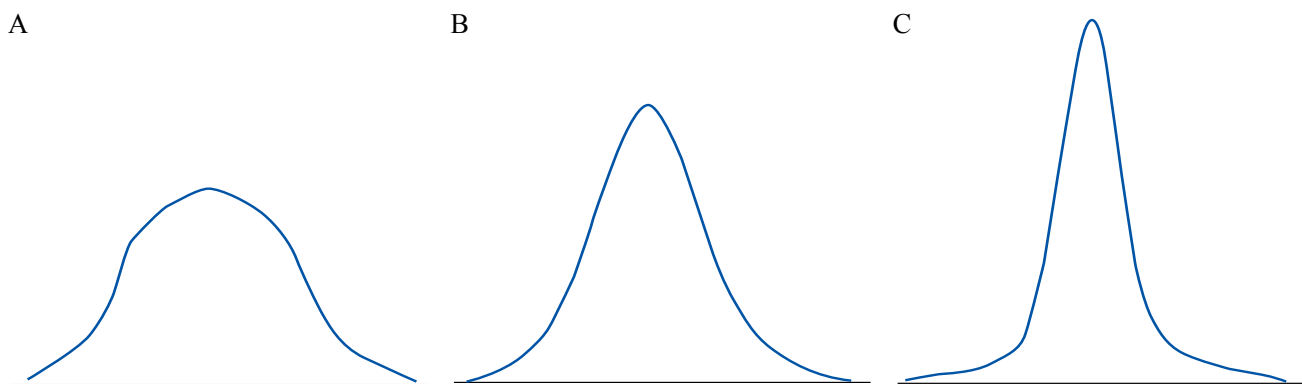


FIG. 6. Distributions with different kurtosis: A – Platykurtic (negative kurtosis). B – Mesokurtic (zero kurtosis). C – Leptokurtic (positive kurtosis).

РИС. 6. Распределения с различными коэффициентами эксцесса: А – Платикуртическое распределение (отрицательный коэффициент эксцесса). В – Мезокуртическое распределение (коэффициент эксцесса равен нулю). С – Лептокуртическое распределение (положительный коэффициент эксцесса).

interquartile range (IQR), variance and standard deviation (SD).

Minimum and maximum are the smallest and the largest values in the studied sample, respectively. In the example with SCr, concentration minimum is 133.5, and maximum is 158.9. *Range* is the difference between the maximum and the minimum values. It does not provide information about distribution of the data between these values. Range might be very large in large samples that include outliers. This measure of variation can be misleading if it is interpreted without additional data.

Variance and *SD* are among the most common ways to assess the spread of the data. Most individual values of some variable deviate from the mean value. Deviation is equal to the difference between the individual value and the mean. The closer the values are to the mean, the smaller are their deviations, and vice versa. Deviations for values larger

than mean will be positive, and for values smaller than mean they will be negative. Hence it is not possible to calculate the average for deviations because it will be equal to zero. To overcome this *variance* is calculated as the sum of squares of deviations, divided by the number of observations minus one (this denominator is called *degrees of freedom*):

$$Var = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}.$$

However, reporting variance is a bit impractical because it is measured in square units, for example, variance for height measured in meters will be expressed in squared meters. That is why traditionally the dispersion of the data is reported using the *SD* (abbreviated as σ for the general population or *SD* for the sample), which is simply a square root of the variance:

$$SD = \sqrt{Var}.$$

It should be noted that SD is measured in the same units as the variable and the respective mean. That is why many authors present the studied variables as mean $\pm$ SD with appropriate units, for example, “mean SCr concentration was equal to 146.9 ± 7.6 $\mu\text{mol/L}$ ”. However, in non-normal distributions the values of SD and mean can be misleading and counterintuitive, so it is better to report median and IQR. For normal distributions 68.27% of the data lie within one SD from the mean, 95.45% (which is almost equal to the 95% confidence interval (CI) – see next paragraph) – within two SD from the mean, and 99.73% – within three SD from the mean.

IQR is the difference between the lower and the upper quartiles that were described in the previous section. IQR provides information about the spread of the middle 50% of the data. IQR is less sensitive to the size of the sample size and does not depend on the presence of extremely high or extremely low values.

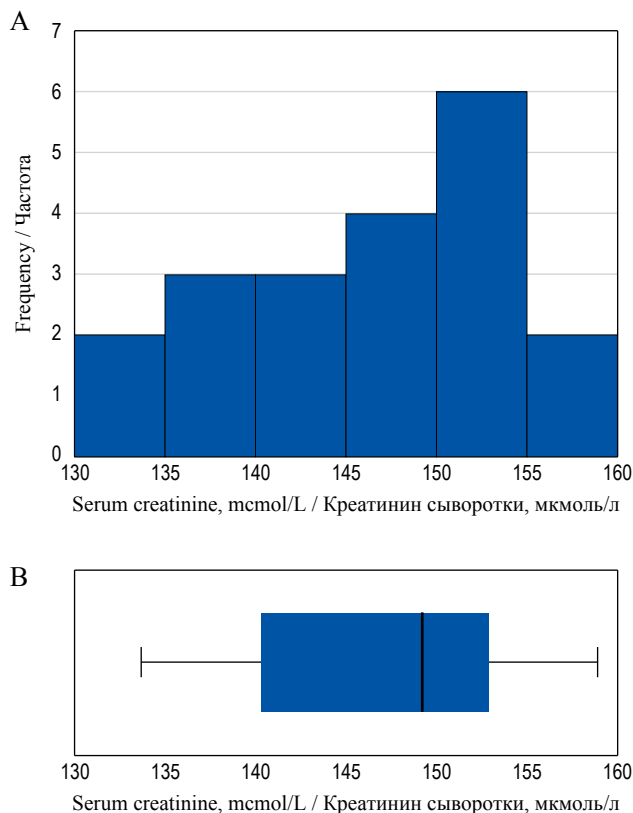


FIG. 7. Histogram (A) and box-plot (B) demonstrating the same distribution.

РИС. 7. Гистограмма (A) и диаграмма размаха (B), иллюстрирующие одно и то же распределение.

Box-plots

Quartiles, including median, as well as minimum and maximum are graphically represented by the *box-plot diagram* (or *box-and-whiskers diagram*). Figure 7a shows the probability density histogram and the box plot diagram for the same set of data (see example with SCr concentration distribution). In the given example the bold line inside the box illustrates the median, the sides of the blue box are the upper and the lower quartiles and the whiskers show the minimum and the maximum values (Fig. 7B).

However, in some cases the whiskers can represent $1.5 \times \text{IQR}$ above the upper quartile and $1.5 \times \text{IQR}$ below the lower quartile, and all other values that do not fall into this range are marked as *outliers*. Outliers are data points that significantly differ from other observations (Fig. 8). They are usually represented as separate dots on the chart. Box-plots can be preferable to histograms when you want to present or compare the same continuous variable in several subgroups because there can be several box-plots in one figure (Fig. 8).

Confidence Interval

While sample mean is a point estimate (provides a single value) for the population mean, CI is an interval estimate (which provides a range of possible values). *95% confidence interval* (CI) includes 95% of the values of the data sample. 95% CI is located

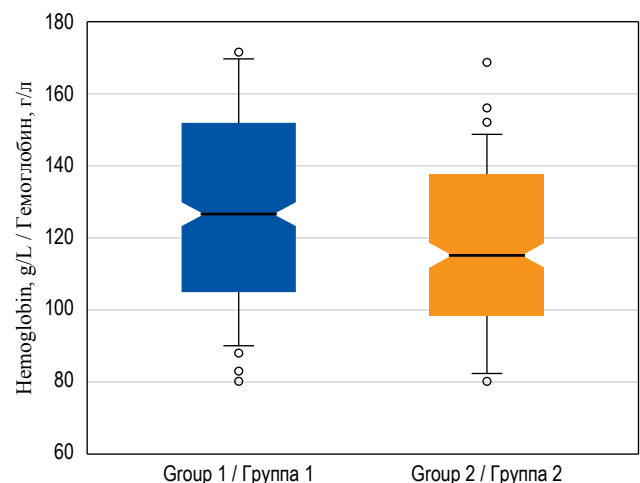


FIG. 8. Box-plots demonstrating hemoglobin median with 95% confidence interval, interquartile range, and outliers in two groups of patients.

РИС. 8. Диаграммы размаха, изображающие медиану концентрации гемоглобина с 95% доверительным интервалом, интерквартильный размах и выбросы в двух группах пациентов.

between the 0.025 quantile and 0.975 quantile. In some texts CI is defined as a range of values that contains the true mean value (population μ) with a probability of 95%. However, a more precise but less intuitive definition of the 95% CI is the following: ‘if the level of confidence is set at 95%, it means that if data collection and analysis could be replicated many times, the CI should include within it the correct value of the measure 95% of the time’. Hence if 100 different samples are taken and a 95% CI computed for each sample, then approximately 95 of the 100 CI will contain the true population mean value (μ) [5]. Thus, CI indicates the potential random error in the sample. However, you cannot know the true value of the studied parameter in the entire population (unless you generate data to perform a complex simulation), so there is no way to check whether it really falls within the CI or not. The lengths of CI depend on the absolute sample size. In general, large sample sizes will produce smaller range 95% CI’s and vice versa. Sometimes, researchers use 99% CI located between the 0.005 and 0.995 quantiles, or 90% CI. The wider CI you use, the higher the chance that it contains the true value [6].

CI can be calculated for almost any point estimate, including median, mode, ratio, etc. For example, Figure 8 demonstrates box-plots, where ‘notches’ around the median demonstrate the 95% CI for the median.

Standard error (SE) measures the deviation of a sample statistic (point estimate) from a population statistic. SE depends on sample size and SD of a statistic. The larger the sample size and the smaller the SD, the lower the SE. If the SE is too large, the data is biased, and we cannot infer correct conclusions. In the real-life setting we rarely know the true values of the population statistics, and SE is usually calculated on the basis of point estimates.

It should be mentioned that calculation of 95% CI is usually required for hypothesis testing, and it must be reported for the values, which describe effect size in clinical research. However, it is rarely plausible to provide CI and SE for the description of initial parameters in the manuscript.

NUMERICAL AND GRAPHICAL PRESENTATION OF QUALITATIVE DATA

Traditionally, qualitative variables are presented as absolute values and frequencies (%). If the number of categories is more than two, these parameters should be reported for each category. For example: “Among 95 patients on renal replacement therapy 72

(76%) were treated with hemodialysis, 20 (21%) – with peritoneal dialysis, and 3 (3%) received kidney transplant”. If data for some patients are missing, this should also be reported.

An alternative way to report binary outcomes is odds. Odds are the ratio between the probability that the outcome will occur and the probability that the outcome will not occur. For example, in the studied group of 100 patients, 20 developed myocardial infarction and 80 did not. The probability (p) of MI is equal to: $20/100 = 0.2$. The probability that MI will not occur is equal to $(1 - 0.2) = 0.8$. According to the definition odds are calculated as:

$$\frac{p}{(1-p)}.$$

Thus, odds of MI are equal to $0.2/0.8 = 0.25$ or ‘1 to 4’. In other words, in every five patients, one will develop MI, and four will not. Odds are rarely reported *per se*, but they are often used to assess the relationship between two binary variables, for example the presence (or absence) of the risk factor and outcome, by calculating odds ratio (more on that in the previous) [3].

CI’s can be calculated for binominal distributions as well as for continuous. 95% CI for a proportion indicates that there is a 95% chance that this range contains the true value of the proportion of the entire population (or that in 100 random samples obtained from the population in 95 the CI will include the true value). There are several ways to calculate 95% CI for a proportion (Clopper-Pearson, Wald, modified Wald) that can be done in most of the statistical programs.

Qualitative data can be visualized using different types of diagrams, for example, bar diagrams. In bar diagrams each bar represents the frequency of each category of the variable either in absolute numbers or percentage (Fig. 9A). In contrast to histogram, bar diagrams contain gaps between different categories, and no area calculation is required to assess probability of outcomes. Another type of chart for qualitative data is pie diagram, where the whole circle represents 100% of data, and each separate segment – different categories (Fig. 9B).

Sometimes it is useful to transform quantitative data into qualitative categories to demonstrate the proportion of patients that have the values within different intervals. For example, if you report glomerular filtration rate in a group of patients with kidney disease you can present not only mean $\pm$ SD, but also divide the values of this variable into several

intervals that seem important and present them as categories, like <15 mL/min, $15 - 59.9$ mL/min, and ≥ 60 mL/min. Then you can describe the proportion of patients comprising each category.

HOW TO CALCULATE AND PRESENT DESCRIPTIVE STATISTICS

While it is very important for the researcher to understand different descriptive parameters and the way they are calculated, it is not plausible to analyze the data manually. We recommend using statistical software like SPSS, Stata, R, etc., for all analyses. For example, all sample distributions and plots for continuous data in this publication were generated in R. However, there are several matters that should be taken into account to obtain adequate data and present them properly.

One of the most important practical issues, which is often overlooked by postgraduate students, is the coding of the variables. All statistical programs operate with numbers, so the database should only include variables coded as numeric values for each observation. It is easy to do it for quantitative data – one should just input the obtained values, using the identical metric scale for all observations. For example, patients' height must be recorded either in meters or in centimeters for all patients, but you cannot use both. If the data are provided in a different scale for some observations, you must transform them before starting any other calculations. All qualitative variables should be coded in numbers, for example '0' if the patient survived and '1' if the patient died.

When reporting quantitative data, you should choose which parameters are the most adequate to describe your sample. Mean with SD, 95% CI, median with IQR can be calculated for most types of data distributions, but some of these parameters might be less suitable than others (despite being mathematically correct). You can (and should) calculate all these parameters during the preliminary analysis. Nevertheless, only one set of parameters is usually reported in the publication. Traditionally, it is recommended to report mean $\pm$ SD (sometimes providing minimum and maximum in the brackets) for normally distributed data. For non-normally distributed quantitative variables, median with the lower and upper quartile values (in brackets) will be more informative. Sometimes, if you report mean and SD for non-normally distributed variables the numbers might be confusing. For example, the value of SD might be larger than mean: 'mean postoperative follow-up period was 11.8 ± 12.1 days. It seems that in some patients follow up time was negative, which is impossible in real life. In fact, these values have probably been calculated correctly, however they describe non-normally distributed variable. In this case median and IQR would be more suitable: 'median postoperative follow-up period was 8 [5; 19] days.

Thus, it is extremely important to assess the type of distribution. In fact, there is a complex classification of distributions, but for qualitative data we usually need to decide first whether it is normal or not normal. There are several graphical and numerical methods (so called *normality tests*) to test this assumption: Shapiro–Wilk

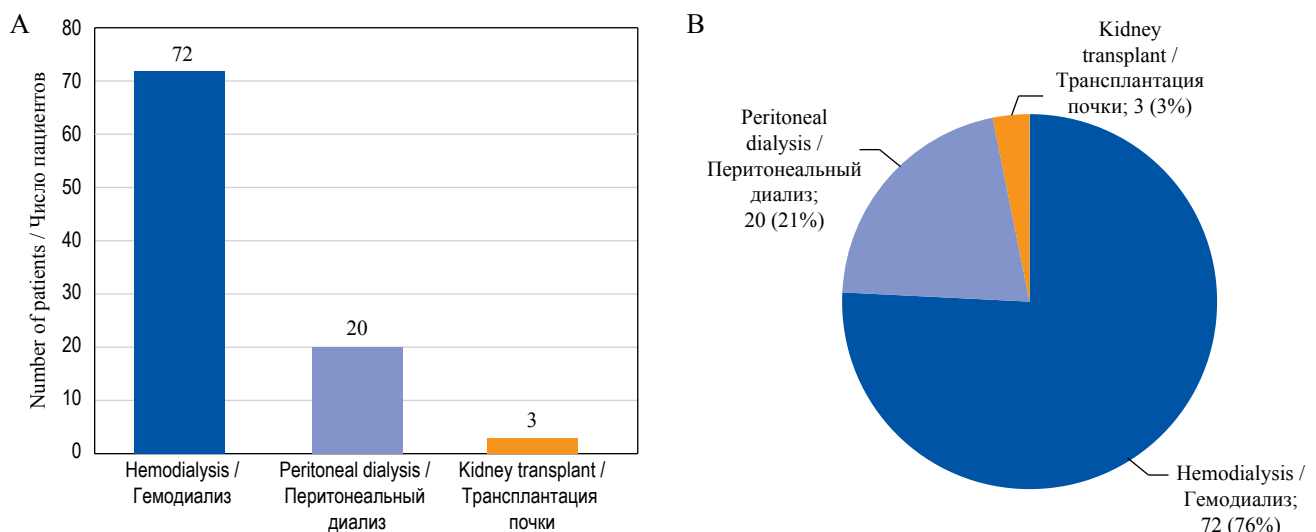


FIG. 9. Graphical representation of the qualitative data. A – Bar diagram. B – Pie diagram.

РИС. 9. Графическое представление количественных данных. А – Столбиковая диаграмма. В – Круговая диаграмма.

Table. Example of characteristics of the studied groups of patients
Таблица. Пример представления характеристик исследуемых групп пациентов

	Group 1 / Группа 1 n = 129	Group 2 / Группа 2 n = 131
Male sex / Мужской пол, n (%)	74 (57.4)	68 (51.9)
Hemoglobin, g/L / Гемоглобин, г/л	132 ± 19	128 ± 17
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$ / Креатинин сыворотки / мкмоль/л	201.1 [118.4; 378.5]	231.9 [126.7; 344.6]

Note: qualitative nominal variable (male sex) is provided in absolute numbers and frequencies. Quantitative variables are given either as mean $\pm$ SD for normally distributed data or as median [Q_1 , Q_3] for non-normally distributed data in both groups.

Примечание: качественная номинальная переменная (мужской пол) представлена в абсолютных значениях и частотах (%). Количественные переменные представлены либо как среднее $\pm$ стандартное отклонение для нормально распределенных данных, либо как медиана [Q_1 , Q_3] для ненормально распределенных данных в обеих группах.

test, Kolmogorov–Smirnov test, Lilliefors test (a modification of the Kolmogorov–Smirnov test), Anderson–Darling test, quantile-quantile plots (Q-Q plots) and several others [7]. We do not provide any details about normality tests in this article because this is a part of inferential statistics, a special case of hypothesis testing. One of the most commonly used and powerful normality tests is Shapiro–Wilk test, which can be performed in all up-to-date statistical software [8]. Some researchers recommend Shapiro–Wilk test as the best normality test.

The normality test and parameters chosen for data description must be provided in Methods section of the publication. Always report the total number of individual observations in the sample and in each subgroup for both qualitative and quantitative data!

If you create histograms, it is important to choose an adequate number and width of bins. There are several approaches described in the literature (Sturges' rule, Scott's rule, Freedman and Diaconis' rule, etc.) [9]. Some authors suggest to choose the number of bins equal to the square root of the number of observations [10].

Descriptive statistics is often presented in tables, where each row represents a variable and each column – a group of patients (table). The first column contains

variable names and measurement units. The total number of observations (patients) in each group must be provided in the headers. To illustrate distribution of the parameter of interest in the first and the second group, you can provide a box-plot instead (Figure Box-plot). It should be mentioned that different statistical software utilizes various approaches to the calculation of quartiles, as a result the values of the upper and lower quartiles and the shape of box-plots might vary for the same data sets [11].

This tutorial covers only the most basic principles of descriptive statistics. Further details can be found in textbooks on statistics in medicine [4, 6].

CONCLUSION

Similar to descriptive studies that provide basis for generating proper hypotheses and planning further research, descriptive statistics helps to understand the sampled data and lays the foundation for further inferential analysis. Every medical student, postgraduate student, doctor and researcher should be able to interpret and calculate the basic point estimates and intervals to be able to understand how the sample data relate to the general population, assess the published data properly, and provide adequate reports in their own research.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikolay M. Bulanov, Alexander Yu. Suvorov, Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit, Alexey A. Zaikin and Maria Yu. Nadinskaia, participated in writing the text of the manuscript. Oleg B. Blyuss and Daniil B. Munblit searched and analyzed the literature on the review topic. Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit and Denis V. Butnaru developed the general concept of the article and supervised its writing. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.М. Буланов, А.Ю. Суворов, О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит, А.А. Заикин и М.Ю. Надинская участвовали в написании текста рукописи. О.Б. Блюсс и Д.Б. Мунблит выполняли поиск и анализ литературы по теме обзора. О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит и Д.В. Бутнару разработали общую концепцию статьи и осуществляли руководство ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- 1 Fisher R.A. On the mathematical foundations of theoretical statistics. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character. 1922. Vol. 222. P. 309–368. <https://doi.org/10.1098/rsta.1922.0009>
- 2 Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., et al. Venn diagrams and probability in clinical research. Sechenov Med J. 2020; 11(4): 5–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.5-14>
- 3 Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., et al. Studies and research design in medicine. Sechenov Med J. 2021; 12(1): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17>
- 4 Kirkwood B., Stern J. Essential Medical Statistics. 2nd ed. Blackwell Publishing; 2003; 512 p. ISBN: 978-0-865-42871-3.
- 5 Rothman K. Random error and the role of statistics. Epidemiology: An Introduction. 2nd ed. Oxford University Press; 2012: 148–163. ISBN: 9780199754557.
- 6 Motulsky H. Intuitive Biostatistics. 4th ed. Oxford University Press; 2018; 568 p. ISBN-13: 978-0190643560. ISBN-10: 0190643560b.
- 7 Ghasemi A., Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. Int J Endocrinol Metab. 2012 Spring; 10(2): 486–489. <https://doi.org/10.5812/ijem.3505>. Epub 2012 Apr 20. PMID: 23843808. PMCID: PMC3693611
- 8 Mohd Razali N.M., Wah Y.B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. J Stat Model Anal. 2011; 2: 21–33.
- 9 Nuzzo R.L. Histograms: A useful data analysis visualization. PM R. 2019 Mar; 11(3): 309–312. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12145>. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30761760
- 10 Spiersbach A., Röhrig B., Prel J.B., et al. Descriptive Statistics: The specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs – Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl. 2009; 106(36): 578–583. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0578>
- 11 Langford E. Quartiles in elementary statistics. Journal of Statistics Education. 2017; 14(3). <https://doi.org/10.1080/10691898.2006.11910589>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Nikolay M. Bulanov✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Alexander Yu. Suvorov, Cand. of Sci. (Medicine), Chief Statistician, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Oleg B. Blyuss, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Lecturer, School of Physics, Astronomy and Mathematics, University of Hertfordshire.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>

Daniil B. Munblit, PhD, Professor, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honorary Senior Lecturer, Inflammation, Repair and Development Section, National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine, Imperial College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Denis V. Butnaru, Cand. of Sci. (Medicine), Vice-rector for Research, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Maria Yu. Nadinskaia, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Буланов Николай Михайлович✉, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Суворов Александр Юрьевич, канд. мед. наук, главный статистик Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Блюсс Олег Борисович, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); старший преподаватель Школы физики, астрономии и математики Университета Хартфордшира.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>

Мунблит Даниил Борисович, PhD, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Почетный старший преподаватель Секции воспаления, регенерации и развития Национального института сердца и легких, Медицинский факультет, Имперский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Бутнару Денис Викторович, канд. мед. наук, проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Alexey A. Zaikin, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Deputy Director, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Professor of Systems Medicine, Institute for Women's Health and Department of Mathematics, University College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

Заикин Алексей Анатольевич, канд. физ.-мат. наук, заместитель директора Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор системной медицины Института женского здоровья и кафедры математики, Университетский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Current and novel theranostic modalities for knee osteoarthritis

Bahareh Sadri¹, Shirin Nouraein¹, Nikoo Hossein-Khannazer², Javad Mohammadi¹,
Massoud Vosough^{3,✉}

¹ Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran
North Kargar str., Tehran, 14399-57131, Iran

² Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences
Bldg No. 2 SBUMS, Arabi Ave, Daneshjoo Blvd, Tehran, 19839-63113, Iran

³ Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology
Nr. 2 Hafez Alley, Banihashem, Resalat, Tehran, 16635-148, Iran

Abstract

Osteoarthritis is the second most common disorder after heart disease. This progressive degenerative disease affects the knee joint more than any others. The exact etiology of knee osteoarthritis is not clear, however, there are many predisposing factors such as obesity, age, gender, etc., that can increase the incidence and prevalence of this disease. Early diagnosis in knee osteoarthritis is very important. Despite the variety of diagnostic methods, lack of a valid and reliable diagnostic approach to detect the disorder in early stages has always been a challenge for researchers. Establishing an efficient therapeutic protocol for these patients is another crucial challenge. Recently, in addition to conventional treatments, which are surgical and non-surgical, tissue engineering and regenerative medicine as novel therapeutic modalities have received remarkable attention. In this paper, current diagnostic and therapeutic methods for knee osteoarthritis are discussed and potential biomarkers for early diagnosis and monitoring the clinical condition are discussed.

Keywords: knee osteoarthritis; cartilage regeneration; tissue engineering; stem cell therapy; biomarkers; mesenchymal stromal cells; regenerative medicine

MeSH terms:

OSTEOARTHRITIS, KNEE – DIAGNOSIS

OSTEOARTHRITIS, KNEE – THERAPY

THERANOSTIC NANOMEDICINE – METHODS

For citation: Sadri B., Nouraein S., Hossein-Khannazer N., Mohammadi J., Vosough M. Current and novel theranostic modalities for knee osteoarthritis. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 17–30. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.293.03>

CONTACT INFORMATION:

Massoud Vosough, MD, PhD, Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology

Address: Nr. 2 Hafez Alley, Banihashem, Resalat, Tehran, 16635-148, Iran

Tel.: +98-912-119-6454

E-mail: masvos@royaninstitute.org

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 23.04.2021

Accepted: 31.05.2021

Published online: 23.09.2021

Date of publication: 28.10.2021

Традиционные и новые методы лечения остеоартрита коленного сустава с использованием тераностического подхода

Б. Садри¹, Ш. Нураи¹, Н. Хуссейн-Ханназер², Д. Мохаммади¹, М. Восо^{3,✉}

¹ Факультет новых наук и технологий, Тегеранский Университет

ул. Северный Каргар, г. Тегеран, 14399-57131, Иран

² Научный центр гастроэнтерологии и заболеваний печени,

Научно-исследовательский институт гастроэнтерологии и заболеваний печени,

Медицинский университет имени Шахида Бехешти

корп. № 2, просп. Араби, бульвар Данешжу, Тегеран, 19839-63113, Иран

³ Отделение регенеративной медицины, Научно-исследовательский центр цитологии,

Роянский институт биологии и технологии стволовых клеток

2-й переулок Хафез, Бани-Хашем, Ресалат, г. Тегеран, 16635-148, Иран

Аннотация

Остеоартрит – второе по распространенности заболевание после болезней сердечно-сосудистой системы. Это прогрессирующее дегенеративное заболевание поражает в большей степени коленный сустав. Точная этиология остеоартрита коленного сустава не ясна, однако существует множество предрасполагающих факторов, таких как ожирение, возраст, пол и другие, которые могут увеличить заболеваемость и распространенность этого заболевания. Очень важна ранняя диагностика остеоартрита коленного сустава. Несмотря на разнообразие диагностических методов, отсутствие надежного диагностического подхода для выявления расстройства на ранних стадиях всегда было проблемой для исследователей. Еще одной важной задачей является создание эффективного терапевтического протокола для этих пациентов. В последнее время, в дополнение к традиционным хирургическим и нехирургическим методам лечения, применяются методики тканевой инженерии и регенеративной медицины в качестве новых терапевтических методов, представляющих значительный интерес. В этой статье обсуждаются современные методы диагностики и лечения остеоартрита коленного сустава, а также обсуждаются потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и мониторинга клинического состояния.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; регенерация суставного хряща; тканевая инженерия; терапия стволовыми клетками; биомаркеры; мезенхимальные стромальные клетки; регенеративная медицина

Рубрики MeSH:

ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО СУСТАВА – ДИАГНОСТИКА

ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО СУСТАВА – ТЕРАПИЯ

ТЕРАНОСТИЧЕСКАЯ НАНОМЕДИЦИНА – МЕТОДЫ

Для цитирования: Садри Б., Нураи Ш., Хуссейн-Ханназер Н., Мохаммади Д., Восо М. Традиционные и новые методы лечения остеоартрита коленного сустава с использованием тераностического подхода. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 17–30. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.293.03>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Восо Массуд, MD, PhD, отделение регенеративной медицины, Научно-исследовательский центр цитологии, Роянский институт биологии и технологии стволовых клеток

Адрес: 2-й переулок Хафез, Бани-Хашем, г. Тегеран, 16635-148, Иран

Тел.: +98-912-119-6454

E-mail: araujojred@terra.com.br

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 23.04.2021

Принята: 30.05.2021

Дата публикации онлайн: 23.09.2021

Дата печати: 28.10.2021

List of abbreviation

OA – osteoarthritis

KOA – knee osteoarthritis

MRI – magnetic resonance imaging

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities

Osteoarthritis Index

KOOS – knee injury and osteoarthritis outcome score

HA – hyaluronic acid

NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs

UKA – Uni-compartmental knee arthroplasty

TKA – total knee arthroplasty

MSCs – mesenchymal stromal cells

PRP – platelet-rich plasma

HIGHLIGHTS	КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
Osteoarthritis is the most common joint disease.	Остеоартрит – наиболее частое заболевание суставов.
Lack of blood supply, limited nutrition, and constant mechanical pressure applied to the joints lead osteoarthritis to be a progressive disease.	К прогрессированию остеоартрита приводят трофические нарушения и механическое воздействие на сустав.
Epidemiological studies show that knee joint is exposed to the risk of osteoarthritis more than the other joints.	По данным эпидемиологических исследований, наиболее часто риску развития остеоартрита подвержен коленный сустав.
Disruption of the physiological balance between anabolic and catabolic activity of the chondrocytes can be identified as the etiology of knee osteoarthritis.	В качестве причины остеоартрита коленного сустава рассматривается нарушение физиологического баланса между анаболической и катаболической активностью хондроцитов.
The entire joint structure such as subchondral bones, meniscus, ligaments and etc. could be affected by knee osteoarthritis.	При остеоартрите коленного сустава поражаются все структуры сустава, такие как субхондральная кость, мениск, связки и другие.
Local and systemic evaluation of the biomarkers can be useful in the early diagnosis of the knee osteoarthritis.	Для ранней диагностики остеоартрита коленного сустава может использоваться определение биомаркеров в крови и синовиальной жидкости.
Regenerative and immunomodulatory characteristics of mesenchymal stromal cells have made them a preferred cell source in cartilage tissue engineering.	Регенеративные и иммуномодулирующие особенности мезенхимальных стромальных клеток сделали их предпочтительным источником клеток в тканевой инженерии хрящевой ткани.
Cell-based scaffold-free therapies not only accelerates the cartilage repairs but also reduces the need for surgery and the complications of scaffold implantation.	Клеточная терапия без использования каркасов не только ускоряет восстановление хряща, но также снижает потребность в хирургическом вмешательстве и снижает количество осложнений при имплантации каркаса.

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease that can lead to disability and pain in patients and affect their quality of life [1]. The most important feature of OA is the articular cartilage degeneration [2].

Due to the lack of blood supply, limited nutrition, and constant mechanical pressure applied to the tissue which disrupts the balance between the anabolic and catabolic pathways, the ability of spontaneous cartilage repair is reduced [3]. This disorder is reported in different joints such as knee, hip, spine, etc. which bear weight. According to epidemiological studies, knee osteoarthritis (KOA) is the most common type of OA [4, 5]. Primary, with the emergence of KOA, femoral and tibial cartilage gradually degrade and subsequently lead to patellar cartilage involvement and injury [6]. The incidence and prevalence of this disease cannot be attributed to a specific etiology or mechanism. Therefore, complicated interactions between metabolic, genetic, mechanical and biochemical factors have always been suggested as a leading factor in the initiation and progression of this disease [7, 8]. In addition, local factors such as trauma, obesity, and hypermobility of the joint can contribute to the progression of KOA [9]. Although the etiology of the disease has not been clearly established, clinical studies

have shown that obese and elderly people and women are more exposed to KOA [10, 11].

Pain, stiffness, swelling, effusion, crepitus, joint weakness, limitation in movement, sensitivity to cold, and decreased function have known as clinical symptoms of KOA that all or some of them are reported by patients. Pain as one of the main symptoms of KOA has been seen in most patients and due to the reciprocity of changes in cartilage, bones remodeling, osteophytes formation, and inflammation caused by cartilage destruction [12]. To assess clinical symptoms, the use of diagnostic equipment for diagnosis and monitoring the progression of KOA is common. One of the main diagnostic methods is radiography. In addition to radiography, other imaging-based systems such as magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography scan, arthroscopy and nuclear medicine-based techniques have been used to detect KOA related changes [13]. Despite different diagnostic methods, it is difficult to diagnose OA in the early stages. In this regard, the evaluation of specific biomarkers in physiological fluids has been proposed as a diagnostic method for early diagnosis.

Despite of the various therapeutic approaches, finding a definitive cure for KOA remains a concern

for researchers and physicians. Most of the current therapeutic methods that have been used to prevent further damage, can only reduce the pain. In general, conventional treatments for KOA are classified into two major categories: surgical and non-surgical therapies [14]. Non-surgical treatments – including pharmacological and non-pharmacological approaches, have been recommended by American College of Rheumatology (ACR) as the first line treatments for KOA [15]. If the first line treatments were not effective, particularly in patients with higher grade of KOA, surgical treatments will be recommended for the patients [16]. Although these therapies are still widely used for the treatment of KOA, in recent years biological treatments such as cell therapy and tissue engineering have received great attention [17, 18]. The purpose of this review article is to evaluate the epidemiology and etiology of KOA and to explain current therapeutic and diagnostic methods.

EPIDEMIOLOGY

KOA is one of the prevalent types of OA worldwide, especially in developed countries. According to an epidemiological study in Norway, KOA with 7.1% prevalence was the most common type of arthritis compared to hip and hand arthritis with 5.5% and 4.3%, respectively [19]. Furthermore, in a systemic analysis that evaluated global burden of 289 diseases between 1990 to 2010, KOA was considered for 83% of OA burden [20]. In addition, the evaluation of patients with KOA in terms of age, gender and place of residence, provides meaningful information on the choice of appropriate treatment methods and also prevention of disease.

The results of these studies have shown that among the young, the rate of KOA is significantly low and mainly caused by trauma. While, among 50-year-old people or elder, KOA has been known as the main cause of knee pain [21, 22]. KOA among individuals elder than 50 years old has doubled since the mid-20th century [23]. Moreover, females are exposed more than males, generally. According to a study in US, 6.1 million people suffered from KOA who were 45 to 64 years old. The total number of 3.6 million women and 2.5 million men were registered in this study. Also, in the evaluation of people older than 65 years, the number of patients with KOA was 6 million, in which 3.8 million were women and 2.2 million were men, respectively [24].

ETIOLOGY

KOA is known as the series of progressive articular disorders that the exact cause of its occurrence is unknown. However, any factor which can disrupt the physiological balance between anabolic and catabolic activity of the chondrocytes can be identified as the etiology of KOA. KOA has been attributed to the involvement of several etiological factors, these factors are mainly classified into systemic and local factors [8, 25].

Metabolic or endocrine diseases can also increase the risk of KOA. Some of these diseases which can promote KOA are as follows: rickets, acromegaly, hyperparathyroidism, diabetes and gout. Moreover, any other disease that leads to bone marrow edema, inflammation of synovial tissue and disorders such as chondrocalcinosis can increase the risk of KOA, dramatically [26, 27].

Furthermore, some exogenous risk factors such as obesity, trauma and sedentary lifestyle can activate different pathological pathways in KOA. For instance, in traumatic patients, increasing serum level of cytokines and chemokines as well as activation of the NF- κ B pathway have been observed [28, 29].

PATHOPHYSIOLOGY

The emergence of KOA is the result of an imbalance in anabolic and catabolic pathways in chondrocytes [30]. Disruption of this balance causes some irreversible changes in the knee joint. The first events which happen in KOA are the dysfunction of the chondrocytes and matrix degradation [31]. However, this is not the only pathological change caused by KOA. The entire joint structure such as subchondral bones, meniscus, ligaments, synovial membrane, joint capsule and periarticular muscles can be affected as well [32]. Significant structural changes in KOA have been illustrated schematically in Figure.

One of the most important symptoms of KOA is the presence of osteophytes. After the degradation of articular cartilage as an initial sign of KOA, bone remodeling occurs in response to this destruction. Therefore, abnormal bone remodeling process in the subchondral bones leads to osteophytes formation [33]. Subchondral bone sclerosis and subchondral bone cysts are other symptoms of KOA which can be seen in the latest stages of the disease. By the progression of the disease, some angiogenic factors are generated because of progression in the bone remodeling process. Increased blood flow to the subchondral bones can lead to bone sclerosis and cyst formation in these areas [34]. Furthermore, inflammation of the synovial membrane, synovitis, is another pathological symptom of KOA. Synovitis can lead to severe knee swelling which is accompanied by pain [35].

DIAGNOSIS

The diagnosis is mainly made by physical examination, imaging and laboratory tests. While, under certain circumstances, nuclear medicine-based techniques such as scintigraphy may also be recommended for better diagnosis.

Physical examination

In the first stage, it is important to obtain a history of the disease and its related events, as well as to ask about the history of other diseases in the patients. Then, evaluation of the symptoms which mentioned above by physicians and sometimes by the use of some questionnaires such as Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Visual Analogue Scale

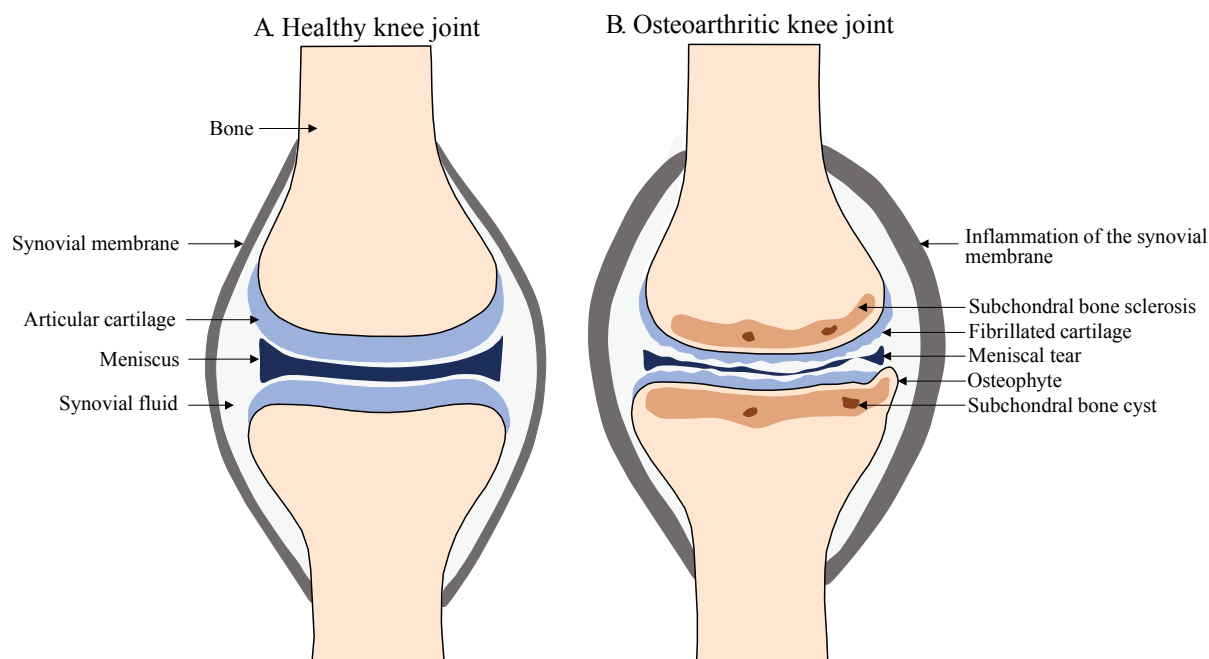


FIG. Structural comparison of osteoarthritic knee with healthy knee. A: healthy knee joint with soft bone surface, normal meniscus and articular cartilage. B: in osteoarthritic knee, osteophytes, bone cysts and sclerosis occurred in subchondral bones. Fibrillated cartilage, meniscal tear, and inflammation of synovial membrane are other abnormalities could be seen in osteoarthritic knee joint.

РИС. Сравнение структуры здорового коленного сустава и при остеоартрите. А: здоровый коленный сустав с мягкой костной поверхностью, нормальным мениском и суставным хрящом. В: при остеоартрите коленного сустава в субхондральной кости формируются остеофиты, костные кисты и склероз. Другие изменения, которые можно увидеть при остеоартрите коленного сустава: фибриллированный хрящ, разрыв мениска и воспаление синовиальной оболочки.

(VAS) and Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) leads to diagnosis of KOA [36–38]. In addition to examining these symptoms, a full physical examination should be performed by the orthopedic physician.

Although physical examination is necessary for the diagnosis of KOA, it is not sufficient to evaluate and determine the progression of the disease. Other diagnosis methods are usually used in cooperation with physical examination to more accurately diagnose and determine the grade of disease that is required to choose an effective treatment.

Imaging-based diagnosis

Imaging-based methods have been known as one of the common methods which are used to accurately diagnose KOA by evaluating the morphological changes that have occurred. Depending on the patient's condition, one or more of these methods are required by the orthopedic physician.

Radiography is the most appropriate diagnostic method among various imaging techniques. KOA is diagnosed with morphological changes such as osteophytosis, appearance of cysts, joint space loss or narrowing, subchondral sclerosis and abnormalities in the bone such as rounded femoral condyle. Then, by observing one or more of these features in the radiography analysis, the progression degree of KOA is diagnosed.

The Kellgren-Lawrence classification is the most important classification to determine the progression extent of KOA divided into five grades which have been determined as follows: grade 0: absolute absence of radiographic features; grade 1: beginning of osteophyte formation and doubtful joint space narrowing; grade 2: definite osteophytosis and possibility to observe joint space narrowing; grade 3: multifarious osteophytes, sclerosis, joint space narrowing and probability of bone deformation; grade 4: giant osteophyte, intensive sclerosis and joint space narrowing, bone deformation, notably in the head of femur [39]. Although radiography provides an objective measurement of KOA, it does not give a complete view of the soft tissue. For instance, degenerative changes of ligaments, meniscus and cartilage, whose early diagnosis can lead to the prevention of KOA, cannot be detected by radiography.

MRI has received much attention in the diagnosis of KOA, especially early KOA, damage to soft tissue structures such as ligaments injuries, meniscuses rupture, synovitis changes, bone marrow lesions and effusions can be diagnosed by MRI. Furthermore, the importance of MRI is in the ability to diagnose early KOA [13].

More imaging-based methods include computed tomography scan, sonography, arthroscopy and scintigraphy, which are less commonly used for the diagnosis of KOA.

Laboratory tests

Laboratory tests can be used as another method for diagnosis of KOA. The use of this diagnostic method is not as common as the methods which are suggested in the previous sections, but it may be useful for a more accurate diagnosis depending on the patient's condition. Laboratory tests on blood, urine and synovial fluid are usually performed to assess the presence or absence of inflammatory diseases that may lead to symptoms such as the symptoms of KOA. In suspected cases of inflammatory diseases such as gout and rheumatoid arthritis, the use of laboratory tests can help diagnose KOA and exclude the inflammatory diseases or confirm the presence of them [40].

Measurement of biomarkers

One of the novel diagnostic methods for KOA as an inflammatory disease, is the measurement of specific biochemical markers in blood, plasma, urine, and synovial fluid samples. Evaluation of these biomarkers provides useful clinical information. In 2006, Bauer and colleagues proposed the BIPED classification for KOA biomarkers. This classification is based on the effectiveness of biomarkers in the Burden of disease, investigative, prognostic, Efficacy of intervention, and Diagnostic [41]. Ten years later, Kraus et al. evaluated 18 biomarkers as predictors of KOA. They measured these markers in 194 patients with KOA over 12 and 24 months. The results of this study showed the compatibility of the level of these markers with radiographic images of patients and the severity of the disease during this period [42].

Assessment of KOA biomarkers in the blood were considered more than synovial fluid and urine due to availability. In this regard, cartilage oligomeric matrix protein and hyaluronic acid (HA) in blood are among biomarkers that are very common for diagnosing KOA. Cartilage oligomeric matrix protein is a component of cartilage tissue and synovial fluid. Since this protein is present only in this organ, its measurement in the blood can indicate the destruction or repair of the cartilage tissue [43]. HA as another marker, is one of the heavy molecules of glucosamine, which is a component of connective tissue.

Studies have shown that the presence of HA in the blood is associated with synovial fluid volume [44]. Furthermore, other biomarkers exist in this field and examining several biomarkers can lead to a more accurate diagnosis of KOA. For instance, matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-13 can be considered as diagnostic markers that their levels in blood are directly related to reduction of cartilage volume [45]. C-terminal crosslinking telopeptide of type II (CTX-II) is another momentous biomarker that its level in blood and urine indicates the amount of destruction in the cartilage [46]. Moreover, examining the level of some cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-8, IL-11 and tumor necrosis factor (TNF)- α can be useful in evaluation of the

progression of the disease or its improvement [47, 48]. Evaluation of these biomarkers is mainly done by the use of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) [49].

Local (in synovial fluid) and systemic (in blood) evaluation of the biomarkers which mentioned above, can be useful in the early diagnosis of the disease. Evaluation of these inflammatory markers besides the available disease evidence such as joint space narrowing and the volume of cartilage which are obtained by imaging-based methods, lead to early diagnosis of the KOA. Furthermore, by the use of these data, the extent of progression or improvement of the disease under various treatments can be achieved.

TREATMENT

Different techniques have been published for KOA treatment that some of them are known as the standard treatment, and others are still in the investigation [50]. Choosing treatment methods are depending on several parameters, which are pain and knee function, KOA stage, and patient-related factors such as age, level of physical activity, and patient's comorbidities [51]. Conventional treatments are divided into two main classes, surgical and non-surgical. While, in the last decade, several innovative methods such as cell therapy related to tissue engineering and regenerative medicine have been considered.

Non-surgical treatments

Non-surgical treatments are the primary methods used for the treatment of this degenerative disease [52]. Because of their ease, safety, and cost-effectiveness, they are known as pain relief treatments. In this regard, Osteoarthritis Research Society International (OARSI) released an updated guideline in which they recommended arthritis education and exercise for patients with KOA as a core treatment [53]. Moreover, ACR proposed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and intra-articular glucocorticoid injections as the first line treatment for KOA in addition to recommendation for exercise and weight loss [15]. Generally, non-surgical treatments are divided into two groups, which are pharmacological and non-pharmacological treatments.

Non-pharmacological treatments

Non-pharmacological treatments are the first line therapeutic strategy for majority of the patients. As already mentioned, obesity is one of the main etiologies for initiation and development of KOA; hence weight management and proper physical exercise are known as non-pharmacological approaches in OA [54]. Walking canes and biomechanical interventions like braces are the other primary non-pharmacological methods for KOA. In this regard, studies showed that usage of knee braces and foot orthoses could positively relieve pain and stiffness of the knee [55]. Although walking canes are appropriate for KOA, they are not appropriate for multi-joint OA because they may increase weight loading on other affected joints [56].

Pharmacological treatments

Pharmacological treatments are the second group of non-surgical treatments. Different medicinal components have been investigated to relieve the pain and reduce the KOA complications. These drugs are mostly used in the mild to moderate stages [57]. NSAIDs are the common drugs which are used as first-line KOA treatment. Studies showed that NSAIDs can control the pain better and have lower risks, compare to other drugs. However, it has led to the appearance of the cardiovascular disorders among patients who used selective NSAIDs. Hypertension, congestive heart failure, and renal toxicity are known side effects of NSAIDs. Intra-articular steroid administration is the other pharmacological treatment for KOA. In 1960, Wright *et al.* showed an effective pain relief after steroid injection. However, there were some reports of cartilage damage and infectious arthritis, that causing limitation of this drug [58].

HA injection, is widely used as a pain relief therapy to improve joint function [59]. HA as an important component of articular cartilage has different functions in the knee, which includes synovial joints lubrication, shock absorption, and structure stabilization and also has direct effects on the function of synovial cells. However, some allergic side effects have been seen in HA injection related to the origin of this product (animal derived glycosaminoglycan, such as cockscomb tissue). Pain and swelling after injection could be related to the high molecular weight and different pharmaceutical formulations of HA [60]. The other major challenge of treatment with HA is the multiple injection requirement in order to get to the desired efficiency. Multiple injections itself could have more cost, pain, and possibility of infection [61].

Glucosamine is known as one of the popular pharmacological treatments in KOA [62]. Remarkable pain relief in the patients in mild to moderate stages with lower side effects is the advantage of this therapy. It is commonly used as an alternative treatment, especially for mild to moderate KOA. However, it cannot be determined as a treatment since there was not any difference between glucosamine and placebo in recent studies [63].

Surgical treatments

If non-surgical techniques fail to improve the condition, surgical techniques could be prescribed. Standard surgical treatments for KOA include arthroscopy, osteotomy, knee arthroplasty [64]. Although mosaicplasty, a technique for cartilage repair using osteochondral autograft transplantation, is known as another surgical option [65]. The choice of appropriate procedure depends on several factors, including the stage of KOA, age of the patients and comorbidities.

Arthroscopy includes two separate techniques, lavage and debridement of the knee [66]. Evidence shows that there is not any significant difference between these two techniques and placebo surgery for patients with KOA. Although arthroscopy as a minimally invasive and low-cost surgery is preferable by patients, these patients

could not benefit from arthroscopy due to its short-lived effectiveness [5]. Although arthroscopic lavage and debridement could be a useful treatment approach for the patients with symptomatic meniscal damage with locking symptoms [67, 68].

In the advanced stage of KOA, Joint arthroplasty is a well-accepted, safe and cost-effective method. This approach is mostly used for the patients who did not respond to other treatments. Nevertheless, this technique is limited in the durability of prosthetic components, which is about 15–20 years [69]. Uni-compartmental knee arthroplasty (UKA) and total knee arthroplasty (TKA) are two different types of arthroplasty. The grade of KOA and involved compartment of the joints are two key factors to determine suitable arthroplasty technique. UKA recommended more than TKA because of shorter recovery period, better performance, and better subjective feeling due to the natural knee tissue which is used. However, UKA is usually proposed only for the patients whose medial compartment is involved with KOA, and TKA suggested for patients with lateral compartmental KOA [70].

Osteotomy is another surgical technique mostly used for the patients with uni-compartmental KOA in early stages. In knee osteotomy, the tibia or femur is cut and then reshaped to relieve the pressure on the damaged knee joint. This technique was widely used for a long time; however, due to its complications such as failure to healing and stiffness of the knee after surgery, has been replaced with arthroplasty [71]. Recent development of new locking plates and the tendency to open-wedge osteotomy without bone graft led to a revival of osteotomy for younger patients [72].

There are some techniques that can help cartilage repair. One of these techniques is the autologous osteochondral transplantation (mosaicplasty). In this technique, one or several cylindrical plugs which have been taken from the peripheries of the femoral condyles transfer to the defect sites. This procedure can be open (for large defects) or arthroscopic (for small defects) [65]. Minor integration, limited graft availability, and technical difficulties are the disadvantages of this procedure [73].

Tissue engineering

Needs for a method to repair the cartilage with less cost and high efficiency led to the entrance of tissue engineering and regenerative medicine in KOA treatment. The purpose of KOA treatment is to reduce or eliminate pain, correct deformity, improve or restore joint function, and improve quality of life. Various regenerative medicine approaches including mesenchymal stromal cells (MSCs), platelet-rich plasma (PRP), and amniotic fluid in combination with cartilage tissue engineering methods could present novel techniques to repair the Cartilage tissue [74].

Recently, cartilage tissue engineering developed as a result of progress in biomaterial science. In tissue engineering cells are seeded onto a scaffold which

mimicking the extracellular matrix (ECM). Polymeric scaffolds in different forms were the first group of scaffolds used for cell culture in tissue engineering [75]. Vacanti et al. in an animal study showed that synthetic polymer of polyglycolic acid (PGA) could be a useful scaffold in the cartilage tissue engineering [76]. In 2006 Wang et al. combined adult human chondrocytes (hCHs) with aqueous-derived porous silk fibroin scaffolds for *in vitro* cartilage tissue engineering. They compared their results with a previous study in which they used MSC. Both studies showed that silk fibroin scaffold would be a good choice in cartilage tissue engineering [77]. In 2017, they also proposed nanohydroxyapatite-chitosan-gelatin micro-scaffolds (HaCGMs) as a new injectable scaffold for cartilage repair in subchondral bone lesion rabbit model. The results showed suitable swelling ratios, bioactivity, porosity, stiffness and also showed high cellular infiltration [78]. Choosing the appropriate cell source is another important issue of tissue engineering and regenerative medicine. The cell sources usually used for cartilage tissue engineering are chondrocytes, fibroblasts, and MSCs. Recently, MSCs absorb the researcher's attention in order to use them as a suitable cell source in the cartilage tissue engineering [79].

Mesenchymal stromal cells

The use of chondrocytes in applications of cartilage tissue engineering has some limitations, in donor-site morbidity, cell de-differentiation, and the limited lifespan [80]. It has been shown that MSCs do not produce these concerns. Due to regenerative and immunomodulatory characteristics of MSCs, they have become an alternative cell source in cartilage tissue engineering in the last decade [81]. Friedenstein et al. and Chamberlain et al. were the first researchers that used MSCs to treat OA [82, 83]. Pittenger et al. demonstrated that the MSCs could be cultured and amplified without loss of multipotent differentiation potential [84]. MSCs could be found in several tissues such as bone marrow, periosteum, trabecular bone, fat pad tissue, synovial membrane, skeletal muscle, and deciduous teeth. Moreover, they could differentiate into the variety of cell lineages such as osteoblasts, adipocytes, chondrocytes, and myocytes [79].

Another requirement for cartilage regeneration in order to achieving high therapeutic effect is implantation methods. In this way, tissue engineering helps to develop scaffolds as a carrier and nutrient supply for the stem cells in the microenvironment [85]. The common biomaterials that have been used for MSCs implants are Collagen, HA, electrospun fibers and recently novel tissue engineering approaches such as Agili-C, Hyalograft C, and Chondrotissue [86]. In the first line, safety and efficacy of any procedure have been analyzed *in vitro*. In this regard, the osteogenic differentiation of BM-MSCs associated with an aragonite-based scaffold (Agili-C™, CartiHeal Ltd.) was evaluated. The results of their study showed that this method could be effective in regeneration of osteochondral defects [87]. In the next step and

in an animal model investigation, Kayakabe et al. used HA gel sponge as a carrier to transplant the autologous bone marrow stem cells to the rabbit joint model. The result demonstrated that it can effectively repair damaged articular cartilage. After 12 weeks, cartilage repair was observed, which means that the HA gel sponge can positively affect cartilage regeneration [88]. Moreover, the efficacy of AD-MSCs and carboxymethyl chitosan on OA in rabbit model was investigated in 2020. Total number of thirty New Zealand rabbits in five different groups underwent intra-articular injection after making defects in their joints. The results of this study demonstrated that injection of AD-MSCs and carboxymethyl chitosan leads to cartilage repair [89]. In the other pre-clinical study, Guo et al. have utilized autologous MSCs bio-ceramic β -triphosphate scaffold to treat OA in sheep model [90]. The other animal study, which was done in 2017, introduced 3D-printed poly(ϵ -caprolactone) scaffold in combination with MSCs as a functional product for articular cartilage regeneration in rabbit model [91]. Investigation about cartilage tissue engineering and MSCs therapy has been continued with clinical trials. In this regard, the efficacy of filtered bone marrow aspirate containing MSCs in combination with biomimetic collagen-hydroxyapatite scaffold in KOA was investigated on 15 patients. This research showed significant improvement in the status of the patients [92]. PRP is one of the cartilage growth factors which is rich in TGF- β , Koh et al. reported that the injection of MSCs in combination with PRP into the joint cavity showed significant improvement in the treatment of OA [93]. Besides the usage of carriers, MSCs has been injected locally which has many advantages not only enhance joint repair, but also reduce OA-induced degeneration which is the simplest method for treating OA [94].

Although scaffolds, especially biological ones, have a good impact on cartilage repair, injection of cells without scaffold is currently used in most clinical trials. This technique not only accelerates the cartilage repairs but also reduces the need for surgery and pain of scaffold implantation [95]. Impressive *in vitro* and *in vivo* results in cartilage repair using MSCs have led to the development of various clinical trial studies using MSC for the treatment of KOA. Akgun et al. were one of those who conducted a single center, randomized, and controlled trial. They demonstrated that MSCs can effectively accelerate the repair of cartilage defects [96]. Numerous clinical trials [97–105] have been performed in this field that some of them mentioned in Table.

Clinical trials using MSCs injection for the treatment of KOA have demonstrated this treatment as a successive approach. However, it has some issues that should be considered. Autologous or allogeneic cell source is still a challenge that several studies have been working on. Besides the cell source, cell contamination is the other criterion that should be paid attention to in each study [106].

Table. Clinical studies of knee osteoarthritis treatment with intra-articular injection of mesenchymal stem cells

Таблица. Клинические исследования применения внутрисуставных инъекций мезенхимальных стволовых клеток в лечении остеоартрита коленного сустава

Type of study / Тип исследования	Methods / Лечение	Measurement / Методы оценки эффективности	Result / Результат	Author [ref] / Автор [источник]
Non-blinded RCT / Открытое РКИ	Autologous BM-MSCs (1.46 ± 0.29) $\times 10^7$ in conjunction with microfracture and medial opening-wedge high tibial osteotomy / Аутологичные МСК КМ (1.46 ± 0.29) $\times 10^7$ в сочетании с высокой тиббиальной остеотомией	IKDC, Lysholm and Tegner scores, MRI / Шкалы IKDC, Лисхольма и Тегнера, МРТ	Improvement for all scores. MRI after 1 y showed significantly better MOCART scores for the cell-recipient group / Улучшение показателей по всем шкалам. В группе МСК КМ получены значимо лучшие результаты МРТ через год по шкале MOCART	Wong K.L. et al. [97]
Triple-blind placebo-controlled RCT / Тройное слепое плацебо-контролируемое РКИ	Autologous BM-MSCs 40×10^6 / Аутологичные МСК КМ 40×10^6	WOMAC, VAS / WOMAC, ВАШ	The BM-MSCs treated group had significant clinical improvement as compared to the placebo group in all clinical endpoints / По всем клиническим конечным точкам более значимый эффект в группе МСК КМ по сравнению с группой плацебо	Emadedin M. et al. [98]
Double-blind RCT / Двойное слепое РКИ	Three groups: allogeneic MSCs 50×10^6 (group A) and 150×10^6 (group B) and a sodium hyaluronate (control group) following partial medial meniscectomy / Аллогенные МСК 50×10^6 (группа А) и 150×10^6 (группа В) после частичной медиальной менискэктомии	MRI, self-explanatory questionnaires / MPT, опросники	Increased meniscal volume determined by quantitative MRI in 24% of patients in group A and 6% in group one-year post meniscectomy. Patients in groups A and B experienced a significant reduction in pain compared to control group / Увеличение объема мениска спустя год по данным МРТ у 24% пациентов в группе А и у 6% в группе В. В группах А и В отмечено значительное уменьшение боли по сравнению с группой контроля	Vangsness Jr C.T. et al. [99]
Phase I/II study / Исследование I/II фазы	Autologous MSCs $40.9 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$ / Аутологичные МСК $40.9 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$	Walking time, VAS and MRI / Время ходьбы, МРТ, ВАШ, рентген	Decrease in the intensity of pain since day 8 after the infusion, that was maintained after 12 mo. T2 mapping showed signs of cartilage regeneration in all patients at 12 mo post-treatment / Снижение интенсивности боли с 8 дня, сохранение эффекта через 12 мес. Признаки регенерации хряща у всех пациентов по T2-картированию через 12 мес.	Soler R. et al. [100]
Double-blind placebo-controlled RCT, phase II study / Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, фаза II	Allogeneic MSCs in four different doses: 25, 50, 75, and 150×10^6 / Аллогенные МСК в четырех различных дозах: 25×10^6 , 50×10^6 , 75×10^6 и 150×10^6	VAS, ICOAP and WOMAC / ВАШ, ICOAP и WOMAC	A 25×10^6 cell dose may be the most effective among the doses; WOMAC, ICOAP, and VAS scores decreased by the time of the final follow-up period / Доза 25×10^6 оказалась самой эффективной. Показатели по шкалам WOMAC, ICOAP и ВАШ снизились к периоду завершения наблюдения	Gupta P.K. et al. [101]
Phase I/II study / Исследование I/II фазы	Autologous MSCs 30.5×10^6 / Аутологичные МСК 30.5×10^6	MRI and KOOS / MPT и KOOS	Significant improvement in the KOOS and knee cartilage thickness / Значительное улучшение KOOS и толщины суставного хряща коленного сустава	Al-Najar M. et al. [102]
Phase I/II study / Исследование I/II фазы	Stimulated autologous BM-MSCs / Стимулированные аутологичные МСК КМ	VAS, WOMAC / ВАШ, WOMAC	Significantly reductions in pain and increased quality of life after 6 mo / Значительное уменьшение боли и улучшение качества жизни через 6 мес.	Garay-Mendoza D. et al. [103]
Double-blind RCT, phase I/II / Двойное слепое РКИ, фаза II	Three groups: hyaluronic acid at baseline and after 6 mo, single-dose (20×10^6) at baseline, and repeated UC-MSCs doses at baseline and 6 mo (20×10^6) / Три группы: гиалуроновая кислота исходно и через 6 мес. МСК из пуповины (20×10^6) однократно и двукратно: исходно и через 6 мес.	WOMAC, MRI / WOMAC, МРТ	UC-MSCs treatment is safe and superior to active comparator at 1-year follow-up / Лечение МСК из пуповины безопасно и превосходит препарат сравнения при наблюдении в течение 1 года	Matas J. et al. [104]

Type of study / Тип исследования	Methods / Лечение	Measurement / Методы оценки эффективности	Result / Результат	Author [ref] / Автор [источник]
Single-blind placebo-controlled RCT / Простое слепое плацебо-контролируемое РКИ	Three groups: AD-MSCs (10×10^6), AD-MSCs (10×10^6) and LIPUS, normal saline injection and LIPUS / Три группы: МСК ЖТ (10×10^6), МСК ЖТ (10×10^6) и LIPUS, инъекция изотонического раствора и LIPUS	WOMAC, MRI, VAS / WOMAC, MPT, ВАШ	Combination of AD-MSCs and LIPUS could be more effective in pain relief / Сочетание МСК ЖТ и LIPUS более эффективно в уменьшении боли	Nasb M. et al. [105]
Non-blinded RCT / Открытое РКИ	Three groups: autologous AD-MSCs (100×10^6) single and double dose (at baseline and 6 mo), control group / Три группы: МСК ЖТ (100×10^6) однократно и двукратно (исходно и через 6 мес.), контрольная группа	KOOS, WOMAC, MRI / KOOS, WOMAC, MPT	AD-MSCs (single and double dose) therapy appears to be a safe and effective / Терапия МСК ЖТ (однократное и двукратное введение) безопасна и эффективна	Freitag J. et al. [18]

Note: AD-MSCs, BM-MSCs, UC-MSCs – adipose, bone marrow, umbilical cord derived mesenchymal stem cells; RCT – randomized controlled trial; MRI – magnetic resonance imaging; ICOAP – intermittent and constant osteoarthritis pain; IKDC – International Knee Documentation Committee; KOOS – knee injury and osteoarthritis outcome score; LIPUS – low-intensity pulsed ultrasound; MOCART – magnetic resonance observation of cartilage repair tissue; VAS – visual analogue scale; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Примечание: МСК ЖТ, МСК КМ – мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, костного мозга; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; MPT – магнитно-резонансная томография; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ICOAP – перемежающаяся и постоянная боль при остеоартрите; IKDC – Международный комитет по документации обследования коленного сустава; KOOS – оценка исхода травмы и остеоартроза коленного сустава; LIPUS – импульсный ультразвук низкой интенсивности; MOCART – магнитно-резонансная оценка восстановления хрящевой ткани; WOMAC – индекс выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

CONCLUSION

KOA is counted as a second disease among individuals. Hence investigations to find appropriate methods for diagnosis and treatment are always in the interest of researchers. By the advance of biomaterial and tissue engineering, a new sight has been opened in this area. Biomarkers and MSCs are the most effective factors in the development of new methods for KOA diagnosis and treatment.

Diagnosis of KOA in the early stages can lead to more effective and less costly treatment for the disease. Despite the existence of many common diagnostic methods, the diagnosis of KOA in the early

stages cannot be made most of the time. Detection of the relationship between some biomarkers level in the blood, urine, or synovial fluid and OA progress helped doctors on the diagnosis of this disease in its early stage.

Cartilage repair with different kinds of scaffolds showed promising outcomes that indicate tissue engineering could help KOA treatment. However, the use of MSCs without scaffold would be more effective due to the reduction of surgery and extra pain for the patients. Even though different clinical trials have been done, more investigations need for achieving a safe and highly effective treatment approach.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Bahareh Sadri and Shirin Nouraein searched and analyzed the literature on the review topic. Bahareh Sadri and Nikoo Hosseini-Khannazer participated in writing the text of the manuscript and its interpretation. Massoud Vosough and Javad Mohammadi developed the general concept of the article and supervised its writing. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Б. Садри и Ш. Нуран провели поиск и анализ литературы по теме обзора. Б. Садри и Н. Хоссейн-Ханназер участвовали в написании текста рукописи и интерпретации данных. М. Восо и Д. Мохаммади разработали общую концепцию статьи и руководили ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

REFERENCES

- 1 Ho K.W., Pong G., Poon W.C., et al. Progression of health-related quality of life of patients waiting for total knee arthroplasty. *J Eval Clin Pract.* 2021 Feb; 27(1): 69–74. <https://doi.org/10.1111/jep.13388>. PMID: 32202045
- 2 Xiao Z.F., Su G.Y., Hou Y., et al. Cartilage degradation in osteoarthritis: A process of osteochondral remodeling resembles the endochondral ossification in growth plate? *Med Hypotheses.* 2018 Dec; 121: 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.08.023>. PMID: 30396477
- 3 Liu D., Liang Y.H., Yang Y.T., et al. Circular RNA in osteoarthritis: an updated insight into the pathophysiology and therapeutics. *Am J Transl Res.* 2021 Jan 15; 13(1): 11–23. PMID: 33527005
- 4 Li Y., Liu F., Xu X., et al. A novel variant near LSP1P3 is associated with knee osteoarthritis in the Chinese population. *Clin*

- Rheumatol. 2020 Aug; 39(8): 2393–2398. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04995-8>. PMID: 32103374
- 5 Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. JAMA. 2021 Feb 9; 325(6): 568–578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>. PMID: 33560326
- 6 Yang G.Y., Guo H.L., Li T., et al. The medial compartment and patellofemoral joint degenerate more severely in early stage knee osteoarthritis: a cross-sectional study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Oct; 24(19): 9815–9823. https://doi.org/10.26355/eur-rev_202010_23191. PMID: 33090384
- 7 Fan X., Wu X., Crawford R., et al. Macro, micro, and molecular. Changes of the osteochondral interface in osteoarthritis development. Front Cell Dev Biol. 2021 May 10; 9: 659654. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.659654>. PMID: 34041240
- 8 Primorac D., Molnar V., Rod E., et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. genes (basel). 2020 Jul 26; 11(8): 854. <https://doi.org/10.3390/genes11080854>. PMID: 32722615
- 9 Jonsson H., Olafsdottir S., Sigurdardottir S., et al. Incidence and prevalence of total joint replacements due to osteoarthritis in the elderly: risk factors and factors associated with late life prevalence in the AGES-Reykjavik Study. BMC Musculoskelet Disord. 2016 Jan 12; 17: 14. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0864-7>. PMID: 26759053
- 10 Messier S.P., Resnik A.E., Beavers D.P., et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: Is more better? Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Nov; 70(11): 1569–1575. <https://doi.org/10.1002/acr.23608>. PMID: 29911741
- 11 Ganjeh S., Rezaeian Z.S., Mostamand J. Low level laser therapy in knee osteoarthritis: A narrative review. Adv Ther. 2020 Aug; 37(8): 3433–3449. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01415-w>. PMID: 32621270
- 12 Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone cross-talk. Nat Rev Rheumatol. 2016 Nov; 12(11): 632–644. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.148>. PMID: 27652499
- 13 Madry H., Kon E., Condello V., et al. Early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016 Jun; 24(6): 1753–1762. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4068-3>. PMID: 27000393
- 14 Zhou X., Liu G., Han B., et al. Different prevention and treatment strategies for knee osteoarthritis (KOA) with various lower limb exoskeletons – A comprehensive review. Robotica. 2021; 39(8): 1345–1367. <https://doi.org/10.1017/S0263574720001216>
- 15 Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., et al. 2019 American College of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Rheumatol. 2020 Feb; 72(2): 220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
- 16 Kan H.S., Chan P.K., Chiu K.Y., et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. Hong Kong Med J. 2019 Apr; 25(2): 127–133. <https://doi.org/10.12809/hkmj187600>. PMID: 30919810
- 17 Mancuso P., Raman S., Glynn A., et al. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. Front Bioeng Biotechnol. 2019 Jan 29; 7: 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00009>. PMID: 30761298
- 18 Freitag J., Bates D., Wickham J., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Regen Med. 2019 Mar; 14(3): 213–230. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0161>. PMID: 30762487
- 19 Grotle M., Hagen K.B., Natvig B., et al. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. J Rheumatol. 2008 Apr; 35(4): 677–684. PMID: 18278832
- 20 Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet. 2012 Dec 15; 380(9859): 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2). PMID: 23245607
- 21 Nguyen U.S., Zhang Y., Zhu Y., et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. Ann Intern Med. 2011 Dec 6; 155(11): 725–732. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004>. PMID: 22147711
- 22 Chery D.R., Han B., Li Q., et al. Early changes in cartilage pericellular matrix micromechanobiology portend the onset of post-traumatic osteoarthritis. Acta Biomater. 2020 Jul 15; 111: 267–278. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.05.005>. PMID: 32428685
- 23 Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T., et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Aug 29; 114(35): 9332–9336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703856114>. PMID: 28808025
- 24 Deshpande B.R., Katz J.N., Solomon D.H., et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: Impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68(12): 1743–1750. <https://doi.org/10.1002/acr.22897>. PMID: 27014966
- 25 Buckwalter J.A., Mankin H.J. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. Instr Course Lect. 1998; 47: 487–504. PMID: 9571450.
- 26 Eymard F., Parsons C., Edwards M.H., et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jun; 23(6): 851–859. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.01.013>. PMID: 25655678
- 27 Cabral A.L.C.E.S., Jorge J.G., Dionisio V.C. Biomechanical analysis during single-leg squat in individuals with knee osteoarthritis. Knee. 2021 Jan; 28: 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2020.12.031>. PMID: 33494018
- 28 Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Dec; 25(6): 815–823. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.11.013>. PMID: 22265263
- 29 Chen D., Shen J., Zhao W., et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. Bone Res. 2017 Jan 17; 5: 16044. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>. PMID: 28149655
- 30 Mobasheri A., Rayman M.P., Gualillo O., et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2017 May; 13(5): 302–311. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50>. PMID: 28381830
- 31 He B., Jiang D. HOTAIR-induced apoptosis is mediated by sponging miR-130a-3p to repress chondrocyte autophagy in knee osteoarthritis. Cell Biol Int. 2020 Feb; 44(2): 524–535. <https://doi.org/10.1002/cbin.11253>. PMID: 31642563
- 32 Jiang L.F., Fang J.H., Wu L.D. Role of infrapatellar fat pad in pathological process of knee osteoarthritis: Future applications in treatment. World J Clin Cases. 2019 Aug 26; 7(16): 2134–2142. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i16.2134>. PMID: 31531309
- 33 Han X., Cui J., Xie K., et al. Association between knee alignment, osteoarthritis disease severity, and subchondral trabecular bone microarchitecture in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2020 Sep 4; 22(1): 203. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02274-0>. PMID: 32887657
- 34 Li G., Yin J., Gao J., et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. Arthritis Res Ther. 2013; 15(6): 223. <https://doi.org/10.1186/ar4405>. PMID: 24321104
- 35 Petersen K.K., Siebuhr A.S., Graven-Nielsen T., et al. Sensitization and serological biomarkers in knee osteoarthritis patients with different degrees of synovitis. Clin J Pain. 2016 Oct; 32(10): 841–848. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000334>. PMID: 26633689
- 36 McConnell S., Kolopack P., Davis A.M. The western ontario and mcmaster universities osteoarthritis index (WOMAC):

- a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum.* 2001; 45(5): 453–461. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w). PMID: 11642645
- 37 Crossley K.M., Macri E.M., Cowan S.M. The patellofemoral pain and osteoarthritis subscale of the KOOS (KOOS-PF): development and validation using the COSMIN checklist. *Br J Sports Med.* 2018; 52(17): 1130–1136. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096776>. PMID: 28258176
 - 38 Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), mcgill pain questionnaire (MPQ), short-form mcgill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(11): S240–S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>. PMID: 22588748
 - 39 Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16(4): 494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>. PMID: 13498604
 - 40 Babaei M., Javadian Y., Narimani H., et al. Correlation between systemic markers of inflammation and local synovitis in knee osteoarthritis. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10(4): 383–387. <https://doi.org/10.22088/cjim.10.4.383>. PMID: 31814935
 - 41 Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B., et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14(8): 723–727. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.04.001>. PMID: 16733093
 - 42 Kraus V.B., Collins J.E., Hargrove D., et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA biomarkers consortium. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 186–195. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209252>. PMID: 27296323
 - 43 Kumavat R., Kumar V., Malhotra R., et al. Biomarkers of joint damage in osteoarthritis: current status and future directions. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021: 5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>. PMID: 33776572
 - 44 Prakash J., Gabdulina G., Trofimov S., Livshits G. Quantitative genetics of circulating hyaluronic acid (HA) and its correlation with hand osteoarthritis and obesity-related phenotypes in a community-based sample. 2017; 44(6): 522–530. <https://doi.org/10.1080/03014460.2017.1334822>. PMID: 28535729
 - 45 Shi G.X., Tu J.F., Wang T.Q., et al. Effect of electro-acupuncture (EA) and manual acupuncture (MA) on markers of inflammation in knee osteoarthritis. *J Pain Res.* 2020; 13: 2171–2179. <https://doi.org/10.2147/JPR.S256950>. PMID: 32904642
 - 46 Xin L., Wu Z., Qu Q., et al. Comparative study of CTX-II, Zn²⁺, and Ca²⁺ from the urine for knee osteoarthritis patients and healthy individuals. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (32): e7593. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007593>. PMID: 28796042
 - 47 Chow Y.Y., Chin K.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8293921. <https://doi.org/10.1155/2020/8293921>. PMID: 32189997
 - 48 Stannus O., Jones G., Cicuttini F., et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. 2010; 18(11): 1441–1447. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.016>. PMID: 20816981
 - 49 Crowther J.R. The ELISA guidebook. Springer Science & Business Media. 2001; 149. <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-254-4>
 - 50 Kan H.S., Chan P.K., Chiu K.Y., et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J.* 2019; 25(2): 127–133. <https://doi.org/10.12809/hkmj187600>. PMID: 30919810
 - 51 Migliore A., Gigliucci G., Alekseeva L., et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019; 11: 1759720X19893800. <https://doi.org/10.1177/1759720X19893800>. PMID: 31903099
 - 52 Ringdahl E., Pandit S. Treatment of knee osteoarthritis. *Am Fam Physician.* 2011; 83(11): 1287–1292. PMID: 21661710
 - 53 Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27(11): 1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>. PMID: 31278997
 - 54 Thomas S., Browne H., Mobasheri A., Rayman M.P. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(4): iv61–iv74. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key011>. PMID: 29684218
 - 55 Robert-Lachaine X., Dessery Y., Belzile É.L., et al. Three-month efficacy of three knee braces in the treatment of medial knee osteoarthritis in a randomized crossover trial. *J Orthop Res.* 2020; 38(10): 2262–2271. <https://doi.org/10.1002/jor.24634>. PMID: 32077519
 - 56 Jones A., Silva P.G., Silva A.C., et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(2): 172–179. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.140178>. PMID: 22128081
 - 57 Steinmeyer J., Bock F., Stöve J., et al. Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: special considerations of the new german guideline. *Orthop Rev (Pavia).* 2018; 10(4): 7782. <https://doi.org/10.4081/or.2018.7782>. PMID: 30662685
 - 58 Wright V., Chandler G.N., Morison R.A., Hartfall S.J. Intra-articular therapy in osteo-arthritis: comparison of hydrocortisone acetate and hydro-cortisone. *Ann Rheum Dis.* 1960; 19(3): 257–261. <https://doi.org/10.1136/ard.19.3.257>. PMID: 13786828
 - 59 Xu Z., He Z., Shu L., et al. Intra-articular platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis is superior to platelet-rich plasma or hyaluronic acid alone in inhibiting inflammation and improving pain and function. *Arthroscopy.* 2021; 37(3): 903–915. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.10.013>. PMID: 33091549
 - 60 Ong K.L., Runa M., Xiao Z., et al. Severe acute localized reactions following intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Cartilage.* 2020; 1947603520905113. <https://doi.org/10.1177/1947603520905113>. PMID: 32063023
 - 61 Borrás-Verdera A., Calcedo-Bernal V., Ojeda-Levenfeld J., Clavel-Sainz C. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid plus mannitol injection in knee osteoarthritis over a 6-month period. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012; 56(4): 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2012.02.004>. PMID: 23594845
 - 62 Rodríguez-Merchan E.C., De la Corte-Rodríguez H., Roman-Belmonte J.M. Initial treatment of knee osteoarthritis: oral and topical drugs. *Comprehensive Treatment of Knee Osteoarthritis.* 2020; 1: 1–10. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44492-1_1
 - 63 Roman-Blas J.A., Castañeda S., Sanchez-Pernaute O., et al. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: a six-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(1): 77–85. <https://doi.org/10.1002/art.39819>. PMID: 27477804
 - 64 Liu C.-Y., Li C.-D., Wang L., et al. Function scores of different surgeries in the treatment of knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review and network-meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(21): e10828. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010828>. PMID: 29794771
 - 65 Kizaki K., El-Khechen H.A., Yamashita F., et al. Arthroscopic versus open osteochondral autograft transplantation (mosaicplasty)

- for cartilage damage of the knee: a systematic review. *J Knee Surg.* 2021; 34(1): 94–107. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692999>. PMID: 31288271
- 66 Jackson R.W., Dieterichs C. The results of arthroscopic lavage and debridement of osteoarthritic knees based on the severity of degeneration: a 4- to 6-year symptomatic follow-up. *Arthroscopy.* 2003; 19(1): 13–20. <https://doi.org/10.1053/jars.2003.50022>. PMID: 12522398
- 67 Felson D.T. Arthroscopy as a treatment for knee osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 24(1): 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.002>. PMID: 20129199
- 68 Lespasio M.J., Piuze N.S., Husni M.E., et al. Knee osteoarthritis: a primer. *Perm J.* 2017; 21: 16–183. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-183>. PMID: 29035179
- 69 Rawal B.R., Yadav A., Pare V. Life estimation of knee joint prosthesis by combined effect of fatigue and wear. *Procedia Technology.* 2016; 23: 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.protec.2016.03.072>
- 70 Tu Y., Ma T., Wen T., et al. Does unicompartmental knee replacement offer improved clinical advantages over total knee replacement in the treatment of isolated lateral osteoarthritis? A matched cohort analysis from an independent center. *J Arthroplasty.* 2020; 35(8): 2016–2021. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.03.021>. PMID: 32265142
- 71 He M., Zhong X., Li Z., et al. Progress in the treatment of knee osteoarthritis with high tibial osteotomy. *Syst Rev.* 2021; 10(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01601-z>. PMID: 33583421
- 72 Gao L., Madry H., Chugaev D.V., et al. Advances in modern osteotomies around the knee: report on the association of sports traumatology, arthroscopy, orthopaedic surgery, rehabilitation (ASTAOR). *Moscow International Osteotomy Congress 2017. J Exp Orthop.* 2019 Feb 25; 6(1): 9. <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0177-5>. PMID: 30805738
- 73 Chimutengwende-Gordon M., Donaldson J., Bentley G. Current solutions for the treatment of chronic articular cartilage defects in the knee. *EFORT Open Rev.* 2020 Mar 2; 5(3): 156–163. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190031>. PMID: 322965492020
- 74 Zhao L., Kaye A.D., Abd-Elsayed A. Stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a comprehensive review. *Pain Physician.* 2018 May; 21(3): 229–242. PMID: 29871367
- 75 Stratton S., Shelke N.B., Hoshino K., et al. Bioactive polymeric scaffolds for tissue engineering. *Bioact Mater.* 2016 Dec; 1(2): 93–108. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2016.11.001>. PMID: 28653043
- 76 Vacanti C.A., Kim W., Schloo B., et al. Joint resurfacing with cartilage grown in situ from cell-polymer structures. *Am J Sports Med.* 1994 Jul-Aug; 22(4): 48548–8. <https://doi.org/10.1177/036354659402200408>. PMID: 7943513
- 77 Wang Y., Blasioli D.J., Kim H.-J., et al. Cartilage tissue engineering with silk scaffolds and human articular chondrocytes. *Biomaterials.* 2006; 27(25): 443444–42. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.050>. PMID: 16677707
- 78 Wang B., Liu W., Xing D., et al. Injectable nanohydroxyapatite-chitosan-gelatin micro-scaffolds induce regeneration of knee subchondral bone lesions. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 16709. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17025-6>. PMID: 29196647
- 79 Kangari P., Talaie-Khozani T., Razeghian-Jahromi I., Razmkhah M. Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Nov 2; 11(1): 492. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02001-1>. PMID: 33225992
- 80 Zhao X., Hu D.A., Wu D., et al. Applications of Biocompatible Scaffold Materials in Stem Cell-Based Cartilage Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Mar 25; 9: 603444. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.603444>. PMID: 338424412021
- 81 Maqsood M., Kang M., Wu X., et al. Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life Sci.* 2020 Sep 1; 256: 118002. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118002>. PMID: 32585248
- 82 Friedenstain A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V., et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues: cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation.* 1974 Apr; 17(4): 3313–40. <https://doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001>. PMID: 4150881
- 83 Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells.* 2007 Nov; 25(11): 2739–2749. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0197>. PMID: 17656645
- 84 Pittenger Me.F., Mackay A.M., Beck S.C., et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999 Apr 2; 284(5411): 14314–7. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>. PMID: 10102814
- 85 Hao Z., Song Z., Huang J., et al. The scaffold microenvironment for stem cell based bone tissue engineering. *Biomater Sci.* 2017 Jul 25; 5(8): 138213–92. <https://doi.org/10.1039/c7bm00146k>. PMID: 28447671
- 86 Andor B., Patrascu J.M., Florescu S., et al. Comparison of different knee implants used on patients with osteoarthritis control study. *Mater Plast (Bucharest).* 2016; 53(1): 1191–25.
- 87 Matta C., Szűcs-Somogyi C., Kon E., et al. Osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells is enhanced by an aragonite scaffold. *Differentiation.* 2019 May-Jun; 107: 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2019.05.002>. PMID: 31152959
- 88 Kayakabe M., Tsutsumi S., Watanabe H., et al. Transplantation of autologous rabbit BM-derived mesenchymal stromal cells embedded in hyaluronic acid gel sponge into osteochondral defects of the knee. *Cytherapy.* 2006; 8(4): 343–353. <https://doi.org/10.1080/14653240600845070>. PMID: 16923610
- 89 Kim J.-H., Yun S., Seo M.-S., et al. Synergistic Effect of Carboxymethyl Chitosan and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Osteoarthritis Model in Rabbits. *Journal of Veterinary Clinics.* 2020; 37(5): 261–269. <https://doi.org/10.17555/jvc.2020.10.37.5.261>
- 90 Guo X., Wang C., Zhang Y., et al. Repair of large articular cartilage defects with implants of autologous mesenchymal stem cells seeded into β -tricalcium phosphate in a sheep model. *Tissue Eng.* 2004 Nov-Dec; 10(11–12): 1818–1829. <https://doi.org/10.1089/ten.2004.10.1818>. PMID: 15684690
- 91 Zhang Z.-Z., Wang S.-J., Zhang J.-Y., et al. 3D-printed poly (ϵ -caprolactone) scaffold augmented with mesenchymal stem cells for total meniscal substitution: a 12-and 24-week animal study in a rabbit model. *Am J Sports Med.* 2017 Jun; 45(7): 14971–511. <https://doi.org/10.1177/0363546517691513>. PMID: 28278383
- 92 Veber M., Vogler J., Knežević M., et al. Combination of filtered bone marrow aspirate and biomimetic scaffold for the treatment of knee osteochondral lesions: cellular and early clinical results of a single centre case series. *Tissue Eng Regen Med.* 2020 Jun; 17(3): 3753–86. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00253-9>. PMID: 32329022
- 93 Koh Y.-G., Kwon O.-R., Kim Y.-S., Choi Y.-J. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: a prospective study. *Arthroscopy.* 2014 Nov; 30(11): 145314–60. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.05.036>. PMID: 25108907
- 94 Wang J., Zhou L., Zhang Y., et al. Mesenchymal stem cells: a promising strategy for treating knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Bone Joint Res.* 2020 Oct; 9(10): 7197–28. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.910.BJR-2020-0031.R3>. PMID: 33399474

- 95 Zhang R., Ma J., Han J., et al. Mesenchymal stem cell related therapies for cartilage lesions and osteoarthritis. *Am J Transl Res*. 2019 Oct 15; 11(10): 6275–6289. PMID: 31737182
- 96 Akgun I., Unlu M.C., Erdal O.A., et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Feb; 135(2): 251–263. <https://doi.org/10.1007/s00402-014-2136-z>. PMID: 25548122
- 97 Wong K.L., Lee K.B.L., Tai B.C., et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy*. 2013 Dec; 29(12): 2020–2028. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.09.074>. PMID: 24286801
- 98 Emadedin M., Labibzadeh N., Liastani M.G., et al. Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2018 Oct; 20(10): 123812–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.08.005>. PMID: 30318332
- 99 Vangsness Jr C.T., Jack Farr I., Boyd J., et al. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Jan 15; 96(2): 90–98. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00058>. PMID: 24430407.2014
- 100 Soler R., Orozco L., Munar A., et al. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous mesenchymal stromal cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee*. 2016 Aug; 23(4): 647–654. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.013>. PMID: 26783191
- 101 Gupta P.K., Chullikana A., Rengasamy M., et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 20; 18(1): 301. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1195-7>. PMID: 27993154
- 102 Al-Najar M., Khalil H., Al-Ajlouni J., et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *J Orthop Surg Res*. 2017 Dec 12; 12(1): 190. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>. PMID: 29233163
- 103 Garay-Mendoza D., Villarreal-Martinez L., Garza-Bedolla A., et al. The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan; 21(1): 140–147. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13139>. PMID: 28752679
- 104 Matas J., Orrego M., Amenabar D., et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: Repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Mar; 8(3): 215–224. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0053>. PMID: 30592390
- 105 Nasb M., Liangjiang H., Gong C., Hong C. Human adipose-derived mesenchymal stem cells, low-intensity pulsed ultrasound, or their combination for the treatment of knee osteoarthritis: study protocol for a first-in-man randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jan 15; 21(1): 33. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3056-4>. PMID: 3194148
- 106 Mizukami A., Swiech K. Mesenchymal stromal cells: from discovery to manufacturing and commercialization. *Stem Cells Int*. 2018 Apr 11; 2018: 4083921. <https://doi.org/10.1155/2018/4083921>. PMID: 30057622

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Bahareh Sadri, M.Sc., Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-1052>

Shirin Nouraein, M.Sc., Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-1002>

Nikoo Hossein-Khannazer, MD, PhD, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-2554>

Javad Mohammadi, MD, PhD, Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5885-5402>

Massoud Vosough✉, MD, PhD, Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5924-4366>

Садри Бахарех, M.Sc., кафедра инженерии и естественных наук, факультет новых наук и технологий, Тегеранский Университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-1052>

Нураи Ширин, M.Sc., кафедра инженерии и естественных наук, факультет новых наук и технологий, Тегеранский Университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-1002>

Хуссейн-Ханназер Нико, MD, PhD, Научный центр гастроэнтерологии и болезней печени, Научно-исследовательский институт гастроэнтерологии и болезней печени, Медицинский университет имени Шахида Бехешти.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-2554>

Мохаммади Джавад, MD, PhD, кафедра инженерии и естественных наук, факультет новых наук и технологий, Тегеранский Университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5885-5402>

Восо Массуд✉, MD, PhD, кафедра восстановительной медицины, Научно-исследовательский центр цитологии, Роянский институт биологии и технологии стволовых клеток.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5924-4366>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Study of the physical and biological properties of nanocomposite materials obtained with laser radiation

Uliana E. Kurilova[✉], Alexander Yu. Gerasimenko

*National Research University of Electronic Technology
1, Shokin Square, Zelenograd, Moscow, 124498, Russia*

Abstract

The new method of the formation of nanocomposite materials based on carbon nanotubes for the regeneration of connective tissues has been developed.

Aim. Study of the structure, mechanical characteristics and biocompatibility of the obtained materials.

Materials and methods. The experimental samples of nanocomposite materials were based on multi-walled and single-walled carbon nanotubes, the matrix was bovine serum albumin. A layer of liquid dispersion of the components on a silicon substrate or in a container was irradiated with laser radiation to form the solid nanocomposite material. The microstructure of the obtained samples was analyzed with X-ray microtomography, the tensile strength was investigated using a testing machine. Fibroblast cells were incubated with experimental samples for 3, 24, 48, and 72 h and then fixed with glutaraldehyde. Cell growth during incubation with samples was studied using optical and atomic force microscopy.

Results. It was found that a slight decrease in tensile strength and increase in the degree of deformation were observed with an increase in the concentration of carbon nanotubes. At the same time, the mechanical parameters of the samples corresponded to the requirements for materials for the restoration of connective tissue defects. Microscopic studies indicate good adhesion of cells to the nanocomposite material, no toxic effect of the samples on the cells was found. After 3 hours of incubation, the cells had their original rounded shape, after 24 hours of incubation cells began to proliferate on the sample's surface and were spindle-shaped. After 48 and 72 hours, the cells practically formed a monolayer on the surface of the samples.

Conclusion. The results of the study show that the structural and mechanical parameters of the developed nanocomposite materials meet the requirements of biomedicine. It was also shown that nanocomposite materials do not suppress cell growth and can serve as a scaffold for the regeneration of damaged tissues.

Keywords: carbon nanotubes; serum albumin; scaffold; laser structuring; atomic force microscopy; tissue engineering; fibroblasts; connective tissue defects

MeSH terms:

NANOCOMPOSITES – ANALYSIS

LASERS

For citation: Kurilova U.E., Gerasimenko A.Yu. Study of the physical and biological properties of nanocomposite materials obtained with laser radiation. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(3): 31–37. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.306.04>

CONTACT INFORMATION:

Uliana E. Kurilova, engineer, Institute of Biomedical Systems, National Research University of Electronic Technology

Address: 1, Shokin Square, Zelenograd, Moscow, 124498, Russia

Tel.: +7 (917) 583-10-90

E-mail: kurilova_10@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 075-03-2020-216 from 27.12.2019).

Received: 28.04.2021

Accepted: 02.07.2021

Published online: 23.09.2021

Date of publication: 28.10.2021

Исследование физических и биологических свойств нанокompозитных материалов, полученных с использованием лазерного излучения

У.Е. Курилова✉, А.Ю. Герасименко
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет
«Московский институт электронной техники»
пл. Шокина, д. 1, г. Зеленоград, г. Москва, 124498, Россия

Аннотация

Разработан новый метод формирования нанокompозитных материалов на основе углеродных нанотрубок для регенерации соединительных тканей организма.

Цель. Исследование структуры, механических характеристик и биосовместимости полученных материалов.

Материалы и методы. Основой экспериментальных образцов являлись многостенные и одностенные углеродные нанотрубки, в качестве матрицы использовался бычий сывороточный альбумин. Слой жидкой дисперсии компонентов на кремниевой подложке или в емкости обрабатывался лазерным излучением с образованием объемного нанокompозитного материала в твердой фазе. Микроструктура полученных образцов была исследована методом рентгеновской микротомографии, прочность на разрыв исследовалась с помощью испытательной машины. Клетки фибробласты инкубировались с экспериментальными образцами в течение 3, 24, 48 и 72 часов, а затем фиксировались глутаровым альдегидом. Рост клеток во время инкубации с образцами был изучен с помощью оптической и атомно-силовой микроскопии.

Результаты. Установлено, что с увеличением концентрации углеродных нанотрубок наблюдается небольшое снижение прочности и увеличение степени деформации. При этом механические параметры образцов соответствовали требованиям, предъявляемым к материалам для восстановления дефектов соединительных тканей. Микроскопические исследования указывают на высокую степень адгезии в процессе взаимодействия клеток с нанокompозитным материалом, токсического действия образцов на клетки не было обнаружено. Через 3 часа инкубации клетки имели первоначальную округлую форму. Клетки на образцах после 24 часов инкубации начали распространяться по поверхности образцов и имели веретенообразную форму. Через 48 и 72 часа клетки практически образовывали монослой на поверхности образцов.

Заключение. Результаты исследования показывают, что структурные и механические параметры разработанных нанокompозитных материалов удовлетворяют требованиям биомедицины. Также было показано, что нанокompозитные материалы не подавляют рост клеток и могут служить в качестве каркаса для регенерации поврежденных тканей.

Ключевые слова: углеродные нанотрубки; сывороточный альбумин; каркас; лазерное структурирование; атомно-силовая микроскопия; тканевая инженерия; фибробласты; дефекты соединительной ткани

Рубрики MeSH:

НАНОКОМПОЗИТЫ – АНАЛИЗ

ЛАЗЕРЫ

Для цитирования: Курилова У.Е., Герасименко А.Ю. Исследование физических и биологических свойств нанокompозитных материалов, полученных с использованием лазерного излучения. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 31–37. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.306.04>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Курилова Ульяна Евгеньевна, инженер Института биомедицинских систем ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники»

Адрес: пл. Шокина, д. 1, г. Зеленоград, г. Москва, 124498, Россия

Тел.: +7 (917) 583-10-90

E-mail: kurilova_10@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-03-2020-216 от 27.12.2019).

Поступила: 28.04.2021

Принята: 02.07.2021

Дата публикации онлайн: 23.09.2021

Дата печати: 28.10.2021

List of abbreviations

AFM – atomic force microscopy

CNT – carbon nanotubes

MWCNT – multi-walled carbon nanotubes

SWCNT – single-walled carbon nanotubes

Today one of the most rapidly developing areas of biomedicine is biophotonics. Laser radiation is widely used for theranostics of a wide range of diseases. A large number of biocompatible materials, in particular, scaffolds for tissue engineering, can be obtained with the technology of laser polymerization [1]. To increase the similarity of such materials to the natural extracellular matrix and thereby improve the proliferation of cells in their volume, various nanoparticles can be embedded in them [2].

Among the requirements for such materials, the most important are biocompatibility, biodegradability, the presence of the pore system, good mechanical properties and acceptable surface structure [3]. The most widely used materials which meet these requirements are natural or synthetic polymers and their combinations [4–6]. However, low mechanical strength and insufficient biocompatibility limit their use [7].

Reinforcing components can be added to polymers in order to make their mechanical characteristics better – nanoparticles of metals, carbon (nanodiamonds, nanotubes, nanofibers, graphene and its derivatives) [8–10]. The addition of carbon nanotubes (CNT) to biocompatible polymers, alongside increasing the strength, also promotes the formation of surface unevennesses, which improves the adhesion of cells to the material [11–13]. CNT are electrically conductive; thereby they can be located in the volume of the material under the influence of laser radiation in the required manner [14].

In this work, the characteristics of a nanocomposite material produced by laser treating of water dispersions of single-walled (SWCNT) and multi-walled (MWCNT) carbon nanotubes with albumin were investigated. The structure was analyzed with X-ray microtomography, and the tensile strength was investigated using a testing machine. Biocompatibility with fibroblasts was investigated *in vitro* using microscopic methods. The resulting nanocomposite materials can be used as scaffolds for the regeneration of damaged tissues.

MATERIALS AND METHODS

The experimental samples were based on CNT (Russia). The matrix material – bovine serum albumin (Germany) – was chosen for its ability to bind tissues well during laser welding using albumin as solder [15].

As the first operation, the aqueous dispersion of CNT was created with a magnetic mixer ELMi MS-01 (ELMI, Latvia). The concentration of CNT in the samples was

0.1 and 0.01 wt. %, the concentration of albumin was 25 wt. %. For obtaining more uniform dispersion, the CNT were further processed by a submersible ultrasonic homogenizer Sonicator Q700 (Qsonica, USA). At the next stage, bovine serum albumin was dissolved in the dispersion, after that dispersion was mixed completely with a magnetic mixer and an ultrasonic bath Sapphire (Sapphire, Russia). At the last stage, the dispersion was sprayed over a silicon base or poured in a clean container and irradiated with a laser until the solid film was formed. It took a layer of dispersion several (5–10) seconds to be completely dried. The dispersion in the container was treated with a laser setup for several (7–8) minutes until a rubbery state was achieved. Irradiation was performed using a continuous-wave semiconductor laser LSP (IPG Photonics Corporation, Russia) with a wavelength of 810 nm. The radiation power was 5.5 W, the beam profile was Gaussian and 10 mm in diameter. After laser irradiation, the final sample had the form of a scaffold of CNT inside the albumin matrix. The microstructure of the samples of nanocomposite material was investigated by X-ray microtomography using Skyscan 1174 (Bruker, USA) X-ray tomography. The following parameters were selected: voltage at the X-ray tube cathode was 26 kV; current at the cathode of the X-ray tube was 400 mA; rotation step was 0.15 (~4000 shadow projections); the spatial resolution was 12 microns.

To study the mechanical properties, the dumbbell-shaped samples were prepared. The samples had dimensions of 3.5×3.5×1.4 mm. The distance between the grips was 2.5 mm, the loading rate was 1 mm/min, and the maximum load was 50 N. The samples were tested on Instron 3343 (Instron, USA) universal testing machine.

In vitro studies with the cell culture were performed using fibroblasts. The cells were incubated with experimental samples for 3, 24, 48, and 72 h and then fixed with glutaraldehyde for microscopic studies. The changes in cells spreading and morphology during incubation of them with samples of nanocomposite material were studied using optical and atomic force (AFM) microscopy. Optical microscope Biolam M-1 (LOMO, Russia) was used for optical microscopy, and Bruker Dimension Icon (Bruker, USA) was used for AFM.

RESULTS

3D visualization of the internal structure of nanocomposite material samples is shown in Fig. 1. The results of the complex analysis of samples show that

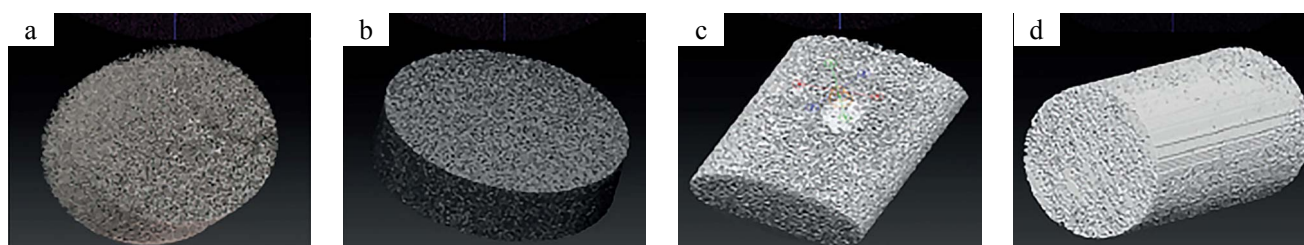


FIG. 1. 3D visualization of samples of nanocomposite material. a – sample with SWCNT (0.01 wt %), b – sample with SWCNT (0.1 wt %), c – sample with MWCNT (0.01 wt %), d – sample with MWCNT (0.1 wt %).

Рис. 1. 3D-визуализация образцов нанокомпозитного материала. а – образец с одностенными углеродными нанотрубками (0,01 мас.%), б – образец с одностенными углеродными нанотрубками (0,1 мас.%), с – образец с многостенными углеродными нанотрубками (0,01 мас.%), d – образец с многостенными углеродными нанотрубками (0,1 мас.%).

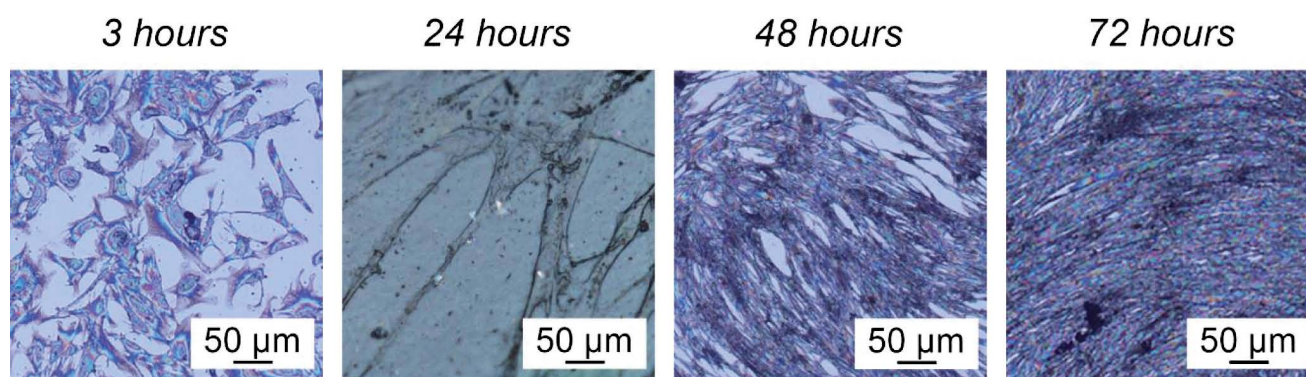


FIG. 2. Optical microscopy images of the nanocomposite material based on MWCNT with fibroblasts. Magnification: $\times 10$.

Рис. 2. Изображения нанокомпозитного материала на основе многостенных углеродных нанотрубок с фибробластами, полученные методом оптической микроскопии. Увеличение: $\times 10$.

with an increase in concentration from 0.01 to 0.1%, porosity increases. All samples had the same amount of open pores. The sample with a lower concentration of SWCNT (0.01 wt. %) had a homogeneous structure with a number of small pores with a diameter of about 0.4 mm and micropores with a diameter of 65 μm . Sample with 0.1 wt. % SWCNT had a homogeneous structure with micropores 43 μm in diameter. Sample with 0.01 wt. % MWCNT had a series of micropores with an average diameter of 37 μm . Sample with 0.1 wt. % MWCNT contained micropores with an average diameter of 49 μm .

Table summarizes the results of studies of tensile strength and elongation. It was found that with the

increase in CNT concentration, there was a slight decrease in tensile strength (3% for samples with SWCNT and 5% for samples with MWCNT) and an increase in the degree of deformation (12% for samples with SWCNT and 15% for samples with MWCNT).

Optical microscopy made it possible to obtain images of the distribution of the cells along the surface after incubation with experimental samples (Fig. 2).

After 3 hours of incubation, the cells had their original rounded shape and were practically not distributed over the surface of the samples (Fig. 2a). The cells were up to 50 μm in size with short processes up to 10 μm

Table. Mechanical characteristics of samples of nanocomposite materials
Таблица. Механические характеристики образцов нанокомпозитных материалов

Sample / Образец	Average tensile strength, MPa / Средняя прочность на разрыв, МПа	Average relative extension, % / Среднее относительное удлинение, %
SWCNT (0.01 wt %) Одностенные углеродные нанотрубки (0,01 мас.%)	3.7	12.2
SWCNT (0.1 wt %) Одностенные углеродные нанотрубки (0,1 мас.%)	3.6	13.7
MWCNT (0.01 wt %) Многостенные углеродные нанотрубки (0,01 мас.%)	3.8	11.7
MWCNT (0.1 wt %) Многостенные углеродные нанотрубки (0,1 мас.%)	3.6	13.5

Note / Примечание. SWCNT – single-walled carbon nanotubes; MWCNT – multi-walled carbon nanotubes.

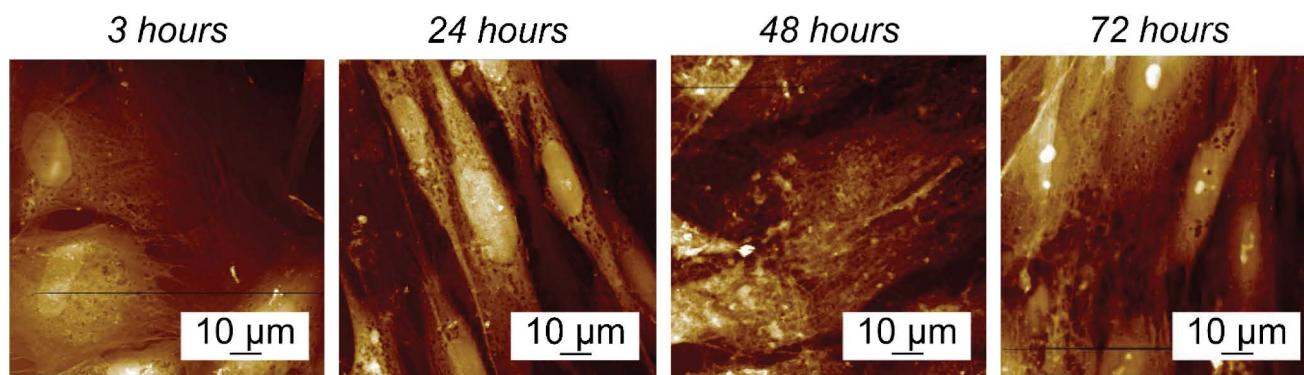


FIG. 3. Atomic force microscopy images of the nanocomposite material based on SWCNT with fibroblasts.

РИС. 3. Изображения нанокompозитного материала на основе одностенных углеродных нанотрубок с фибробластами, полученные с помощью атомно-силовой микроскопии.

in length, more actively occupied more inhomogeneous areas of the samples.

The cells on the samples after 24 hours of incubation had a spindle-shaped shape with increased proliferation over the surface of the samples (Fig. 2b). The cell layer was denser than the cell layer after 3 hours of incubation.

After 48 and 72 hours, the cells practically formed a monolayer on the surface of the samples (Fig. 2c, d), the shape of the fibroblasts became more elongated in comparison with the previous periods.

The grown cell cells were seen in more detail using an atomic force microscope (Fig. 3). Areas of size 90 μm were examined. AFM images made it possible to clearly define changes in cell morphology.

AFM makes it possible to analyze the structure of the surface and its microrelief with high resolution – down to the nanometer scale. The samples were analyzed using the semi-contact method, often used for biological samples. NanoScope Analysis software was used for processing the resulting images. Cell nuclei and nucleoli were observed in the centre of each cell, up to 3 in each nucleus, as well as cell processes that attached to the sample. It was seen more cells after 72 hours of incubation compared to the previous periods.

DISCUSSION

Damages of connective tissue are now extremely common among people of both young and old age. At the same time, the regenerative capacity of such tissues is limited, so they, as a rule, are replaced by autografts or artificial materials. Transplantation of an autograft into the damaged tissue site leads to additional surgical intervention, while artificial materials disintegrate over time and can damage the surrounding healthy tissues. Thus, the field of tissue engineering is extremely promising, since it allows one to overcome the mentioned disadvantages.

Bioactive nanomaterials can also be used as coatings for artificial structures, increasing their biocompatibility. A key factor in successful tissue regeneration is an effective combination of scaffold materials and patient's cells.

A number of requirements are imposed on the materials of the scaffolds, one of them is porosity. The main task of porosity in scaffolds is a fairly accurate mimicking of the natural extracellular matrix, consisting of collagen, elastin and other components. In this case, the inner surface of the pores should facilitate the adhesion of cells to it and the parts of the porous network should communicate with each other. The pores in the scaffolds are also necessary for the transport of nutrients to the cells and the disposal of their waste products. The porosity of the developed samples of the nanocomposite material estimated from the tomographic images is sufficient for effective tissue growth on them.

To ensure the ability of tissues to withstand the load during regeneration and to adequately support proliferating cells, it is necessary for tissue-engineered scaffolds to have a certain strength. The tensile strength of the native soft connective tissues is about 3 MPa [16]. Thus, the tensile strength of the obtained samples exceeds the strength of native tissues. The tensile strength of the scaffold is inversely related to the porosity, while the type of nanotubes did not significantly affect the mechanical properties of the nanocomposite material samples.

Cell proliferation is one of the main indicators of the efficiency of the developed scaffold. The obtained images of fibroblasts incubated with samples of nanocomposite material indicated good adhesion of cells to the material. No toxic effect of the sample on the cells was found at all the cultivation times, their morphology corresponded to the morphology of cells in the control samples, the cells in the process of growth had the correct size and shape.

CONCLUSION

Nanocomposite materials based on SWCNT and MWCNT has been developed. Material can be obtained in a form of a film on a base or in a form of volume samples in a container. The formation of nanocomposite materials is carried out by treating the water dispersion of albumin and CNT with laser radiation of the following parameters: wavelength of 810 nm, a

laser beam diameter of 10 mm, a power of 5.5 W, irradiation time of 5–10 seconds (for samples on a base) or for 7–8 minutes (for samples made in a container). The final sample had the scaffold of CNT structured with a laser inside the albumin matrix. This scaffold was electrically conductive and had high mechanical strength. Biocompatibility *in vitro* was proven by results of AFM and optical microscopy of fibroblasts

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander Yu. Gerasimenko developed the concept and the plan of scientific work, Uliana E. Kurilova and Alexander Yu. Gerasimenko were responsible for obtaining and interpreting data, preparing materials for publication. All authors approved the final version of the publication.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- 1 Rider P., Kačarević Ž.P., Alkildani S., et al. Bioprinting of tissue engineering scaffolds. *Journal of tissue engineering*. 2018; 9: 2041731418802090. <https://doi.org/10.1177/2041731418802090>. PMID: 30305886
- 2 Hassan M., Dave K., Chandrawati R., et al. 3D printing of biopolymer nanocomposites for tissue engineering: Nanomaterials, processing and structure-function relation. *European Polymer Journal*. 2019; 121: 109340. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109340>
- 3 Roseti L., Parisi V., Petretta M., et al. Scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and new perspectives. *Materials Science and Engineering: C*. 2017; 78: 1246–1262. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.017>. PMID: 28575964
- 4 Qu H., Fu H., Han Z., et al. Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: a review. *RSC advances*. 2019; 9(45): 26252–26262. <https://doi.org/10.1039/C9RA05214C>
- 5 Zhang Y., Liu X., Zeng L., et al. Polymer fiber scaffolds for bone and cartilage tissue engineering. *Advanced Functional Materials*. 2019; 29(36): 1903279. <https://doi.org/10.1002/adfm.201903279>
- 6 Asghari F., Samiei M., Adibkia K., et al. Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2017; 45(2): 185–192. <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1146731>. PMID: 26923861
- 7 Dong C., Lv Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: recent advances and new perspectives. *Polymers*. 2016; 8(2): 42. <https://doi.org/10.3390/polym8020042>. PMID: 30979136
- 8 Yadid M., Feiner R., Dvir T. Gold nanoparticle-integrated scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Nano letters*. 2019; 19(4): 2198–2206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00472>. PMID: 30884238
- 9 Fathi-Achachelouei M., Knopf-Marques H., Ribeiro da Silva C.E., et al. Use of nanoparticles in tissue engineering and regenerative medicine. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2019; 7: 113. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00113>. PMID: 31179276
- 10 Eivazzadeh-Keihan R., Maleki A., De La Guardia M., et al. Carbon based nanomaterials for tissue engineering of bone: Building new bone on small black scaffolds: A review. *Journal of advanced research*. 2019; 18: 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.011>. PMID: 31032119

cultured with experimental samples. Periods of incubation were 3, 24, 48, and 72 hours. No toxic effect of the sample on the cells was found, cells formed a monolayer on the surface of the samples. The research results show that the structural and mechanical parameters of the samples of nanocomposite materials make them promising for use as scaffolds for the regeneration of damaged tissues.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ю. Герасименко разработал концепцию и план представленного исследования. У.Е. Курилова и А.Ю. Герасименко отвечали за получение и интерпретацию данных, подготовку материалов к публикации. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

- 1 Rider P., Kačarević Ž.P., Alkildani S., et al. Bioprinting of tissue engineering scaffolds. *Journal of tissue engineering*. 2018; 9: 2041731418802090. <https://doi.org/10.1177/2041731418802090>. PMID: 30305886
- 2 Hassan M., Dave K., Chandrawati R., et al. 3D printing of biopolymer nanocomposites for tissue engineering: Nanomaterials, processing and structure-function relation. *European Polymer Journal*. 2019; 121: 109340. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109340>
- 3 Roseti L., Parisi V., Petretta M., et al. Scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and new perspectives. *Materials Science and Engineering: C*. 2017; 78: 1246–1262. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.017>. PMID: 28575964
- 4 Qu H., Fu H., Han Z., et al. Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: a review. *RSC advances*. 2019; 9(45): 26252–26262. <https://doi.org/10.1039/C9RA05214C>
- 5 Zhang Y., Liu X., Zeng L., et al. Polymer fiber scaffolds for bone and cartilage tissue engineering. *Advanced Functional Materials*. 2019; 29(36): 1903279. <https://doi.org/10.1002/adfm.201903279>
- 6 Asghari F., Samiei M., Adibkia K., et al. Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2017; 45(2): 185–192. <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1146731>. PMID: 26923861
- 7 Dong C., Lv Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: recent advances and new perspectives. *Polymers*. 2016; 8(2): 42. <https://doi.org/10.3390/polym8020042>. PMID: 30979136
- 8 Yadid M., Feiner R., Dvir T. Gold nanoparticle-integrated scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Nano letters*. 2019; 19(4): 2198–2206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00472>. PMID: 30884238
- 9 Fathi-Achachelouei M., Knopf-Marques H., Ribeiro da Silva C.E., et al. Use of nanoparticles in tissue engineering and regenerative medicine. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2019; 7: 113. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00113>. PMID: 31179276
- 10 Eivazzadeh-Keihan R., Maleki A., De La Guardia M., et al. Carbon based nanomaterials for tissue engineering of bone: Building new bone on small black scaffolds: A review. *Journal of advanced research*. 2019; 18: 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.011>. PMID: 31032119

- 11 Zadehnajar P., Akbari B., Karbasi S., Mirmusavi M.H. Preparation and characterization of poly ϵ -caprolactone-gelatin/multi-walled carbon nanotubes electrospun scaffolds for cartilage tissue engineering applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2020; 69(5): 326–337. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1563088>
- 12 Cheng Q., Rutledge K., Jabbarzadeh E. Carbon nanotube–poly (lactide-co-glycolide) composite scaffolds for bone tissue engineering applications. *Ann Biomed Eng* 2013; 41(5): 904–916. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0728-8>. PMID: 23283475
- 13 Zarei M., Karbasi S. Evaluation of the effects of multiwalled carbon nanotubes on electrospun poly (3-hydroxybutyrate) scaffold for tissue engineering applications. *Journal of Porous Materials*. 2018; 25(1): 259–272. <https://doi.org/10.1007/s10934-017-0439-5>
- 14 Герасименко А.Ю. Лазерное структурирование ансамбля углеродных нанотрубок для создания биосовместимых упорядоченных композиционных материалов. Конденсированные среды и межфазные границы. 2017; 19(4): 489–501. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2017.19/227>
- 15 Герасименко А.Ю., Рябкин Д.И. Структурные и спектральные особенности композитов на основе белковых сред с одностенными углеродными нанотрубками. Конденсированные среды и межфазные границы. 2019; 21(2): 191–203. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2019.21/757>
- 16 Goktas S., Dmytryk J.J., McFetridge P.S. Biomechanical behavior of oral soft tissues. *Journal of periodontology*. 2011; 82(8): 1178–1186. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100573>. PMID: 21309720
- 11 Zadehnajar P., Akbari B., Karbasi S., Mirmusavi M.H. Preparation and characterization of poly ϵ -caprolactone-gelatin/multi-walled carbon nanotubes electrospun scaffolds for cartilage tissue engineering applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2020; 69(5): 326–337. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1563088>
- 12 Cheng Q., Rutledge K., Jabbarzadeh E. Carbon nanotube–poly (lactide-co-glycolide) composite scaffolds for bone tissue engineering applications. *Ann Biomed Eng* 2013; 41(5): 904–916. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0728-8>. PMID: 23283475
- 13 Zarei M., Karbasi S. Evaluation of the effects of multiwalled carbon nanotubes on electrospun poly (3-hydroxybutyrate) scaffold for tissue engineering applications. *Journal of Porous Materials*. 2018; 25(1): 259–272. <https://doi.org/10.1007/s10934-017-0439-5>
- 14 Gerasimenko A.Y. Lazernoe strukturirovanie ansamblya uglerodnykh nanotrubok dlya sozdaniya biosovmestimykh uporyadchennykh kompozitsionnykh materialov. [Laser structuring of the carbon nanotubes ensemble intended to form biocompatible ordered composite materials]. *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granitsy = Condensed Matter and Interphases*. 2017; 19(4): 489–501 (In Russian). <https://doi.org/10.17308/kcmf.2017.19/227>
- 15 Gerasimenko A.Y., Ryabkin D.I. Strukturnye i spektral'nye osobennosti kompozitov na osnove belkovykh sred s odnostennymi uglerodnymi nanotrubkami. [Structural and spectral characteristics of composites based on protein conditions with single-walled carbon nanotubes]. *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granitsy = Condensed Matter and Interphases*. 2019; 21(2): 191–203 (In Russian). <https://doi.org/10.17308/kcmf.2019.21/757>
- 16 Goktas S., Dmytryk J.J., McFetridge P.S. Biomechanical behavior of oral soft tissues. *Journal of periodontology*. 2011; 82(8): 1178–1186. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100573>. PMID: 21309720

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Uliana E. Kurilova✉, engineer, Institute of Biomedical Systems, National Research University of Electronic Technology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3388-5146>

Alexander Yu. Gerasimenko, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Biomedical Systems, National Research University of Electronic Technology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6514-2411>

Курилова Ульяна Евгеньевна✉, инженер Института биомедицинских систем ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Московский институт электронной техники”».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3388-5146>

Герасименко Александр Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, старший научный сотрудник Института биомедицинских систем ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Московский институт электронной техники”».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6514-2411>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии

Н.С. Морозова¹, А.А. Мамедов¹, Д.Ю. Лакомова², Л.Д. Мальцева¹, О.Л. Морозова^{1,✉}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

Аннотация

Цель. Установить влияние экспериментальной интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) на зубочелюстную систему крыс в отдаленном периоде на основе изучения провоспалительных цитокинов и морфологического анализа элементов височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и слюнных желез.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 новорожденных крысах, моделирование ИАГ проводилось путем введения в брюшную полость коллагена до заданного уровня интраабдоминального давления. Крысы были равномерно ($n = 20$) разделены на 3 группы: 1-я – контроль; 2-я и 3-я – с легкой и тяжелой ИАГ соответственно. Через 10 и 120 дней определено содержание IL-18, MCP-1, NGAL в сыворотке крови методом мультиплексного анализа, через 10 дней VEGF-C – методом ELISA. Через 120 дней проведено морфологическое исследование ВНЧС и слюнных желез на микроскопе Leica DM2000.

Результаты. Через 10 и 120 дней содержание NGAL, IL-18 и MCP-1 в сыворотке крови во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем было статистически значимо повышено; концентрация MCP-1 увеличивалась пропорционально тяжести ИАГ с достижением максимальных значений в 3-й группе. Через 10 дней уровень VEGF относительно группы контроля был значимо повышен во 2-й группе ($p < 0,02$). Воспаление ВНЧС в группах 2 и 3 наблюдалось значимо чаще, чем в группе контроля ($p = 0,0002$). В группе 3 дисциркуляторные нарушения и дегенерация костного мозга ВНЧС, а также воспаление, дисциркуляторные нарушения и гиперплазия лимфоидной ткани слюнных желез наблюдались статистически значимо чаще по сравнению с 1-й и 2-й группами.

Заключение. В отдаленном периоде при экспериментальной ИАГ установлено повышение уровней маркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови крыс; выраженность синовита и сиалоаденита нарастала с увеличением уровня интраабдоминального давления; максимальные изменения маркеров воспаления и морфологические изменения ВНЧС и слюнных желез крыс отмечались в группе с тяжелой степенью ИАГ.

Ключевые слова: гипоксия; височно-нижнечелюстной сустав; интерлейкин-18; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; васкулоэндотелиальный фактор роста; слюнные железы; эксперимент; крысы

Рубрики MeSH:

ВНУТРИБРЮШНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

КОЛЛАГЕН – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

СТОМАТОГНАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ – ПАТОЛОГИЯ

СТОМАТОГНАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ – ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

СТОМАТОГНАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА – РОСТ И РАЗВИТИЕ

Для цитирования: Морозова Н.С., Мамедов А.А., Лакомова Д.Ю., Мальцева Л.Д., Морозова О.Л. Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 38–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.38-46>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Морозова Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Адрес: ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
 Тел.: +7 (916) 532-54-81
 E-mail: morozova_ol@list.ru.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Поступила: 28.05.2021
 Принята: 28.09.2021
 Дата печати: 28.10.2021

Long-term changes in the dentoalveolar system of rats after experimental intra-abdominal hypertension

Natalya S. Morozova¹, Adil A. Mamedov¹, Darya Y. Lakomova², Larisa D. Maltseva¹,
 Olga L. Morozova^{1,✉}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
 137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia

Abstract

Aim. To establish the effect of experimental intra-abdominal hypertension (IAH) on the teeth-jaw system of rats in the long-term period based on the study of pro-inflammatory cytokines and morphological analysis of the elements of the temporomandibular joint (TMJ) and salivary glands.

Materials and methods. The experiment was carried out on 60 newborn rats; IAH was modelled by injecting collagen into the abdominal cavity to a predetermined level of intra-abdominal pressure. The rats were evenly ($n = 20$) divided into 3 groups: 1st – control; 2nd and 3rd – with light and severe IAH, respectively. Serum levels of IL-18, MCP-1, NGAL were determined by multiplex analysis after 10 and 120 days, VEGF-C – after 10 days – by ELISA. The morphological examination of the TMJ and salivary glands was performed using a Leica DM2000 microscope after 120 days.

Results. After 10 days and 120 days, blood serum levels of NGAL, IL-18 and MCP-1 were statistically significantly increased in groups 2 and 3 compared to the control; the concentration of MCP-1 increased in proportion to the severity of the IAH with the maximum values in group 3. After 10 days, the level of VEGF was significantly increased in group 2 compared to the control group ($p < 0.02$). Inflammation of the TMJ was observed significantly more often in groups 2 and 3 than in the control group ($p = 0.0002$). In group 3, circulatory disorders and bone marrow degeneration of the TMJ, as well as inflammation, circulatory disorders and hyperplasia of the lymphoid tissue of the salivary glands were statistically significantly more often compared to groups 1 and 2.

Conclusion. In the long term, experimental IAH showed an increase in the levels of markers of inflammation and hypoxia in the blood serum of rats; the severity of synovitis and sialadenitis grew with an increase in the level of intra-abdominal pressure; the maximum deviations in inflammation markers and morphological changes in the TMJ and salivary glands of rats were observed in the group with severe IAH.

Keywords: hypoxia; temporomandibular joint; interleukin 18; monocytic chemoattractant protein-1; vascular endothelial growth factor; salivary glands; experiment; rats

MeSH terms:

INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION – CHEMICALLY INDUCED

COLLAGEN – ADVERSE EFFECTS

STOMATOGNATHIC DISEASES – PATHOLOGY

STOMATOGNATHIC DISEASES – CHEMICALLY INDUCED

STOMATOGNATHIC SYSTEM – GROWTH & DEVELOPMENT

For citation: Morozova N.S., Mamedov A.A., Lakomova D.Y., Maltseva L.D., Morozova O.L. Long-term changes in the dentoalveolar system of rats after experimental intra-abdominal hypertension. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 38–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.38-46>

CONTACT INFORMATION:

Olga L. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: 8 (916) 532-54-81

E-mail: morozova_ol@list.ru

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support. The study had no sponsorship.

Received: 28.05.2021

Accepted: 28.09.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

HIF – hypoxia inducible factor, фактор, индуцируемый гипоксией

IL-18 – interleukin-18, интерлейкин-18

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

VEGF – vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав

ЗЧС – зубочелюстная система

ИАГ – интраабдоминальная гипертензия

ИАД – интраабдоминальное давление

Интраабдоминальная гипертензия (ИАГ) – устойчивое или повторяющееся повышение интраабдоминального давления (ИАД) выше 12 мм рт. ст. [1]. У 30% детей ИАГ сопровождается развитием органной дисфункции [2], а показатели смертности сохраняются на высоком уровне и достигают 60%, а в группе новорожденных – 70–90% [3].

Одними из первых клинических проявлений ИАГ являются гипоксия и гиперкапния. Результаты исследований установлено, что длительная гипоксия у крыс вызывает повреждение височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), тканей слюнных желез, снижение секреторной функции и изменение состава слюны. Гистологический анализ слюнных желез крыс показал структурные изменения секреторных клеток [4].

Известно, что любое повреждение органа сопровождается повышением в биологических жидкостях молекулярных маркеров воспаления и гипоксии [5].

Цель исследования – установить влияние экспериментальной ИАГ на зубочелюстную систему (ЗЧС) крыс в отдаленном периоде на основе изучения провоспалительных цитокинов и морфологического анализа элементов ВНЧС и слюнных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (протокол № 16-19) от 04.12.2019.

Исследования на экспериментальных животных проводились в соответствии с ГОСТ 33215-2014 от 01.07.2016¹, ГОСТ 33216-2014 от 01.07.2016² и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition)³.

Для моделирования ИАГ использовались самки крыс линии Wistar с выводками (по 7–10 крыс у каждой особи). Выбор животных был обусловлен сходством строения ВНЧС и продуктов секреции слюнных желез с таковыми у человека. Каждая самка с пометом содержалась в отдельной поликарбонатной клетке (после предварительной дезинфекции и обработки) при температуре 19–23 °С и круглосуточном световом режиме (12 часов света, 12 часов темноты), со свободным доступом к воде и еде. Помет находился на естественном вскармливании.

Расчет необходимого размера выборки выполнен с помощью открытого программного обеспечения G*Power 3.1⁴ с учетом следующих параметров: однофакторный дисперсионный анализ, большая величина эффекта (Cohen's $f = 0,40$), уровень значимости 0,05, мощность 0,80, 3 группы исследования. Расчет показал, что необходимый объем выборки составляет 60 особей.

Моделирование ИАГ: под контролем внутрипузырной манометрии в брюшную полость вводили стерильный объемобразующий коллагеновый филлер в количестве, необходимом для создания

¹ <https://www.internet-law.ru/gosts/gost/61242/>

² <https://www.internet-law.ru/gosts/gost/62388/>

³ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017. 336 с.

⁴ <https://gpower.software.informer.com/3.1/>

заданного уровня ИАД. Подробное описание модели ИАГ у новорожденных крыс было приведено нами в предыдущем исследовании [5].

Новорожденные крысы Wistar ($n = 60$) были разделены на три группы (рис. 1):

1-я группа ($n = 20$) – контроль;

2-я группа ($n = 20$) – экспериментальная ИАГ легкой степени (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней;

3-я группа ($n = 20$) – экспериментальная ИАГ тяжелой степени (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней.

Первая точка исследования: через 10 дней после создания ИАГ 30 животным (по 10 крыс из каждой группы) была проведена общая анестезия препаратами гидрохлорида кетамина (90 мг/кг) и силасина (10 мг/кг). После устранения роговичного рефлекса и рефлекса отдергивания лапы был выполнен забор крови из полости левого желудочка. Полученные образцы сыворотки крови хранили при $t -80^{\circ}\text{C}$ в пробирках с крышками «Эппендорф». По завершении манипуляций животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям п. 12 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным.

Вторая точка исследования: через 120 дней после ИАГ оставшимся 30 животным (по 10 крыс из каждой группы) проведена общая анестезия вышеуказанными препаратами. После введения в наркоз выполнен забор крови из полости левого желудочка, проведены операции по забору ВНЧС, околоушных

слюнных желез. Правую железу и левый ВНЧС фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Парафиновые срезы ВНЧС и слюнных желез окрашивали гематоксилином и эозином. По истечении операций животных выводили из эксперимента тем же способом, что и после первой точки исследования. Изучение биопсийного материала на светооптическом уровне и его фотосъемку осуществляли на микроскопе Leica DM2000 (Вецлар, Германия) со встроенной цифровой фотокамерой.

В первой и второй точках исследования в сыворотке крови определяли содержание следующих цитокинов: IL-18 (interleukin-18 – интерлейкин-18), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1) с помощью мультиплексного анализа с применением почечной панели (Bio-plex MAGPIX and PC, Bio-Rad). Для определения VEGF-C в первой точке (vascular endothelial growth factor C – васкулоэндотелиальный фактор роста тип C) использовали тест-системы BCM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США).

Во второй точке исследования проводили морфологическое исследование ВНЧС и слюнных желез. В обеих структурах оценивались воспаление и дисциркуляторные нарушения, в ВНЧС – дегенерация костного мозга, в слюнных железах – гиперплазия лимфоидной ткани. Выбор сроков проведения морфологического исследования на 120-е сутки после

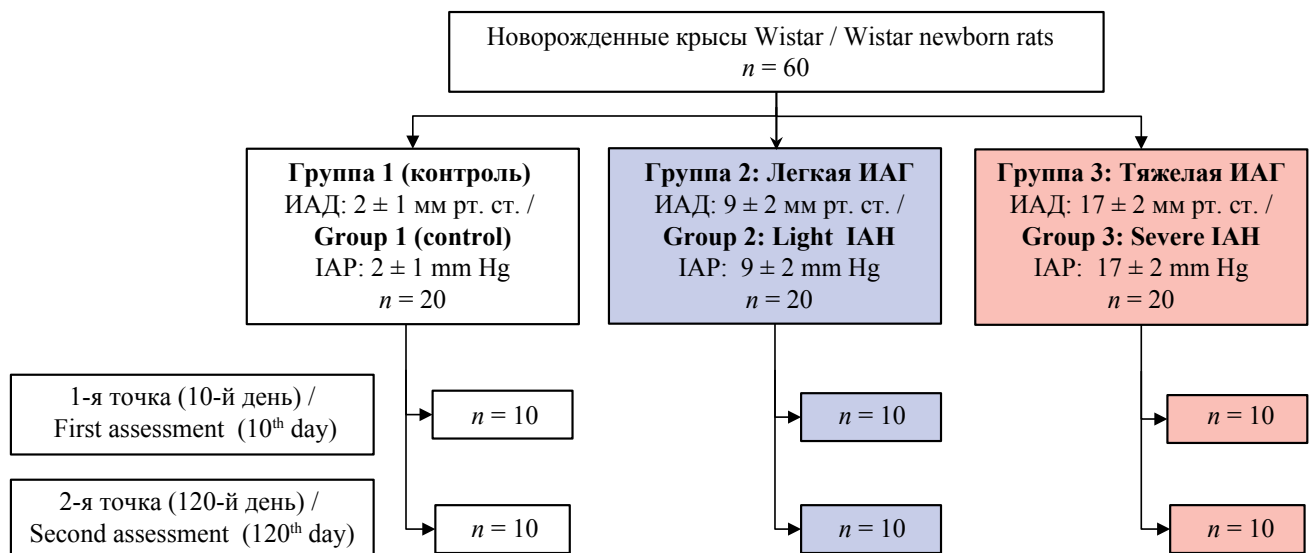


РИС. 1. Схема исследования.

FIG. 1. Scheme of the study.

Примечание: ИАГ – интраабдоминальная гипертензия; ИАД – интраабдоминальное давление.

Note: IAH – intra-abdominal hypertension; IAP – intra-abdominal pressure.

моделирования ИАГ объяснялся формированием к этому времени полного комплекта зубов и созреванием всех элементов ЗЧС.

Статистический анализ данных

Проверку гипотезы на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР, 25-й, 75-й процентиля). Различия между независимыми выборками оценивали с использованием критерия Краскела – Уоллиса (с целью коррекции множественных сравнений применялась поправка Данна), для сравнения непараметрических данных использовался точный критерий Фишера. Данные обрабатывались с помощью программы Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая точка исследования

Содержание NGAL, IL-18 и MCP-1 в сыворотке крови во 2-й группе по сравнению с контролем было статистически значимо повышено ($p < 0,02$; $p < 0,005$; $p < 0,006$ соответственно). Аналогичные изменения данных цитокинов получены и в 3-й группе ($p < 0,02$; $p < 0,005$; $p < 0,007$ соответственно) (табл. 1).

Уровень VEGF в сыворотке крови относительно группы контроля был значимо повышен во 2-й группе ($p < 0,02$) (табл. 1).

Вторая точка исследования

Содержание NGAL, IL-18, и MCP-1 в сыворотке крови во 2-й группе по сравнению с контролем было статистически значимо повышено ($p < 0,01$; $p < 0,04$; $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные изменения данных цитокинов получены и в 3-й группе ($p < 0,01$; $p < 0,017$; $p < 0,008$ соответственно) (табл. 1). При этом во 2-й точке концентрация

MCP-1 увеличивалась пропорционально тяжести ИАГ с достижением максимальных значений в 3-й группе ($p < 0,01$) (табл. 1).

Анализ морфологического строения ВНЧС в группе 1 (контроль) показал, что синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, содержали кровеносные и лимфатические капилляры, нервные окончания, элементы костной и костномозговой ткани, имели фиброзный тип строения и состояли из синовиоцитов, располагающихся на фиброзной ткани, представленной фибробластическими элементами и экстрацеллюлярным матриксом.

Во 2-й группе синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, были умеренно или незначительно инфильтрированы лимфогистиоцитами и плазматическими клетками. Отмечалось очаговое слущивание синовиоцитов с их гиперплазией, но с сохранением фиброзного типа строения (рис. 2А). В двух случаях воспалительные изменения соответствовали синовииту умеренной степени активности, в семи – низкой степени активности. Изменений костной и костномозговой ткани в этой группе не отмечено.

В 3-й группе синовиальные оболочки были значительно инфильтрированы лимфогистиоцитами и плазматическими клетками (рис. 2В). Воспалительный инфильтрат у трех животных распространялся на хрящевую ткань с развитием участков лизиса. Регистрировалось очаговое слущивание синовиоцитов и их гиперплазия. Установлено распространение воспалительного инфильтрата на прилежащую жировую ткань, разрушение костной и костномозговой ткани. Таким образом, у преобладающего числа крыс ($n = 9$) наблюдался синовиит выраженной степени активности.

Анализ морфологического строения слюнных желез смешанного типа в группе 1 показал, что последние были представлены альвеолярными концевыми

Таблица 1. Цитокиновый профиль сыворотки крови в динамике экспериментального исследования ($n = 30$)

Table 1. Serum cytokine profile in the dynamics of the experimental study ($n = 30$)

	Группа 1 / Group 1 ($n = 10$)	Группа 2 / Group 2 ($n = 10$)	Значение p^a / p^a value	Группа 3 / Group 3 ($n = 10$)	Значение p^b / p^b value	Значение p^c / p^c value
1-я точка исследования (10-й день) / First assessment (10 th day)						
NGAL, нг/мл / ng/ml	0,88 [0,29; 1,54]	3,33 [2,44; 5,83]	0,02	5,87 [1,63; 61,8]	0,02	0,57
IL-18, пг/мл / pg/ml	0,47 [0,31; 0,54]	1,51 [1,35; 2,26]	0,005	1,55 [1,41; 2,27]	0,005	0,5
MCP-1, пг/мл / pg/ml	0,46 [0,41; 0,51]	1,55 [1,49; 2,95]	0,006	3,44 [2,42; 3,51]	0,007	0,05
VEGF, пг/мл / pg/ml	65,5 [55,5; 75,5]	84 [62,5; 188,2]	0,02	62 [53; 68,5]	0,2	0,02
2-я точка исследования (120-й день) / Second assessment (120 th day)						
NGAL, нг/мл / ng/ml	14,6 [11,3; 17,1]	123,6 [101,7; 159,4]	0,01	87,6 [86,4; 112,9]	0,01	0,06
IL-18, пг/мл / pg/ml	1,35 [1,21; 1,53]	2,33 [2,26; 3,51]	0,04	2,27 [1,76; 2,7]	0,017	0,85
MCP-1, пг/мл / pg/ml	0,84 [0,41; 1,26]	2,41 [1,5; 2,84]	0,001	3,2 [2,7; 3,8]	0,008	0,01

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й, 75-й процентиля); p^a – сравнение группы 2 с группой 1; p^b – сравнение группы 3 с группой 1; p^c – сравнение группы 3 с группой 2; IL-18 – интерлейкин 18; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста.

Note: data are presented as median and interquartile range (25th, 75th percentiles); p^a – when comparing group 2 with control; p^b – when comparing group 3 with control; p^c – when comparing group 3 with group 2; IL-18 – interleukin-18; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; VEGF – vascular endothelial growth factor.

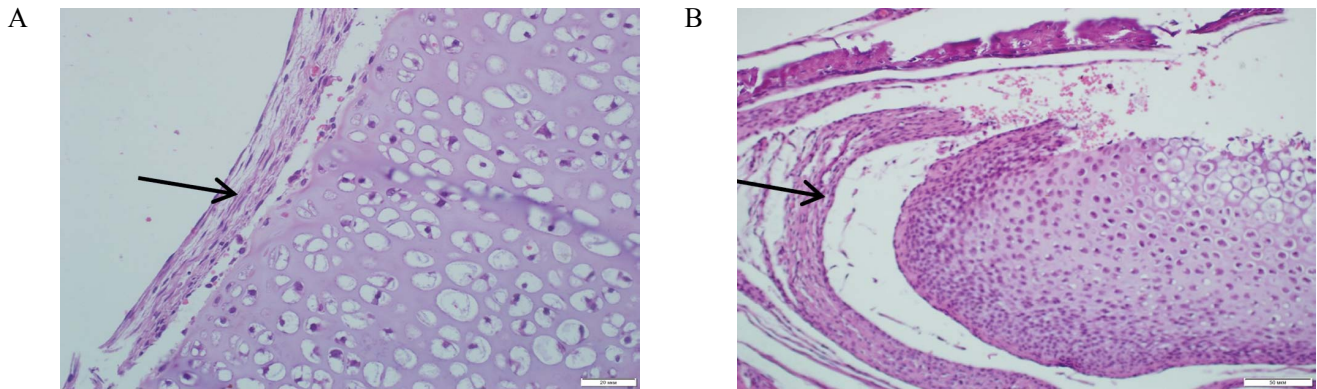


РИС. 2. Морфологические препараты строения височно-нижнечелюстного сустава крыс в экспериментальных группах. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$. А – умеренная инфильтрация синовиальных оболочек лимфогистиоцитами (из 2-й группы). В – выраженная инфильтрация синовиальных оболочек лимфогистиоцитами (из 3-й группы).

FIG. 2. Morphology of temporomandibular joint in rats in the experimental groups. Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 40$. А – moderate lymphohistiocytic infiltration of synovial membranes (from group 2). В – pronounced lymphohistiocytic infiltration of synovial membranes (from group 3).

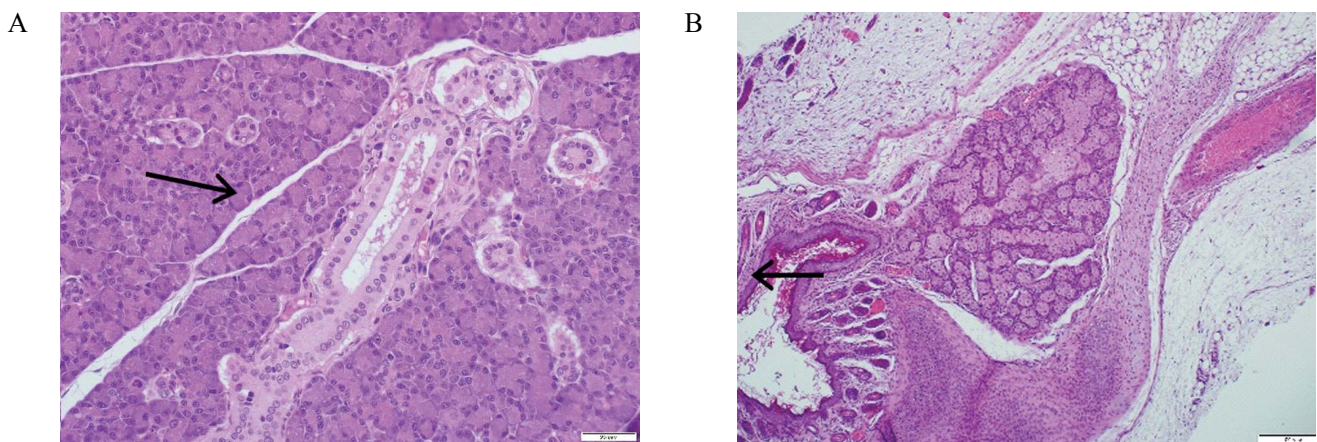


РИС. 3. Морфологические препараты слюнных желез крыс в экспериментальных группах. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$. А – нормальное строение альвеолярных и протоковых структур (из 1-й группы). В – выраженная инфильтрация лимфогистиоцитами (из 3-й группы).

FIG. 3. Morphology of salivary glands in rats in the experimental groups. Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$. А – the normal state of alveolar and ductal structures (from group 1). В – pronounced lymphohistiocytic infiltration (from group 3).

отделами с признаками белково-синтетической активности (белковый тип). Визуализировались выводные протоки, окруженные тонкой соединительнотканной прослойкой, в трех случаях – белковые поллуния (рис. 3А).

Во 2-й группе строение слюнных желез не отличалось от 1-й группы. В 3-й группе большинство крыс ($n = 8$) были с признаками сиаладенита: строма (преимущественно перидуктальная) массивно инфильтрирована лимфогистиоцитами и плазматическими клетками (рис. 3В). В регионарных лимфатических узлах выявлены признаки гиперплазии лимфоидной ткани. У двух крыс патологии не выявлено.

Сравнительный анализ морфологических изменений образцов ВНС и слюнных желез представлен в таблице 2. В группах 2 и 3 воспаление ВНС

наблюдалось статистически значимо чаще, чем в группе контроля ($p = 0,0002$).

В группе 3 дисциркуляторные нарушения и дегенерация костного мозга при изучении ВНС, а также воспаление, дисциркуляторные нарушения и гиперплазия лимфоидной ткани слюнных желез наблюдались статистически значимо чаще по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p = 0,0002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне ИАГ повреждаются все органы и системы организма человека. Увеличение ИАД приводит к дисфункции всех органов брюшной полости и забрюшинного пространства за счет патологического изменения кровообращения: снижения притока артериальной крови, обструкции венозного оттока, микроциркуляторных нарушений [6].

Таблица 2. Морфологические изменения в височно-нижнечелюстном суставе и слюнных железах у крыс во второй точке исследования

Table 2. Morphologic changes in the temporomandibular joint and salivary glands in rats at the 2nd assessment of the study

Характеристика / Characteristic	Височно-нижнечелюстной сустав / Temporomandibular joint				Слюнные железы / Salivary glands			
	Группа 1 / Group 1 (n = 10)	Группа 2 / Group 2 (n = 10)	Группа 3 / Group 3 (n = 10)	Значение p / p value	Группа 1 / Group 1 (n = 10)	Группа 2 / Group 2 (n = 10)	Группа 3 / Group 3 (n = 10)	Значение p / p value
Воспаление / Inflammation, n	-	9	9	0,0002	-	-	8	0,0002
Дисциркуляторные нарушения / Circulatory disorders, n	-	1	9	0,0002	-	-	10	0,00001
Дегенерация костного мозга / Degeneration of bone marrow, n	-	-	10	0,00001	-	-	-	
Гиперплазия лимфоидной ткани / Hyperplasia of lymphoid tissue, n	-	-	-		-	-	10	0,00001

В ходе исследования установлено, что содержание IL-18, MCP-1 и NGAL в сыворотке крови было статистически значимо повышено во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем через 10 и 120 дней после моделирования ИАГ. При этом максимальные значения биомаркеров наблюдались при более тяжелой степени ИАГ – в 3-й группе. Повышение этих цитокинов в сыворотке крови было обнаружено у новорожденных с ИАГ [7]. Основной функцией IL-18 и MCP-1 является обеспечение миграции моноцитов в очаги повреждения клеток с формированием моноцитарно-макрофагального инфильтрата, что становится фактором риска персистенции воспаления и перехода его в хроническое при повреждении органов и тканей в условиях ИАГ [7].

В литературе имеются данные, согласно которым в ходе проведения иммуногистохимического анализа и полимеразной цепной реакции в ткани поврежденной слюной железы идентифицирован высокий уровень экспрессии NGAL и матричной РНК NGAL соответственно. Была установлена прямая корреляция между степенью воспаления слюнных желез и концентрацией в ней данного цитокина [8]. Кроме того, выявлено, что повышение содержания указанного маркера в слюне и сыворотке крови может быть связано не только с поражением железистой ткани, но и с гингивитом и парадонтитом [9, 10]. Возможно, полученные нами высокие значения указанного биомаркера в сыворотке крови были следствием патологических изменений в тканях ротовой полости, что согласуется с литературными данными [11].

Уровень VEGF-C был повышен во 2-й группе, что указывало на мобилизацию механизмов адаптации в виде ангиогенеза с момента начала действия гипоксического фактора. Влияние гипоксии на организм хорошо изучено, однако ее роль в поддержании здоровья полости рта до сих пор не ясна. Суставной хрящ – уникальная ткань, клетки которой потребляют значительно меньше кислорода, чем другие [12]. Суставной хрящ не имеет сосудов, поэтому все питательные вещества, включая кислород, доставляются

к хондроцитам путем диффузии из синовиальной жидкости. В норме данная структура существует при низком давлении кислорода (~5%). Несмотря на то что хондроциты стойко переносят дефицит кислорода в течение длительного времени, при продолжительном низком его напряжении скорость синтеза матрикса и выработки энергии замедляется [11]. В ответ на гипоксию активируются различные пути регуляции, включая активацию HIF (hypoxia inducible factor, фактор, индуцируемый гипоксией), который регулирует метаболизм и жизненный цикл клетки [12]. Низкое напряжение кислорода и HIF-1 α – факторы, определяющие состояние суставных хондроцитов как во время поддержания гомеостаза хряща, так и при развитии патологии. HIF-1 α – фактор транскрипции, регулирующий метаболизм клеточной энергии, ангиогенез, апоптоз и пролиферацию клеток, синтез матрикса суставными хондроцитами и хондроцитами пластинки роста [13].

A.R. Terrizzi и соавт. [14] установили, что при периодической гипоксии у крыс, находящихся в условиях барокамеры, наблюдался повышенный катаболизм HIF-1 α . Полученные данные указывали на низкий уровень транскрипции генов, необходимых для адаптации к стрессорному фактору. Это приводило к дискоординации в работе защитных механизмов, обеспечивающих нормальную функцию желез. Выраженный воспалительный ответ ассоциировался с высокими показателями простагландина E2 в тканях десны, что могло объяснить гипосаливацию у взрослых крыс в эксперименте. Морфологический анализ при помощи электронной микроскопии позволил определить апоптоз клеток в ацинусах и вставочных протоках, а также низкое количество секреторных гранул, которые были неравномерно распределены в ацинусах поднижнечелюстной слюнной железы [14].

Длительная гипоксия, ассоциированная с тяжелой ИАГ, приводила к выраженным структурным нарушениям элементов ЗЧС крыс по сравнению с группой легкой ИАГ и контроля. Наблюдались

дисциркуляторные нарушения, гиперплазия лимфотканной ткани, дегенерация костного мозга.

Таким образом, установлено, что с увеличением ИАД морфологические изменения наблюдались одновременно во всех структурах ЗЧС и носили более выраженный характер у крыс с тяжелой степенью ИАГ. Оценивая характер изменения уровней IL-18, NGAL, MCP-1, VEGF-C в сыворотке крови, установили, что наибольшая концентрация данных цитокинов отмечалась в группе с максимальными значениями ИАД и сопровождалась грубыми морфологическими изменениями элементов ЗЧС. Полученные данные подчеркивают системный характер повреждения в ответ на гипоксию.

Небольшая выборка и моделирование ИАГ на новорожденных крысах, которые более устойчивы

к действию гипоксии, ограничивают экстраполяцию результатов исследования на течение патологии человека. Однако обнаруженные изменения указывают на потенциальную возможность повреждения слюнных желез и ВНЧС у детей и диктуют необходимость проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отдаленном периоде при экспериментальной ИАГ установлено: 1) повышение уровней маркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови крыс; 2) выраженность синовита и сиалоаденита нарастала с увеличением уровня ИАД; 3) максимальные изменения маркеров воспаления и морфологические изменения ВНЧС и слюнных желез крыс отмечались в группе с тяжелой степенью ИАГ.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga L. Morozova and Adil A. Mamedov developed the basic concept and design of the study and edited the article. Natalya S. Morozova and Larisa D. Maltseva conducted the experiment, collected and analyzed biomaterial, carried out laboratory tests. Darya Y. Lakomova interpreted obtained laboratory data, and also wrote the final version of the article. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Л. Морозова и А.А. Мамедов разработали основную концепцию и дизайн исследования, а также проводили редактуру статьи. Н.С. Морозова и Л.Д. Мальцева проводили эксперимент, отбирали и анализировали биоматериал, проводили лабораторные исследования. Д.Ю. Лакомова занималась интерпретацией полученных лабораторных данных, а также написала основную часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liang Y.J., Huang H.M., Yang H.L., et al. Controlled peritoneal drainage improves survival in children with abdominal compartment syndrome. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 29. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0134-6>. PMID: 25881886
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Jaeschke R., et al. Methodological background and strategy for the 2012–2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47 Spec No: s63–77. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0081>. PMID: 26588481
- Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(3): 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014>. PMID: 25783342
- Elverdin J.C., Chiarenza A.P., Frid A.B., Giglio M.J. Effects of chronic hypoxia on the secretory responses of rat salivary glands. *Arch Oral Biol*. 1995; 40(5): 459–462. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00158-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00158-8). PMID: 7543749
- Яковлев В.В., Бадаева А.В., Иванова Е.И. и др. VEGF-C – биомаркер повреждения почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(3): 47–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>
- De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2020 Mar 24; 24(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1>. PMID: 32204721
- Morozov D., Morozova O., Pervouchine D., et al. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatr Res*. 2018 Feb; 83(2): 520–526. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.263>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29053704
- Liang Y.J., Huang H.M., Yang H.L., et al. Controlled peritoneal drainage improves survival in children with abdominal compartment syndrome. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 29. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0134-6>. PMID: 25881886
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Jaeschke R., et al. Methodological background and strategy for the 2012–2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47 Spec No: s63–77. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0081>. PMID: 26588481
- Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(3): 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014>. PMID: 25783342
- Elverdin J.C., Chiarenza A.P., Frid A.B., Giglio M.J. Effects of chronic hypoxia on the secretory responses of rat salivary glands. *Arch Oral Biol*. 1995; 40(5): 459–462. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00158-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00158-8). PMID: 7543749
- Iakovlev V.V., Badaeva A.V., Ivanova E.I., et al. VEGF-C – biomarker povrezhdeniya pochek pri ehksperimental'noi intraabdominal'noi gipertenzii [VEGF-C – a biomarker of renal injury in the experimental model of intra-abdominal hypertension.] *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(3): 47–56 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>
- De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2020 Mar 24; 24(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1>. PMID: 32204721
- Morozov D., Morozova O., Pervouchine D., et al. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatr Res*. 2018 Feb; 83(2): 520–526. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.263>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29053704

- 8 Aqrabi L.A., Chen X., Hynne H., et al. Cytokines Explored in Saliva and Tears from Radiated Cancer Patients Correlate with Clinical Manifestations, Influencing Important Immunoregulatory Cellular Pathways. *Cells*. 2020 Sep 8; 9(9): 2050. <https://doi.org/10.3390/cells9092050>. PMID: 32911805
- 9 Hussain Q.A., McKay I.J., Gonzales-Marin C., Allaker R.P. Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria. *J Periodont Res*. 2015 Oct; 50(5): 650–657. <https://doi.org/10.1111/jre.12246>. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25440112
- 10 Belström D., Eiberg J.M., Enevold C., et al. Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis. *Oral Dis*. 2020 Apr; 26(3): 677–687. <https://doi.org/10.1111/odi.13277>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31916654
- 11 Aqrabi L.A., Galtung H.K., Guerreiro E.M., et al. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 31; 21(1): 181. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1961-4>. PMID: 31366407
- 12 Zhou S., Cui Z., Urban J.P. Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: a modeling study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3915–3924. <https://doi.org/10.1002/art.20675>. PMID: 15593204
- 13 Hasegawa S., Nakano T., Torisu K., et al. Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction. *Lab Invest*. 2017; 97(12): 1439–1452. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.77>. PMID: 29083411
- 14 Terrizzi A.R., Conti M.I., Martínez M.P., Fernández-Solari J. The process of acclimation to chronic hypoxia leads to submandibular gland and periodontal alterations: an insight on the role of inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 6794508. <https://doi.org/10.1155/2018/6794508>. PMID: 30622434
- 8 Aqrabi L.A., Chen X., Hynne H., et al. Cytokines Explored in Saliva and Tears from Radiated Cancer Patients Correlate with Clinical Manifestations, Influencing Important Immunoregulatory Cellular Pathways. *Cells*. 2020 Sep 8; 9(9): 2050. <https://doi.org/10.3390/cells9092050>. PMID: 32911805
- 9 Hussain Q.A., McKay I.J., Gonzales-Marin C., Allaker R.P. Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria. *J Periodont Res*. 2015 Oct; 50(5): 650–657. <https://doi.org/10.1111/jre.12246>. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25440112
- 10 Belström D., Eiberg J.M., Enevold C., et al. Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis. *Oral Dis*. 2020 Apr; 26(3): 677–687. <https://doi.org/10.1111/odi.13277>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31916654
- 11 Aqrabi L.A., Galtung H.K., Guerreiro E.M., et al. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 31; 21(1): 181. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1961-4>. PMID: 31366407
- 12 Zhou S., Cui Z., Urban J.P. Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: a modeling study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3915–3924. <https://doi.org/10.1002/art.20675>. PMID: 15593204
- 13 Hasegawa S., Nakano T., Torisu K., et al. Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction. *Lab Invest*. 2017; 97(12): 1439–1452. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.77>. PMID: 29083411
- 14 Terrizzi A.R., Conti M.I., Martínez M.P., Fernández-Solari J. The process of acclimation to chronic hypoxia leads to submandibular gland and periodontal alterations: an insight on the role of inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 6794508. <https://doi.org/10.1155/2018/6794508>. PMID: 30622434

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Наталья Сергеевна, канд. мед. наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Мамедов Адиль Аскерович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7257-0991>

Лакомова Дарья Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-6915>

Мальцева Лариса Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Морозова Ольга Леонидовна✉, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Natalya S. Morozova, Cand. of Sci. (Medicine), Professor, Pediatric Dentistry and Orthodontics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Adil M. Mamedov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Pediatric Dentistry and Orthodontics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7257-0991>

Darya Y. Lakomova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-6915>

Larisa D. Maltseva, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Olga L. Morozova✉, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Лигирование геморроидальных артерий с и без применения ультразвуковой Допплер-навигации в лечении геморроидальной болезни: одноцентровое рандомизированное исследование

П.В. Царьков, М.А. Поповцев[✉], Ю.С. Медкова, А.В. Алекберзаде, Н.Н. Крылов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности применения новой методики хирургического лечения геморроидальной болезни (ГБ) – лигирования геморроидальных артерий (ГА) с предварительным пальпаторным определением их локализации и дополненной мукопексией геморроидальных узлов (ГУ) – по сравнению с HAL-RAR-технологией.

Материалы и методы. В рандомизированное контролируемое клиническое исследование включены пациенты ≥ 18 лет с симптоматической ГБ II и III степени по Golligher. Группу исследования ($n = 75$) оперировали при помощи пальпаторного определения локализации ГА и дополняли мукопексией. В контрольной группе ($n = 75$) использовали HAL-RAR. Первичная конечная точка (25–30-й дни после операции): частота рецидива симптомов ГБ. Вторичные конечные точки: частота осложнений в послеоперационном периоде, интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале от 1 до 10 баллов, удовлетворенность пациентов результатами лечения по 10-балльной шкале

Результаты. По исходным характеристикам (возраст, пол, индекс массы тела, стадия ГБ, частота клинических симптомов) группы не различались. Рецидив анальных кровотечений в группе исследования развился у 11%, в группе контроля – у 14% пациентов, рецидив пролапса ГУ – у 3 и 5% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (8%) в группе исследования и 4 (5%) в группе контроля ($p > 0,05$). Интенсивность боли на 2-е и 25–30-е сутки после операции составила соответственно 6,3 [4,8; 7,4] и 1,2 [0,6; 2,5] балла в группе исследования и 6,5 [4,9; 7,3] и 2,1 [1,9; 4,1] – в группе контроля ($p > 0,05$). Удовлетворенность пациентов результатами лечения через 12 мес. оценена в 8,7 [7,9; 9,2] и 9,4 [8,2; 9,6] в группах исследования и контроля соответственно ($p > 0,05$).

Заключение. Лигирование ГА с предварительным пальпаторным определением их локализации и дополненной мукопексией ГУ имеет сходные с HAL-RAR показатели эффективности лечения в отношении устранения геморроидальных кровотечений и пролапса узлов.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь; лигирование геморроидальных артерий; пальцевая методика; мукопексия; трансанальное ушивание внутренних геморроидальных узлов

Рубрики MeSH:

ГЕМОРОЙ – ХИРУРГИЯ

ПЕРЕВЯЗКА СОСУДОВ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Царьков П.В., Поповцев М.А., Медкова Ю.С., Алекберзаде А.В., Крылов Н.Н. Лигирование геморроидальных артерий с и без применения ультразвуковой Допплер-навигации в лечении геморроидальной болезни: одноцентровое рандомизированное исследование. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 47–55. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.274.01>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Поповцев Максим Александрович – соискатель кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 197-36-43

E-mail: maksim_popovcev@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 26.03.2021

Принята: 10.08.2021

Дата публикации онлайн: 23.09.2021

Дата печати: 28.10.2021

Haemorrhoidal artery ligation with and without Doppler guidance in the treatment of haemorrhoidal disease: a single-centre randomized study

Petr V. Tsarkov, Maxim A. Popovtsev✉, Yulia S. Medkova, Aftandil V. Alekberzade, Nikolay N. Krylov

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of haemorrhoidal artery ligation (HA) with a preliminary palpatory determination of its localization supplemented by mucopexy of haemorrhoids as a new surgical method in the treatment of haemorrhoidal disease (HD) and to compare it with HAL-RAR technology.

Materials and methods. The randomized controlled clinical trial included patients over 18 years old with Goligher's grade II, III or IV symptomatic HD. We operated on patients in the study group ($n = 75$) using palpatory determination of the localization of HA and subsequent mucopexia. In the control group ($n = 75$) we used HAL-RAR. The primary endpoint (25–30 days after surgery): recurrence rate of HD symptoms. Secondary endpoints: postoperative complication rate, pain intensity on a visual-analogue scale from 1 to 10 points, patient satisfaction with the treatment results on a 10-point scale.

Results. According to the initial characteristics (age, gender, body mass index, stage of HD, frequency of clinical symptoms), the groups did not differ. Anal bleeding relapse developed: study group – 11%, control group – 14%; relapse of haemorrhoids prolapse: 3% and 5% respectively ($p > 0.05$). Postoperative complications were noted in 6 (8%) in the study group and 4 (5%) in the control group ($p > 0.05$). The intensity of pain on the 2nd and 25–30 days after surgery was 6.3 [4.8; 7.4] and 1.2 [0.6; 2.5] points in the study group and 6.5 [4.9; 7.3] and 2.1 [1.9; 4.1] in the control group, respectively ($p > 0.05$). Patient satisfaction with the treatment results after 12 months was estimated at 8.7 [7.9; 9.2] and 9.4 [8.2; 9.6] in the study and control groups, respectively ($p > 0.05$).

Conclusion. HA ligation with a preliminary palpatory determination of its localization and supplemented with mucopexy of haemorrhoids is no less effective than HAL-RAR in preventing haemorrhoidal bleeding and prolapse of the nodes.

Keywords: haemorrhoidal disease; ligation of haemorrhoidal arteries; finger technique; mucopexy; transanal suturing of internal haemorrhoids

MeSH terms:

HEMORRHOIDS – SURGERY

LIGATION – METHODS

For citation: Tsarkov P.V., Popovtsev M.A., Medkova Yu. S., Alekberzade A.V., Krylov N.N. Haemorrhoidal artery ligation with and without Doppler guidance in the treatment of haemorrhoidal disease: a single-centre randomized study. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(3): 47–55. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.274.01>

CONTACT INFORMATION:

Maxim M. Popovtsev, Applicant at the Department of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 197-36-43

E-mail: maksim_popovtsev@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 26.03.2021

Accepted: 10.08.2021

Published online: 23.09.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

ГА – геморроидальные артерии

ГБ – геморроидальная болезнь

ГУ – геморроидальные узлы

УЗДН – ультразвуковая Допплер-навигация

HAL – haemorrhoidal artery ligation (лигирование геморроидальных артерий)

RAR – recto anal repair (трансанальная мукопексия пролабирующей ткани внутренних геморроидальных узлов)

До 10% пациентов с геморроидальной болезнью (ГБ) подвергаются хирургическому лечению. Одной из наиболее популярных методик лечения ГБ II–III стадий является лигирование геморроидальных артерий (ГА) и трансанальная мукопексия пролабирующей ткани внутренних геморроидальных узлов (ГУ) – комбинированная HAL-RAR-технология (HAL – haemorrhoidal artery ligation, RAR – recto anal repair) [1, 2]. Первоначально для ликвидации ГУ развивали мукопексию. С целью поиска и лигирования ГА – дезартеризации ГУ в ходе HAL – К. Morinaga и соавт. [3] предложили использовать ультразвуковую Допплер-навигацию (УЗДН). После неоднократного подтверждения эффективности и безопасности изолированной процедуры HAL [4, 5], P.P. Dal Monte и соавт. [6], а затем J.L. Faucheron и соавт. [7] комбинировали дезартеризацию ГУ с их мукопексией (HAL-RAR).

Изучение опыта применения HAL-RAR подтвердило ее высокую эффективность при лечении пациентов с любой стадией ГБ. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности и безопасности HAL-RAR в сравнении с другими методами лечения [8–11]. Высокая популярность этой методики объясняется минимальной интенсивностью болевого синдрома и возможностью вернуться к привычной жизни на следующий день после операции.

Лигирование ГА считают ключевым патогенетическим аспектом лечения ГБ, эта методика распространяется повсеместно, в том числе в медицинских организациях без специального оборудования. Потому актуальной задачей является оценка эффективности проведения вмешательства без УЗДН. В настоящий момент большинство исследований направлено на сравнение эффективности различных подходов в лечении ГБ, при этом существует небольшое количество работ, оценивающих эффективность лигирования ГА без применения УЗДН, например с мукопексией, которая, в отличие от HAL, не требует применения высокотехнологичного оборудования и позволяет добиться результатов, сопоставимых с радикальной геморроидэктомией [12].

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности применения новой методики

хирургического лечения ГБ – лигирования ГА с предварительным пальпаторным определением их локализации и дополненной мукопексией ГУ – по сравнению с HAL-RAR-технологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты моноцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведенного в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского (Университетской клинической больницы № 2) Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) с 01.11.2017 по 31.01.2020.

Исследование одобрено локальным Комитетом по этике (протокол № 10–19 от 17.10.2017), зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT04119401), опубликован протокол исследования [13].

В исследование включали пациентов 18 лет и старше мужского и женского пола. Критерии включения: симптоматический геморрой II и III степени по Golligher; отсутствие другого источника анального кровотечения, кроме геморроя (по данным тотальной колоноскопии); подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность; хроническая анальная трещина с выраженным спазмом сфинктера; наличие анальных свищей; любая предыдущая операция по удалению геморроя (включая мини-инвазивные процедуры); любая стадия колоректального рака; прием пероральных антикоагулянтов при врожденных нарушениях свертывающей системы.

Исходно для участия оценен 171 пациент. Включение пациентов в исследование происходило в поликлиническом отделении после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании при соответствии критериям включения (рис.).

Итоговая величина выборки – 150 пациентов – рассчитана с учетом экспертных оценок. С целью проведения исследования предварительно был создан

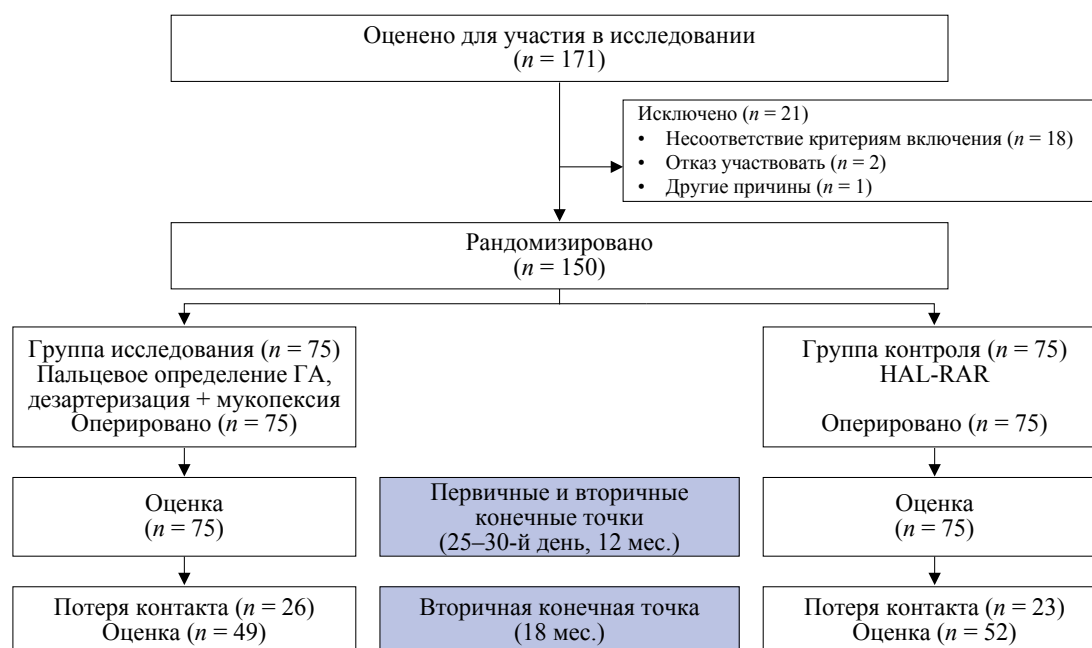


РИС. Поточная диаграмма включения пациентов в исследование

FIG. Flowchart of patient inclusion in the study

рандомизационный лист всех испытуемых с использованием онлайн-сервиса Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software] (Urbaniak G.C., Plous S., 2013)¹. Рандомизация – случайное назначение (присвоение) – происходила в поликлинике в день операции. О ее результатах оперирующий хирург узнавал только после начала анестезии, уже в операционной.

Группу исследования ($n = 75$) оперировали без применения УЗДН с предварительным пальпаторным определением локализации ГА и дополняли мукопексией. В контрольной группе ($n = 75$) использовали HAL-RAR.

Подготовку прямой кишки перед операцией не проводили. Операции в обеих группах выполняли под эпидуральной анестезией. Контроль послеоперационной боли обеспечивали назначением нестероидных противовоспалительных препаратов на срок не менее 5 дней.

В группе исследования пульсацию ГА определяли пальпаторно в области аноректального соединения, затем их лигировали и проводили мукопексию ГУ. В контрольной группе операцию HAL-RAR выполняли комплектными ректоскопами «Ангиодин-Прокто» (АО НПФ «БИОСС», Россия) и THD (THD S.P.A, Италия). Швы накладывали в соответствии со следующими принципами: первый z-образный шов на артерию («якорный») накладывали над аноректальным переходом в точке максимально отчетливой пульсации сосуда с захватом мышечного слоя кишки, далее – для осуществления мукопексии – в дистальном направлении формировали непрерывный

обвивной шов с шагом 5 мм, завершающийся на расстоянии 8–12 мм проксимальнее зубчатой линии. Узел затягивали по направлению «снаружи-внутри» от последнего шва, фиксирующего слизистую, к первому «якорному». Мукопексию в группе исследования выполняли по Farag [12], а в контрольной – по стандартной технике в соответствии с конструктивными особенностями ректоскопа [2].

В обеих группах при наличии соответствующих показаний проводились дополнительные вмешательства: удаление периаанальной бахромки, единичного наружного ГУ, полипа анального канала, иссечение хронической анальной трещины, протекающей без спазма сфинктера.

В качестве первичной конечной точки исследования в сроки 25–30 дней после операции оценивали частоту рецидива любого из начальных симптомов или появления любого нового симптома ГБ: анальное кровотечение во время дефекации и/или выпадение ГУ. Клинический осмотр и регистрацию результатов лечения проводил хирург, не принимавший участия в операции. Кроме этого, учитывали продолжительность операции, количество лигированных ГА и мукопексий, дополнительных манипуляций, продолжительность стационарного лечения.

Вторичными показателями исходов служили: общая частота осложнений в послеоперационном периоде; субъективная оценка пациентом интенсивности боли (временные рамки: 2-е сутки и 25–30-й дни), которую измеряли в баллах, с использованием визуально-аналоговой шкалы в диапазоне от 1 до 10, где 1 – «нет боли», а 10 – «самая сильная боль, которую

¹ <https://www.randomizer.org/>

можно себе представить»; удовлетворенность пациента результатами лечения по 10-балльной шкале (при этом 10 баллов отражает самую высокую, а 1 балл – самую низкую удовлетворенность) через 12 и 18 мес. Дополнительно через 18 мес. оценивались симптомы рецидива. В сроки в среднем более 18 месяцев утрачена связь с 26 пациентами в группе исследования и 23 – в группе контроля (рис.).

Статистический анализ

Для проверки нормальности распределения данных использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, не соответствующие – в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75-й процентиля). Сравнение количественных данных проводилось с помощью непарного критерия Стьюдента, критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и доли, выраженные в процентах; для их сравнения применялся точный тест Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики оперированных пациентов представлены в таблице 1. Различий в возрасте больных, гендерном составе, ИМТ пациентов не было.

Распределение по стадиям (II или III) ГБ статистически значимо не отличалось между группами, 60–63% имели III стадию заболевания. В обеих группах при первичном обращении жалобы на выпадение ГУ и выделение крови при дефекации предъявляли 60–88% пациентов, у большинства пациентов было сочетание нескольких симптомов ГБ.

Рецидив анальных кровотечений и выпадения ГУ в группе исследования составил 11%, в группе контроля – 14%, рецидив пролапса – 3 и 5% соответственно, разница между группами статистически не значима.

Средняя продолжительность выполнения хирургических вмешательств в группах исследования и контроля статистически значимо не отличалась. У половины пациентов в обеих группах во время оперативного вмешательства лигировали 3 ГА, у 15–21% – 2 и у 11–12% – 4 ГА. Различий по количеству лигированных ГА между группами не установлено (табл. 2).

Количество выполненных мукопексий статистически не различалось между группами. Количество и частота выполнения дополнительных процедур резекционного характера значимо не отличались (табл. 2).

Послеоперационные осложнения развивались у небольшой части пациентов. В группе исследования послеоперационное кровотечение зарегистрировано у 1 и в группе контроля – у 2 пациентов. Все эпизоды были связаны с прорезыванием швов на лигированных ГУ и были купированы повторным выполнением лигирования ГА под эпидуральной анестезией в условиях операционной. Прочие наблюдения (3 и 5 пациентов в группе исследования и в группе контроля соответственно) незначительных эпизодических выделений крови были связаны с нарушением диеты и купировались самостоятельно в течение раннего послеоперационного периода при соблюдении рекомендаций по диете и медикаментозному лечению. В группе исследования отмечены 4 эпизода тромбоза лигированных ГУ, в контрольной – 2. В одном наблюдении в контрольной группе потребовалось выполнение тромбэктомии, ревизии анального канала со снятием швов с лигированного ГУ. В других наблюдениях симптомы были купированы назначением симптоматического медикаментозного лечения. В одном случае в группе исследования развился острый парапроктит с последующим формированием интерсфинктерного свища в раннем

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в группах исследования и контроля
Table 1. Demographic and clinical characteristics of study and control groups

Характеристика / Feature	Группа исследования / Study group (n = 75)	Группа контроля / Control group (n = 75)	Значение p / p value
Возраст, лет / Age, years	40,1 ± 9,8	43,1 ± 12,4	n.s.
Мужчины / men, n (%)	40 (53%)	43 (57%)	n.s.
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	24,3 ± 4,1	25,5 ± 4,8	n.s.
ГБ III стадии / HD III stage, n (%)	47 (63%)	45 (60%)	n.s.
Жалобы / symptoms, n (%)			
анальные кровотечения / anal bleeding	45 (60%)	55 (73%)	n.s.
выпадение ГУ / prolapse of haemorrhoids	66 (88%)	56 (75%)	n.s.
боль / pain	21 (28%)	23 (31%)	n.s.

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ГБ – геморроидальная болезнь; ГУ – геморроидальные узлы; n.s. – not significant, не значимо.

Note: BMI – body mass index; HD – haemorrhoidal disease.

Таблица 2. Оценка эффективности лечения: первичные и вторичные точки
Table 2. Evaluation of the effectiveness of treatment: primary and secondary outcomes

Критерии оценки / Evaluation criteria	Группа исследования / Study group (n = 75)	Группа контроля / Control group (n = 75)	Значение p / p value
Первичная точка (25–30-й дни) / Primary outcome (25–30 days)			
рецидив анальных кровотечений / anal bleeding recurrence, n (%)	5 (11%) (n = 45)	8 (14%) (n = 55)	n.s.
рецидив выпадения ГУ / haemorrhoid prolapse recurrence, n (%)	2 (3%) (n = 66)	3 (5%) (n = 56)	n.s.
Дополнительная оценка (0–14 дней) / Additional evaluation (0–14 days)			
Продолжительность операции, мин. / Duration of operation, min	28,7 ± 7,7	31,3 ± 8,9	0,056
Количество лигированных ГА / Number of banded HA			
1	2 (3%)	2 (3%)	n.s.
2	16 (21%)	11 (14%)	n.s.
3	40 (54%)	45 (60%)	n.s.
4	13 (17%)	8 (11%)	n.s.
5	3 (4%)	5 (7%)	n.s.
6	1 (1%)	4 (5%)	n.s.
Количество мукопексий / Number of mucopexia			
1	1 (1%)	–	n.s.
2	2 (3%)	3 (4%)	n.s.
3	17 (23%)	18 (24%)	n.s.
4	39 (52%)	41 (55%)	n.s.
5	11 (14%)	8 (10%)	n.s.
6	5 (7%)	5 (7%)	n.s.
Дополнительные манипуляции / Additional manipulations			
Продолжительность стационарного лечения, дни / Duration of hospital stay, days	3,4 [2,6; 4,4]	2,5 [2,1; 3,2]	n.s.
Вторичные точки / Secondary outcome			
Послеоперационные осложнения / Postoperative complications, n (%)	6 (8%)	4 (5%)	n.s.
Интенсивность боли по адаптированной шкале 10-балльной шкале Ликерта, баллы / Pain intensity according to the adapted 10-point Likert scale, points			
2-е сутки после операции / 2 days after the operation	6,3 [4,8; 7,4]	6,5 [4,9; 7,3]	n.s.
25–30-е сутки после операции / 25–30 days after the operation	1,2 [0,6; 2,5]	2,1 [1,9; 4,1]	n.s.
Удовлетворенность пациентом результатами лечения по 10-балльной шкале, баллы / Patient satisfaction with treatment results on a 10-point scale, points			
через 12 мес. / after 12 months	8,7 [7,9; 9,2]	9,4 [8,2; 9,6]	n.s.
через 18 мес. / after 18 months	8,8 [7,2; 9,1] (n = 49)	8,9 [7,0; 9,2] (n = 52)	n.s.
Дополнительная оценка (18 мес.) / Additional assessment (18 months)			
Эпизодические ректальные кровотечения после дефекации / Episodic anal bleeding after defecation, n (%)	5 (10%) (n = 49)	8 (15%) (n = 52)	n.s.
Эпизодическое выпадение ГУ / Episodic prolapse of haemorrhoids, n (%)	8 (16%) (n = 49)	7 (13%) (n = 52)	n.s.

Примечание: ГА – геморроидальные артерии; n.s. – не значимо.

Note: HA – haemorrhoidal arteries; n.s. – not significant.

послеоперационном периоде. Продолжительность стационарного лечения в группах исследования и контроля не различалась и не превышала 3–4 суток.

Первая дефекация у большинства пациентов обеих групп наблюдалась на 2-е сутки после операции и сопровождалась максимальным уровнем боли по визуально-аналоговой шкале за весь период наблюдения. В последующие дни интенсивность боли значительно уменьшалась, и к 25–30-м суткам более 93% пациентов в обеих группах не испытывали этот симптом. В сроки позже 6 мес. боль, непосредственно связанную с выполненным хирургическим лечением, не отмечал ни один из респондентов.

Субъективная удовлетворенность пациентов результатами лечения через 12 и 18 мес. в группах не отличалась.

Дополнительная оценка, проведенная через 18 мес., показала сохранение периодически возникающего выделения крови у 10–15% и эпизодическое выпадение узлов у 13–16% пациентов, разница между группами не значима.

Выполненное хирургическое лечение не стало окончательным в связи с рецидивом симптомов ГБ у 6 пациентов. Открытая геморроидэктомия выполнена в группе исследования 2 (3%) пациентам, в контрольной – 4 (5%), разница не значима.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение эффективности двух вариантов дезартеризации ГУ в отношении устранения геморроидальных кровотечений и пролапса узлов свидетельствует об отсутствии преимуществ инструментальной методики над пальцевой, несмотря на точное определение локализации ГА именно с помощью УЗДН.

Структура и частота послеоперационных осложнений в сроки до 30 дней после операции в обеих группах больных свидетельствуют о безопасности методики мануальной дезартеризации ГА, сопоставимой с таковой при использовании классического варианта HAL-RAR с УЗДН.

Роль изолированного лигирования ГА с их предварительной идентификацией УЗДН недостаточно известна, за исключением работ J.P. Schuurman и соавт. [14, 15], в которых были проанализированы результаты рандомизированного клинического исследования по сравнению эффективности HAL-RAR и мукопексии. Предпочтение автор отдал мукопексии, основываясь на том, что в области аноректального соединения могут отсутствовать крупные дистальные ветви верхней прямокишечной артерии, которые способен обнаружить ультразвуковой датчик, из-за наличия разветвленной сети обильно анастомозирующих между собой мелких терминальных ветвей этой артерии.

Кроме того, ход терминальных ветвей ГА почти никогда не имеет строго вертикальной ориентации, а располагается под углом к оси анального канала [15]. В такой ситуации фиксация лигатуры непосредственно под или над ультразвуковым датчиком (в зависимости от конструкции аноскопа с УЗДН) может не обеспечить перевязку сосуда.

Для того чтобы добиться существенного снижения кровотока, необходимо накладывать больше лигатур и перевязывать все обнаруживаемые датчиком сосуды. Некоторые авторы [16] убеждены, что необходимо лигировать от 6 до 8 ГА (минимум 6), причем некоторые исследователи [17] подчеркивают необходимость лигирования до 16 найденных артерий (от 4 до 16, в среднем – 9). Однако даже в этом случае рецидив в течение 5 лет после операции возможен в 35,6% [18].

Следует ли лигировать все, даже самые мелкие терминальные ветви ГА (с трудом выявляемые с использованием УЗДН), если часть пациентов все равно вернется к врачу с клинической картиной рецидива ГБ? По нашему мнению, в большинстве наблюдений пульсация ГА отчетливо определяется пальцем хирурга в тех же точках, в которых они выявляются ультразвуковым датчиком. Хотя исследования, посвященные выполнению изолированной мукопексии, косвенно свидетельствуют об отсутствии необходимости прецизионного лигирования ГА [14, 19, 20], в случае выявления пульсации ГА при пальцевом

исследовании, по нашему мнению, их все-таки следует перевязывать перед выполнением мукопексии.

Лигирование ГА объясняется необходимостью воздействовать не только на дистрофический фактор развития ГБ (пролапс ГУ), но и на сосудистый (избыточное наполнение кровью геморроидальных сплетений). Кроме того, уменьшая к ним приток крови, можно минимизировать риск развития тромбоза лигированных ГУ, что является вероятным осложнением и мукопексии, и HAL-RAR.

Отсутствие необходимости лигирования как минимум 6 ГА, даже если они не обнаружены ультразвуковым датчиком в типичных точках, как того требует современный протокол HAL-RAR [16], подтверждается результатами лечения в сравниваемых группах нашего исследования. Так, жалобы на продолжающееся выделение крови после дефекации в контрольной группе через 18 мес. после операции встречались несколько чаще и были отмечены у 15% респондентов, а в группе исследования – у 10%, но разница статистически не значима. Кроме того, если хирург не смог обнаружить достаточного числа пульсирующих ГА и лигировать их, риск рецидива геморроидальных кровотечений не повышается при условии адекватного выполнения мукопексии.

Отсутствие разницы между средним количеством выполненных мукопексий и лигированных ГА в группах исследования и контроля объясняется тем фактом, что в большинстве наблюдений как ультразвуковой датчик, так и палец хирурга могут обнаружить от 1 до 6 ГА (чаще всего – 3), в то время как количество пролабирующих ГУ, как правило, остается стандартным (3 ГУ в типичных точках). Кроме того, хирург вынужден выполнять мукопексию незначительно пролабирующих ГУ в случае, если они расположены на одной оси с лигированной ГА.

Вероятно, эффективность устранения симптомов ГБ может зависеть от того, насколько хирург был сосредоточен на качественном и полном выполнении мукопексии, а не на идентифицированных и лигированных ГА. Отсутствие при этом стандартных для выполнения HAL-RAR ректоскопов может облегчить объективную оценку локализации, состояния, а также степени пролапса ГУ, поскольку сам ректоскоп, введенный в анальный канал, способствует снижению кровенаполнения ГУ, смещает их в краниальном направлении, что искажает в глазах хирурга истинную стадию ГБ. Оставаясь сосредоточенным на сигналах, получаемых при УЗДН, хирург старается лигировать все выявленные датчиком артерии, пренебрегая зачастую качественным и полным выполнением мукопексии там, где это действительно необходимо.

Приобретение достаточного опыта при освоении методики HAL-RAR, обеспеченной УЗДН, позволяющей стандартизировать оперативный подход, позволяет хирургу со временем расширить свои

возможности на этапе дезартеризации ГУ за счет опоры лишь на свое зрение и тактильные ощущения, а не на сложный дорогостоящий одноразовый инструмент. Однако S.R.Q. Naqvi и соавт. не дополнили такой вариант лигирования ГА мукопексией [21]. Об эффективности операции свидетельствовали низкая частота рецидива кровотечений (2,06%) и стойкого пролапса (4,12%). В группе, состоящей из 70 пациентов, S.M. Hussain и соавт. лигирование ГА под визуальным контролем дополняли мукопексией, рецидив пролапса был зарегистрирован лишь в 1,42% [22]. Однако сроки наблюдения за больными в обоих сообщениях были ограничены лишь 6 мес. Эти факты свидетельствуют в пользу необходимости увеличения количества специальных исследований в больших группах больных с длительными сроками их наблюдения.

Полученные результаты косвенно свидетельствуют о достаточной эффективности и безопасности перерезки ГА только в проекции клинически значимых

геморроидальных сплетений, без необходимости рутинного лигирования всех выявляемых при УЗДН артериальных стволов.

К ограничениям исследования следует отнести максимальный срок наблюдения – 18 мес. после операции и утрату контактов с 49 (23%) пациентами на этом сроке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая методика хирургического лечения ГБ – лигирование ГА с предварительным пальпаторным определением их локализации и дополненной мукопексией ГУ – имеет сходные с HAL-RAR показатели эффективности лечения в отношении устранения геморроидальных кровотечений и пролапса узлов при оценке через 30 дней и 18 мес. Спектр и частота послеоперационных осложнений, интенсивность боли и удовлетворенность пациентов результатами лечения в группах новой методики и HAL-RAR не отличаются.

ВКЛАД АВТОРОВ

П.В. Царьков является автором и первым исполнителем оригинального метода дезартеризации геморроидальных артерий, главным разработчиком концепции статьи. М.А. Поповцев провел сбор и статистический анализ данных, изучил литературные источники. Ю.С. Медкова провела сбор и статистический анализ данных. А.В. Алекберзаде участвовал в разработке концепции статьи, провел интерпретацию полученных данных. Н.Н. Крылов провел анализ полученных данных и данных литературы, подготовил окончательный вариант текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Petr V. Tsarkov is the author and the first performer of the original method of desarterization of haemorrhoidal arteries, the main developer of the concept of the article. Maxim A. Popovtsev conducted the collection and statistical analysis of the data, studied the literature sources. Yulia S. Medkova conducted data collection and statistical analysis. Aftandil V. Alekberzade participated in the development of the concept of the publication and interpreted the data obtained. Nikolay N. Krylov analyzed the data obtained and literature data and prepared the final version of the published text. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Forrest N.P., Mullerat J., Evans C., Middleton S.B. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation with recto anal repair: a new technique for the treatment of symptomatic haemorrhoids. *Int J Colorectal Dis.* 2010; 25(10): 1251–1256. <https://doi.org/10.1007/s00384-010-0951-4>. PMID: 20411266
- Ratto C. THD Doppler procedure for hemorrhoids: the surgical technique. *Tech Coloproctol.* 2014; 18(3): 291–298. <https://doi.org/10.1007/s10151-013-1062-3>. PMID: 24026315
- Morinaga K., Hasuda K., Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(4): 610–613. PMID: 7717320
- Ramirez J.M., Aguilera V., Elia M., et al. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation in the management of symptomatic hemorrhoids. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97(2): 97–103. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082005000200004>. PMID: 15801885
- Faucheron J.L., Gangner Y. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation for the treatment of symptomatic hemorrhoids: early and three-year follow-up results in 100 consecutive patients. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(6): 945–949. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9201-z>. PMID: 18219528
- Dal Monte P.P., Tagariello C., Sarago M., et al. Transanal haemorrhoidal dearterialisation: nonexcisional surgery for the treatment of haemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2007; 11(4): 333–338; discussion 338–339. <https://doi.org/10.1007/s10151-007-0376-4>. PMID: 18060529
- Faucheron J.L., Poncet G., Voirin D., et al. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (HAL-RAR) for the treatment of grade IV hemorrhoids: long-term results in 100 consecutive patients. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(2): 226–231. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e318201d31c>. PMID: 21228673
- Xu L., Chen H., Lin G., et al. Transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol.* 2016; 20(12): 825–833. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1551-2>. PMID: 27888438
- Trenti L., Biondo S., Galvez A., et al. Distal Doppler-guided transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus conventional hemorrhoidectomy for grade III and IV hemorrhoids: postoperative morbidity and long-term outcomes. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(5): 337–344. <https://doi.org/10.1007/s10151-017-1620-1>. PMID: 28451767
- Popov V., Yonkov A., Arabadzchieva E., et al. Doppler-guided transanal hemorrhoidal dearterialization versus conventional hemorrhoidectomy for treatment of hemorrhoids – early and long-term postoperative results. *BMC Surg.* 2019; 19(1): 4. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0469-9>. PMID: 30630463
- Consalvo V., D'Auria F., Salsano V. Transanal hemorrhoidal dearterialization with Doppler arterial identification versus classic hemorrhoidectomy: a retrospective analysis of 270 patients. *Ann Coloproctol.* 2019; 35(3): 118–122. <https://doi.org/10.3393/ac.2017.09.04>. PMID: 31142105

- 12 Farag A.E. Pile suture: a new technique for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg.* 1978; 65(4): 293–295. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800650422>. PMID: 346141
- 13 Markaryan D., Tulina I., Garmanova T., et al. Hemorrhoidal artery ligation with Doppler guidance vs digital guidance for grade II-III hemorrhoidal disease treatment: study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(15): e19424. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019424>. PMID: 32282696
- 14 Schuurman J.P., Borel Rinkes I.H., Go P.M. Hemorrhoidal artery ligation procedure with or without Doppler transducer in grade II and III hemorrhoidal disease: a blinded randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2012; 255(5): 840–845. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824e2bb5>. PMID: 22504188
- 15 Schuurman J.P., Go P.M. Anal duplex fails to show changes in vascular anatomy after the hemorrhoidal artery ligation procedure. *Colorectal Dis.* 2012; 14(6): e330–e334. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.02931.x>.
- 16 Infantino A., Bellomo R., Dal Monte P.P., et al. Transanal haemorrhoidal artery echodoppler ligation and anopexy (THD) is effective for II and III degree haemorrhoids: a prospective multicentric study. *Colorectal Dis.* 2010; 12(8): 804–809. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01915.x>. PMID: 19508513
- 17 Theodoropoulos G.E., Sevrizarianos N., Papaconstantinou J., et al. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation, rectoanal repair, sutured haemorrhoidopexy and minimal mucocutaneous excision for grades III–IV haemorrhoids: a multicenter prospective study of safety and efficacy. *Colorectal Dis.* 2010; 12(2): 125–134. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01739.x>. PMID: 19055522
- 18 Ferrandis C., De Faucal D., Fabreguette J.M., Borie F. Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020; 24(2): 165–171. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02136-1>. PMID: 31919601
- 19 Voiculescu Ș., Voiculescu E.G., Scăunașu R., Bălălu C. Supradentate transmucosal hemorrhoidopexy (original technical variant). *Chirurgia (Bucur).* 2016; 111(5): 445–449. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.111.5.445>. PMID: 27819645
- 20 Omar A.A., Rageh T.M., Elmanakhly M.A. Ligation anopexy in the treatment of hemorrhoids. *Menoufia Med J.* 2018; 31(1): 193–198.
- 21 Qamar Naqvi S.R., Qamar Naqvi S.S., Rashid M.M., et al. Haemorrhoidal artery ligation operation without Doppler guidance. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2018; 30(Suppl 1) (4): S664–S667. PMID: 30838827
- 22 Hussain S.M., Azim M.T., Saleem M.M., et al. Experience with haemorrhoidal artery ligation under direct vision at a tertiary care hospital: a case series. *J Pak Med Assoc.* 2020; 70(6): 1089–1093. <https://doi.org/10.5455/JPA.300504>. PMID: 32810115

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Царьков Петр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2; заведующий кафедрой хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Поповцев Максим Александрович✉, соискатель кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1566-1528>

Медкова Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2526-338X>

Алекберзаде Афтандил Вагиф оглы, д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2895-8478>

Крылов Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры гуманитарных наук ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-9171>

Petr V. Tsarkov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery of the University Clinical Hospital No.2; Head of the Department of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Maxim A. Popovtsev✉, Applicant at the Department of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1566-1528>

Julia S. Medkova, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2526-338X>

Aftandil V. Alekberzade, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2895-8478>

Nikolay N. Krylov – Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Humanities, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-9171>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы

И.С. Долгополов¹, Г.Л. Менткевич^{1,2}, М.Ю. Рыков^{1,✉}, Л.В. Чичановская¹

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

² Клиника «Нейровита»
Каширское ш., д. 23, г. Москва, 115478, Россия

Аннотация

В обзоре представлено текущее понимание частоты развития и характера неврологических нарушений у пациентов с так называемым long COVID синдромом. Обсуждаются симптомы, предполагаемые патофизиологические механизмы, факторы риска, поиск способов лечения и реабилитации с использованием собственных гемопоэтических клеток пациента. Проведен поиск научных статей, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, Web of Science, Scopus и РИНЦ. Включение стволовых клеток (СК) в программы реабилитации пациентов с разнообразными повреждениями и заболеваниями ЦНС – перспективное направление исследований. Механизмы терапии повреждений ЦНС, базирующиеся на использовании стволовых плюрипотентных клеток взрослого типа, в том числе CD34⁺, включают множество аспектов. На фоне трансплантации СК могут восстанавливаться поврежденные нервные клетки и окружающие ткани, включая нейроны и глиальные клетки, что помогает обеспечить целостность пути нервной проводимости и, таким образом, восстановить нервную функцию. Терапия СК может подавлять гены, участвующие в воспалении и апоптозе, а также активировать гены с нейропротекторным действием, тем самым защищая спинномозговые нейроны от вторичного повреждения. Данное направление клеточной терапии может быть использовано для лечения long COVID синдрома.

Ключевые слова: клеточные технологии; гемопоэтические стволовые клетки; COVID-19; CD34⁺; постковидный синдром; длительный COVID-19; реабилитация; коронавирус

Рубрики MeSH:

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЕЗНИ – ТЕРАПИЯ

НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЕЗНИ – ЭТИОЛОГИЯ

АНТИГЕНЫ CD34 – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 56–67. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Рыков Максим Юрьевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, проректор по научной работе и инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Тел.: +7 (4822) 34-34-60

E-mail: wordex2006@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 13.09.2021

Принята: 05.10.2021

Дата печати: 28.10.2021

Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review

Igor S. Dolgoplov¹, George L. Mentkevich^{1,2}, Maksim Yu. Rykov^{1,✉}, Lesya V. Chichanovskaya¹

¹ Tver State Medical University
4, Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia

² Clinic "Neurovita"
23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The review presents the current understanding of the incidence and nature of neurological disorders in patients with the so-called long COVID syndrome. Symptoms, putative pathophysiological mechanisms, risk factors, search for methods of treatment and rehabilitation of patients using the patient's own hematopoietic cells are discussed. A search was carried out for scientific articles, including those published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, Web of Science, Scopus and RSCI. The inclusion of stem cells (SC) in rehabilitation programs for patients with various injuries and diseases of the central nervous system (CNS) is a promising area of research. The mechanisms of CNS damage therapy based on the use of adult-type pluripotent stem cells, including CD34⁺, consist of many aspects. On the background of SC transplantation, damaged nerve cells and surrounding tissues, including neurons and glial cells, can be restored, which helps to ensure the integrity of the nerve conduction pathway and, thus, restore nerve function. SC therapy can suppress genes involved in inflammation and apoptosis, as well as activate genes with neuroprotective action, thereby protecting spinal neurons from secondary damage. This line of cell therapy can be used to treat long COVID syndrome.

Keywords: cell technologies; hematopoietic stem cells; COVID-19; CD34⁺; post-COVID syndrome; long COVID; rehabilitation; coronavirus

MeSH terms:

COVID-19 – COMPLICATIONS
NERVOUS SYSTEM DISEASES – THERAPY
NERVOUS SYSTEM DISEASES – ETIOLOGY
ANTIGENS, CD34 – THERAPEUTIC USE
STEM CELL TRANSPLANTATION – METHODS

For citation: Dolgoplov I.S., Mentkevich G.L., Rykov M.Y., Chichanovskaya L.V. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 56–67. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>

CONTACT INFORMATION:

Maksim Y. Rykov, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Vice-Rector for Research and Innovation, Tver State Medical University

Address: 4, Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia

Tel.: +7 (4822) 34-34-60

E-mail: wordex2006@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 13.09.2021

Accepted: 05.10.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019, новое коронавирное заболевание
IL – interleukin, интерлейкин
Long COVID – постковидный синдром
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related

coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
СК – стволовые клетки
ЦНС – центральная нервная система

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Long COVID синдром является новым вызовом для системы здравоохранения.	Long COVID syndrome is a new challenge for the healthcare system.
Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом разнообразны по своим проявлениям и тяжести.	Neurological disorders in patients with long COVID syndrome differ in their manifestations and severity.
Субкомпенсированные хронические заболевания являются факторами риска неврологических осложнений long COVID синдрома.	Subcompensated chronic diseases are risk factors for neurological complications of long COVID syndrome.
Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом оказывают существенное влияние на морбидность и инвалидизацию пациентов	Neurological disorders in patients with long COVID syndrome has a significant effect on the morbidity and disability of patients.
Методы терапии и реабилитации long COVID не разработаны.	Methods of therapy and rehabilitation of long COVID have not been developed yet.
Клеточная терапия с использованием аутологичных гемопоэтических стволовых клеток взрослого типа показала свою эффективность у пациентов с травматическими, ишемическими и поствоспалительными поражениями центральной нервной системы.	Cell therapy using autologous adult-type hematopoietic stem cells has shown efficacy in patients with traumatic, ischemic, and postinflammatory central nervous system injuries.
Использование CD34 ⁺ гемопоэтических стволовых клеток периферической крови может быть предложено в качестве безопасного метода терапии пациентам с long COVID синдромом.	The use of peripheral blood CD34 ⁺ hematopoietic stem cells can be proposed as a safe method of therapy for patients with long COVID syndrome.

После первых сообщений о новом коронавирусном заболевании (COVID-19) в Китае в конце 2019 года инфекция, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), быстро распространилась, вызвав глобальную пандемию. В то время как клинические испытания безопасных и эффективных противовирусных агентов продолжаются, а программы разработки вакцин ускоряются, все большую озабоченность вызывают долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2 [1].

Согласно имеющимся в настоящее время данным, SARS-CoV-2 может поражать в организме каждый орган, приводя к острым повреждениям и долгосрочным последствиям, причем последние эффекты стали очевидны только недавно [2]. По мере накопления данных клинических и лабораторных исследований становится очевидным, что вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать как прямое, так и опосредованное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Во время острой фазы инфекции у части пациентов наблюдаются неврологические симптомы, такие как головная боль, головокружение или цереброваскулярное нарушение даже при отсутствии выраженного респираторного и воспалительного синдромов [3, 4]. Способность вируса SARS-CoV-2 поражать клетки нервной системы несет в себе потенциальные риски долгосрочных неврологических осложнений. «Пост-COVID-19-синдром», или «хронический COVID», синоним – long COVID (далее по тексту используется этот термин), характеризующийся нарушением функции не только легких вследствие легочного интерстициального фиброза, но затрагивающий все уровни нервной системы, может оказывать серьезное влияние на качество жизни [5–7]. Высказано предположение, что повреждение нейронов, вызванное SARS-CoV-2, также может

быть движущей силой хронических дегенеративных заболеваний нервной системы [6]. Независимо от прямого или опосредованного воздействия вируса, повреждение центральной и периферической нервной системы вследствие COVID-19 может стать необратимым.

Спектр, характер и влияние неврологических осложнений COVID-19 на здоровье индивида и его качество жизни еще недостаточно хорошо описаны и изучены в связи с относительно малым периодом наблюдения, комплексным характером патологии и небольшим числом научных исследований с высоким уровнем доказательности, посвященных этой проблеме. По этим же причинам не разработаны меры лечения и профилактики отсроченных и поздних неврологических нарушений у лиц, перенесших COVID-19. Несмотря на то что механизмы формирования этих нарушений до конца не выяснены и период катамнестического наблюдения относительно невелик, на настоящий момент очевидно, что формируется популяция пациентов, перенесших COVID-19, у которых наблюдаются стойкие неврологические нарушения. Симптомы повреждения ЦНС и периферических нервов у них сохраняются более 12 недель после выздоровления от вирусной инфекции и негативно влияют на качество жизни и состояние здоровья. Эта группа пациентов требует постоянного медицинского сопровождения врачами разных специальностей и медико-психологической реабилитации, меры которой еще не разработаны.

Использование стволовых клеток (СК) взрослого типа, в том числе гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), является относительно новым, перспективным направлением регенеративной медицины, позволяющим с успехом проводить реабилитацию пациентов с резидуальными поражениями ЦНС,

вызванными сосудистыми, травматическими и инфекционными причинами [8–10].

В связи с относительно небольшим периодом, прошедшим с начала развития пандемии, в литературе имеется мало работ, оценивающих поздние неврологические нарушения пациентов с long COVID. И еще меньше работ посвящено схемам терапии и реабилитации для данного контингента. Включение в программы реабилитации пациентов с long COVID и неврологическими проявлениями терапии с использованием аутологичных ГСК может потенциально рассматриваться в качестве привлекательной опции и имеет под собой теоретическое и практическое обоснование.

Цель обзора: описать патофизиологические механизмы повреждения ЦНС при COVID-19; определить частоту и характер неврологических нарушений у пациентов с long COVID синдромом, а также их влияние на морбидность и качество жизни; оценить потенциальную возможность клеточной терапии с использованием гемопоэтических CD34⁺ клеток взрослого типа для лечения таких пациентов.

Поиск потенциально релевантных статей осуществлялся в базах данных MEDLINE / PubMed, Web of Science, Scopus и РИНЦ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Первоначально считалось, что SARS-CoV-2 не может преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), однако посмертные исследования церебральной патологии пациентов с COVID-19 с использованием трехмерной микрофлюидной модели ГЭБ человека заставили пересмотреть эту точку зрения [11]. Во-первых, рецептор связывания белка SARS-CoV-2 spike (S), ангиотензин-превращающий фермент-2, широко экспрессируется на эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга. Во-вторых, белок S может в той или иной степени напрямую повреждать целостность ГЭБ. В-третьих, белок S может вызывать воспалительную реакцию эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, которая изменяет функцию ГЭБ [12, 13]. Эти данные подтверждают, что SARS-CoV-2 может нарушать ГЭБ и проникать в мозг, а также способствует появлению неврологических симптомов, образованию фатальных микротромбов и даже возникновению энцефалита, связанного с COVID-19 [2, 11]. Кроме того, чтобы пересечь ГЭБ, SARS-CoV-2 может проникать в мозг посредством трансинаптического переноса, каналов зрительного и обонятельного нервов и эндотелиальных клеток сосудов [11–14]. Также существуют данные, что SARS-CoV-2 может использовать клетки иммунной системы (макрофаги) для распространения

по телу и проникновения через ГЭБ, так называемый механизм «тroyанского коня» [15].

Не последнюю роль как в остром, так и в отсроченном повреждении нервной системы играют вызываемый вирусом массивный синдром системного воспаления и специфическое поражение митохондрий. Системное увеличение содержания медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 6 (IL-6, interleukin-6), IL-12, IL-15 и фактора некроза опухоли альфа, называемое «цитокиновым штормом», может объяснить мультиорганное повреждение, обнаруженное у некоторых пациентов с COVID-19, а также влияние SARS-CoV-2 на ЦНС. Высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость сосудов в ЦНС и вызывает нарушение свертываемости крови с образованием микротромбов, облегчая проникновение SARS-CoV-2 через ГЭБ в мозг [11, 16]. Результаты магнитно-резонансной томографии мозга в режиме FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery, режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости) у пациентов с COVID-19 с неврологическим поражением показали изменения в медиальной височной доле, мультифокальные поражения в белом веществе головного мозга и микрокровоизлияния [17].

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к повреждению органов на клеточном уровне несколькими способами. Геном РНК SARS-CoV-2 и все субгеномные РНК интегрируются в митохондриальный матрикс хозяина, что вызывает вирусно-митохондриальное взаимодействие, приводящее к репликации вируса и транскриптам РНК SARS-CoV-2 в митохондриях клеток. В конечном счете инфицированные клетки, включая нейроны, могут подвергнуться некрозу, апоптозу или дисфункции из-за окислительного стресса и притока ионов кальция на фоне нарушений функции митохондрий [18]. Быстрая репликация вируса, прямое повреждение клеток и активация иммунной системы и медиаторов воспаления, включая цитокины, являются вероятными причинами острых симптомов COVID-19 и могут объяснять долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2, в том числе в отношении всех отделов нервной системы.

В патогенезе поздних неврологических осложнений, несомненно, играют роль и ятрогенные факторы. Длительное применение стероидов в больших дозах, различных сосудистых препаратов, моноклональных антител, направленных на различные звенья воспалительного каскада, проведение длительной аппаратной дыхательной поддержки являются факторами, которые активно влияют на кровоток в головном и спинном мозге и напрямую или косвенно воздействуют на метаболизм нервных клеток. Прослеживаемая тенденция к увеличению частоты и тяжести неврологических осложнений в случаях тяжелого течения COVID-19 инфекции и у пожилых больных свидетельствует в пользу данного предположения.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С COVID-19

Частота неврологических осложнений SARS-CoV-2 на настоящий момент точно неизвестна, но имеется тенденция к тому, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 чаще имеют неврологические симптомы, чем пациенты с легкой формой [19].

Головная боль, миалгия, головокружение и утомляемость являются наиболее часто описываемыми неспецифическими симптомами long COVID. В ретроспективном исследовании 214 пациентов, поступивших с COVID-19 в больницу Ухани, у 36,4% были какие-либо неврологические проявления. В 24,8% случаев речь шла об изолированном поражении ЦНС, в 21,4% поражались периферические нервы, в остальных случаях речь шла о комбинированном поражении, включая вегетативную дисфункцию. Наиболее частыми неврологическими симптомами были головокружение (17%), головная боль (13%), нарушение вкуса и обоняния (8%). Неврологические симптомы чаще встречались у пациентов с тяжелой формой COVID-19: 45,5% против 30% с легкой [20].

Головная боль – самый распространенный симптом у пациентов с COVID-19. В ретроспективном исследовании W.J. Guan и соавт. [21], включающем более 1000 пациентов с COVID-19, у 139 (13,6%) отмечалась головная боль, из них в 15% случаев наблюдалась головная боль, резистентная к проводимой терапии.

Аносмия и дисгевзия очень распространены у пациентов с COVID-19 даже при отсутствии катаральных симптомов и могут появиться внезапно [22]. Распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции была проанализирована в регистре случаев из 12 европейских больниц. В общей сложности 417 пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести завершили исследование. Нарушения обоняния и вкуса отметили 85,6% и 88% пациентов соответственно, а обонятельная дисфункция была начальным симптомом у 12%. У 18% пациентов не было ринореи или заложенности носа, но в этой подгруппе у 80% была аносмия или гипосмия [23]. Дисгевзия и аносмия у 10% пациентов могут сохраняться в течение 6 месяцев и более после исчезновения других симптомов [4].

Энцефалопатия – еще один синдром, который может развиваться при COVID-19. Риск изменения психического состояния выше у пожилых пациентов, при наличии: когнитивных нарушений в анамнезе, факторов риска (гипертония, сахарный диабет в стадии суб- или декомпенсации), сопутствующих заболеваний [18, 19]. Пациенты с предшествующим неврологическим поражением подвержены повышенному риску энцефалопатии как начального симптома COVID-19. В исследовании L. Мао и соавт. [20] 15% пациентов с тяжелой формой COVID-19 имели измененный уровень сознания в отличие от 2,4%

с легкой и среднетяжелой формами заболевания. Энцефалопатия, связанная с COVID-19, может быть вызвана токсическими и метаболическими причинами, а также действием гипоксии или лекарств, применяемых для лечения коронавирусной инфекции.

В острый период коронавирусной инфекции описаны единичные случаи развития энцефалитов, геморрагических инсультов, некротических энцефалопатий и демиелинизирующих синдромов по типу синдрома Гийена – Барре. Ранняя дифференциальная диагностика необходима для обеспечения правильной лечебной стратегии, поскольку эти симптомы также могут возникать у пациентов с COVID-19 с тяжелой гипоксией, обусловленной поражением легких. Опубликовано по меньшей мере два случая коронавирусного энцефалита [20, 21].

Пожилые пациенты с сосудистыми факторами риска подвергаются более высокому риску развития цереброваскулярных осложнений на фоне инфекции COVID-19, чем молодые люди без сопутствующих заболеваний. В ретроспективном исследовании, включающем 221 пациента с COVID-19, у 11 (5%) был диагностирован ишемический инсульт; у 1 (0,5%) – тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5%) – кровоизлияние в головной мозг. Факторами риска инсульта были: пожилой возраст (средний возраст 71,6 года), тяжелая форма COVID-19, наличие в анамнезе гипертонии, диабета или цереброваскулярных заболеваний или выраженная воспалительная и прокоагулянтная реакция (повышение С-реактивного белка и D-димера соответственно) [1]. В серии, приведенной L. Мао и соавт. [20], описаны пять пациентов с инсультом (в 4 случаях ишемическим), у которых на фоне тяжелого течения COVID-19 отмечалось повышение уровня D-димера, тромбоцитопения и полиорганная недостаточность. Предполагаемым механизмом патогенеза развития инсульта при COVID-19 является тот факт, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 на эндотелиальных клетках, вызывая повышение артериального давления [23], что наряду с наличием тромбоцитопении и нарушений свертываемости крови является фактором, который может способствовать увеличению риска как ишемического, так и геморрагического инсульта. Одновременно синдром «цитокинового шторма» может быть еще одним дополнительным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний.

Не существует единого определения термина «длительный COVID», или long COVID [24]. Большинство авторов говорят о «стойком COVID-19-синдроме» (подостром/продолжающемся COVID-19), если симптомы или последствия сохраняются в период между 4 и 12 неделями, а термин «хронический COVID-19», или «пост-COVID-синдром», используется в отношении симптомов без альтернативного объяснения,

присутствующих через 12 и более недель от начала болезни [5, 24]. В связи с особенностями финансирования системы здравоохранения в ряде западных стран ассоциации пациентов предпочитают использовать термин «длительный COVID-19», или, для носителей английского языка, long COVID, опасаясь, что термины «пост-», «хронический» или «синдром» могут негативно повлиять на процесс оказания помощи пациентам этой группы [25].

Различные патологические симптомы сохраняются у 20% пациентов через 5 недель и более чем у 10% пациентов – через 3 месяца после начальных проявлений COVID-19 [26]. Исследование, проведенное в Нидерландах с участием в основном амбулаторных пациентов с нетяжелым течением инфекции, показало высокую частоту возникновения различных, в том числе неврологических, симптомов через 3 месяца и значительное ухудшение состояния здоровья по субъективным оценкам пациентов. Только 7,2% считали себя здоровыми через 3 месяца (по сравнению с 85% до заражения), в то время как 28,6% считали себя нездоровыми (по сравнению с 0,6% до заражения вирусом SARS-CoV-2) [27].

Проспективное исследование, основанное на наблюдении за 4182 амбулаторными пациентами, выявило наличие симптомов у 13,3% больных через 4 недели, у 4,5% через 8 недель и у 2,3% через 12 и более недель после COVID-19 [28]. Long COVID проявлялся утомляемостью, головной болью, одышкой и аносмией. Обнаружено, что он чаще встречается у женщин, пожилых людей и лиц с высоким индексом массы тела.

Шведское исследование, базирующееся на анализе регулярного обследования 323 медицинских работников, серопозитивных на SARS-CoV-2, показало наличие по крайней мере одного умеренного или тяжелого симптома в 15% случаев в течение 8 месяцев по сравнению с 1072 серонегативными сотрудниками. Неврологические симптомы, включая аносмию и усталость, наблюдались в 9 и 4% против 0,1 и 1,5% соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях) [29].

Клинические симптомы, связанные с long COVID, могут возникать даже у людей, которые перенесли SARS-CoV-2 в легкой или бессимптомной формах. Эти симптомы, как правило, полиморфны и связаны с поражением ЦНС. При этом авторы отмечают их динамическое развитие в течение нескольких недель или месяцев [26]. Некоторые из долговременных симптомов, о которых сообщалось в работах, отсутствовали в острой фазе инфекции [30]. Наиболее частыми симптомами являются сильная усталость с чувством дискомфорта после физических упражнений, когнитивные нарушения (снижение концентрации внимания, памяти, нехватка слов), сенсорные (шум в ушах, головокружение), головная боль, одышка, кашель, боль и стеснение в груди, сердцебиение, нарушение запаха и вкуса, одинофагия, потливость,

мышечно-сухожильные боли, парестезии («чувство жжения»), расстройства пищеварения (анорексия, боль в животе, диспепсия, диарея), кожные проявления (зуд, крапивница), выпадение волос, нарушения сна, раздражительность, беспокойство и депрессия. Нередко наблюдается синдром фибромиалгии, который также относят к long COVID [31].

У перенесших COVID-19 могут наблюдаться ряд психиатрических симптомов, сохраняющихся или проявляющихся через несколько месяцев после первоначального заражения. В когорте из 402 человек через 4–6 недель после начала COVID-19 в 56% случаев наблюдалось по меньшей мере одно из нарушений в психической сфере (посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревога, бессонница и обсессивно-компульсивная симптоматика) [32]. Тревога, депрессия и нарушения сна присутствовали примерно у четверти пациентов через 6 месяцев наблюдения в исследовании, опубликованном китайскими учеными [33]. Крупномасштабный анализ данных 62 354 пациентов, перенесших SARS-CoV-2 по данным 54 медицинских организаций в США, показал, что частота первично возникшего или рецидива имеющегося психического заболевания составила 18,1% в срок от 2 до 13 недель от постановки диагноза COVID-19. Общая вероятность диагноза нового психического заболевания среди 44 759 пациентов без известных ранее психических заболеваний в течение 13 недель и более после постановки диагноза COVID-19 составила 5,8% (тревожное расстройство – 4,7%; расстройство настроения – 2%; бессонница – 1,9%). Все эти показатели были значительно выше, чем в сопоставимых контрольных группах пациентов, не болевших COVID-19, но у которых были диагностированы грипп или другие инфекции дыхательных путей [34].

Таким образом, неврологическая и психоневрологическая симптоматика, персистирующая у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, приводит к снижению качества жизни, снижает работоспособность, может потенциально негативно сказываться на показателях инвалидизации, вызывает необходимость частого обращения за медицинской помощью. Все это представляет серьезный вызов современному здравоохранению и ставит неврологическую реабилитацию пациентов с long COVID в качестве актуальной задачи.

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В последние годы включение СК в программы реабилитации пациентов с разнообразными повреждениями и заболеваниями ЦНС постепенно превратилось в новое, перспективное направление исследований. СК относятся к клеткам, которые обладают

способностью пролиферировать и самообновляться при определенных условиях и дифференцироваться во многие другие функциональные клетки, включая нейроглию, эндотелиоциты и сами нейроны [35]. В настоящее время все больше и больше экспериментов на животных и клинических испытаний показывают, что использование СК для лечения заболеваний ЦНС может иметь положительный терапевтический эффект и обеспечивать ускорение восстановления функции нервной системы [10].

Патофизиологические механизмы, участвующие в повреждении клеток ЦНС, универсальны независимо от повреждающего агента. Различия отмечаются только в первой фазе воздействия на нейроны, клетки микроокружения и прилежащих сосудов, то есть в ранней фазе патологического процесса, где основную роль может играть непосредственно повреждающий фактор. В основе поздней фазы лежат воспалительные реакции, гипоксия тканей и апоптоз нервных клеток. Этот длительный воспалительный процесс приводит к значительной нейротоксичности, дегенерации миелина и рубцеванию глии, а также к высвобождению множества нейровоспалительных медиаторов, включая цитокины (фактор некроза опухоли альфа, IL-1b, IL-6, IL-20), хемокины (моноцитарный хемотаксический фактор – MCP-1), молекулы клеточной адгезии (иммуноглобулины, кадгерины, интегрины), активные формы кислорода и матриксные металлопротеазы [8, 11, 16, 36].

Недавние исследования показали, что терапия повреждений ЦНС, базирующаяся на использовании стволовых плюрипотентных клеток взрослого типа из костного мозга, в том числе CD34⁺, может быть высокоэффективной при резидуальных повреждениях, возникших в результате сосудистых и травматических инцидентов. На фоне применения СК могут восстанавливаться поврежденные нервные клетки и окружающие ткани, включая нейроны и глиальные клетки, что помогает обеспечить целостность пути нервной проводимости и таким образом восстановить нервную функцию [10, 37]. В то же время СК взаимодействуют с окружающими тканями, выделяя в межклеточное пространство различные нейротрофические факторы, изменяя микроокружение поврежденного участка и ускоряя рост аксонов, в то время как вставочные нейроны, дифференцирующиеся на фоне воздействия трансплантированных СК, могут вызывать разрастание аксонов с образованием новых синапсов [38]. Терапия СК может подавлять гены, участвующие в воспалении и апоптозе, а также активировать гены с нейропротекторным действием, тем самым защищая спинномозговые нейроны от вторичного повреждения [38]. Некоторые введенные в место повреждения СК могут дифференцироваться в глиальные клетки и способствовать миелинизации и функциональному восстановлению у пациентов с травмой спинного мозга и инсультами [39].

В последние годы все больше и больше исследований начали сосредотачиваться на применении аутологичных CD133⁺, CD34⁺ ГСК, которые имеют целый ряд преимуществ перед донорскими клетками в лечении заболеваний и повреждений ЦНС [40–42]. L.L. Xiong и соавт. [43] вводили ГСК крысам после моделирования травмы спинного мозга и обнаружили, что это способствует неврологическому восстановлению посредством образования 5-НТ-положительных волокон и олигодендроцитов в спинном мозге, ингибирования гиперплазии астроцитов и повышения уровня экспрессии митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MEK-1 mitogen-activated kinase – 1), опосредованной нейротрофином-3 (NT-3, Neurotrophin-3).

Группа японских ученых во главе с Н. Yoshihara [44] представила данные терапии хронического повреждения ЦНС у крыс путем трехкратного введения ГСК CD34⁺ минуя ГЭБ. Отмечалось прорастание аксонов через области, лишенные астроцитов, и уменьшение образования кистозных полостей. Мононуклеарные клетки костного мозга выделяли центрифугированием в градиенте плотности и использовали без культивирования для трансплантации крысам с хронической травмой спинного мозга.

Первые испытания клеток аутологичных ГСК костного мозга, полученные в исследованиях I фазы, продемонстрировали, что они могут безопасно вводиться пациентам с последствиями инсульта различными путями, в том числе непосредственно в ЦНС. Группа испанских исследователей С. Suarez-Monteagudo и соавт. [45] имплантировала $(1,4–5,5) \times 10^6$ клеток мононуклеарной фракции из костного мозга путем стереотаксической инъекции в очаг поражения пяти пациентам с инсультом в поздней фазе. Это исследование показало, что внутримозговая трансплантация аутологичных ГСК хорошо переносится и безопасна. У 3 из 5 пациентов отмечено долгосрочное (более 6 месяцев) улучшение в нейропсихиатрическом статусе.

При внутриартериальном или внутривенном введении аутологичных мононуклеаров, содержащих стволовые клетки, в острой и подострой фазах ишемического инсульта также была продемонстрирована безопасность данных путей введения. Однако при внутрисосудистом пути введения используется значительно большая доза клеток $(50–600) \times 10^6$ мононуклеаров, чем при непосредственном введении в ЦНС (интрамозговые, интратекральные или интравентрикулярные инъекции), что является ограничивающим фактором для амбулаторного получения материала от пациентов, как правило, требует их краткосрочной госпитализации и существенно увеличивает риски развития побочных эффектов и стоимость лечения [46, 47]. При этом, как позднее было показано, биораспределение внутриартериально и внутривенно трансплантированных аутологичных

моноклеарных клеток, полученных из костного мозга, сопоставимо с введением значительно меньшего их количества непосредственно к очагу поражения в ЦНС [48].

Проведенное рандомизированное исследование II фазы, включающее 120 пациентов с инсультом в острой фазе (первые 7–30 дней), где аутологичные клетки костного мозга вводились внутривенно, не показало клинических преимуществ по сравнению с группой плацебо [49]. Напротив, при интратекальном пути введения ГСК из расчета 1×10^6 моноклеарных клеток костного мозга на 1 кг веса пациента у 24 пациентов в поздней фазе ишемического инсульта отмечено улучшение неврологических симптомов. Однако в данном исследовании отсутствовала группа сравнения [50].

В другом исследовании фазы I/IIa была показана зависимость степени восстановления неврологических функций от дозы внутривенно вводимых клеток [51]. Исследование M. Barish дополнительно обнаружило, что улучшение неврологических симптомов при применении клеточной терапии аутологичными СК может быть связано с паракринными эффектами, обусловленными секрецией васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF, vascular endothelial growth factor) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) [52].

Введение в практику такого параметра, как количество $CD34^+$ клеток во вводимом материале, позволило более четко характеризовать стволовые клетки и приблизиться к стандартизации методики. Количество вводимых СК – важный аспект, влияющий на терапевтический эффект клеточных препаратов. В большинстве исследований, посвященных терапии травматических и сосудистых повреждений ЦНС, доза существенно варьирует от 10^4 до 10^8 в зависимости от вида клеток, способа введения, времени введения от момента инцидента и других факторов. Опубликованные работы на лабораторных животных, посвященные реабилитации с использованием клеточных препаратов, определяют минимальную эффективную дозу целевых клеток в составе клеточного препарата как $(1-5) \times 10^5$ на 1 введение (при введении непосредственно в ЦНС – интравентрикулярно, интратекально, непосредственно вокруг или в место повреждения в процессе оперативного лечения), отмечая положительную корреляцию с клиническими эффектами по мере увеличения дозы целевых клеток. Однако оптимальная доза аутологичных ГСК, применяемых в процессе проведения клеточной терапии при поражении нервной системы, до сих пор не определена [53].

Средняя доза ГСК $CD34^+$ в клинических исследованиях, вводимая пациенту однократно непосредственно в ЦНС, колеблется от 5×10^5 до $(1-10) \times 10^6$ на 1 введение [10, 40, 54]. В исследовании M. Zakerinia и соавт. [55], опубликованном в 2018 г., 80 пациентам

с различными неврологическими заболеваниями однократно интратекально трансплантировали аутологичные СК. Моноклеарные клетки, полученные из костного мозга, разделяли на градиенте плотности фикола-гипак, промывали и суспендировали в солевом растворе с целью обогащения вводимого материала. Относительное содержание ГСК оценивалось по количеству $CD34^+CD38^-$ клеток при проточной цитометрии. Введение проводилось через 3–4 часа после забора костного мозга в средней дозе $5,6 \times 10^6$ $CD34^+$. Клиническое улучшение неврологических функций отмечалось у 9 (75%) из 12 пациентов с болезнью Паркинсона, у 20 (71%) из 28 пациентов с детским церебральным параличом, у 6 (86%) из 7 пациентов с гипоксическим поражением головного мозга, у 2 из 4 пациентов с рассеянным склерозом, у 4 из 5 пациентов с атрофией мозжечка, и у 7 из 9 пациентов с другими приобретенными ненаследственными неврологическими заболеваниями. Положительная динамика была отмечена через 2–4 недели от начала клеточной терапии и в 90% достигла своего максимума в период 8–12 недель. В целом клиническое улучшение наблюдалось у 60% пациентов. Не было констатировано изменений в неврологическом статусе пациентов с травмой спинного мозга, сопровождающейся полным поперечным повреждением, а также у пациентов с аутизмом и боковым амиотрофическим склерозом. Побочные эффекты терапии ограничивались легкими кратковременными головными болями и рвотой у нескольких пациентов [55].

Стандартизация вводимого клеточного препарата представляется тем более важной, что в последнее время активно начинают использовать не только ГСК костного мозга, но и ГСК, полученные из периферической крови. Получение ГСК из периферической крови имеет ряд преимуществ. Во-первых, не требует наличия операционной и проведения общей или местной анестезии пациенту. Во-вторых, может осуществляться практически всем неврологическим пациентам и не имеет противопоказаний. В-третьих, может проводиться многократно и обеспечивать потребность пациента в проведении длительной восстановительной клеточной терапии. При этом ГСК, несущие на своей поверхности маркер $CD34^+$, полученные из периферической крови, по своим биологическим и иммунологическим свойствам не отличаются от таковых из клеток костного мозга. После демонстрации эффективности трансплантации СК крови при лечении хронической ишемии головного мозга у крыс данные о безопасности и эффективности применения ГСК $CD34^+$ из периферической крови были подтверждены в исследовании II фазы [56]. Группой китайских ученых 15 пациентам с инсультом в хронической фазе были стереотаксически трансплантированы мобилизованные при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора аутологичные, селектированные ГСК $CD34^+$ в дозе

(3–8)×10⁶. Авторы отметили улучшение неврологических и функциональных показателей у пациентов в группе, получавшей лечение [57].

В целом результаты применения ГСК, полученных из костного мозга или периферической крови, не отличались от таковых при использовании мезенхимальных клеток [58]. При этом в хронической фазе при сосудистых повреждениях (инсультах) и травматических повреждениях головного/спинного мозга клеточные механизмы, участвующие во вторичном повреждении нейронов, аксонов и микроглии, не различаются, как и механизмы репарации поврежденных тканей. ГСК CD34⁺, полученные из периферической крови или костного мозга, имеют ряд преимуществ. Во-первых, они проникают через ГЭБ и осуществляют миграцию в очаги повреждения в тканях мозга, что особенно важно при их внутривенном введении. Во-вторых, показана их способность к нейрональной дифференцировке. В-третьих, эти клетки могут быть сравнительно легко, в реальном масштабе времени и в практически неограниченных количествах, получены от самого пациента как для введения в нативном виде, так и для культивирования. В-четвертых, накоплено достаточное количество информации об их терапевтической эффективности как в случае острой фазы повреждения ЦНС, так и при лечении на поздних этапах травматической или ишемической болезней головного и/или спинного мозга [59–61].

Аутологичные ГСК, полученные от самого пациента, не вызывают иммунологических конфликтов и, соответственно, не требуют проведения иммуносупрессивной терапии в отличие от донорских (аллогенных) и ксеногенных клеток. Таким образом, у больного не происходит нарушений в естественных механизмах противоинфекционного и противоопухолевого контроля. При этом аутологичные ГСК относительно легко получить и культивировать

при необходимости, а при применении данного типа клеток врачи не сталкиваются с этическими и законодательными вызовами [62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота неврологических осложнений COVID-19 на настоящий момент точно не известна, имеется тенденция к тому, что пациенты с тяжелой формой заболевания чаще имеют неврологические симптомы, чем пациенты с легкой формой.

SARS-CoV-2 воздействует на клетки головного мозга как напрямую, проникая через ГЭБ, так и опосредованно, через механизм развития системной воспалительной реакции и поражение митохондрий, что приводит к формированию неврологических осложнений. В развитии поздних осложнений существенную роль играют и ятрогенные факторы: применение стероидов и других противовоспалительных препаратов, антикоагулянтная терапия, препараты моноклональных антител. Очевидно, что пандемия принесла волну нового хронического инвалидизирующего состояния, называемого long COVID, которое заслуживает серьезного внимания научного и медицинского сообществ. Хотя есть надежда на то, что разработки вакцин позволят сдержать пандемию, крайне важно продолжить изучение клинических проявлений, механизмов возникновения, поиск способов лечения и реабилитации пациентов с long COVID-19-синдромом. Разнообразие неврологических симптомов диктует необходимость развития комплексных подходов к этой проблеме. Одной из возможностей ее решения в позднем периоде постковидного синдрома может стать клеточная терапия с использованием собственных гемопоэтических клеток пациента, которая показала свою эффективность и относительную безопасность при воспалительных, сосудистых и травматических поражениях ЦНС.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Долгополов разработал концепцию научной работы, составил черновик рукописи. Г.Л. Менткевич написал текст, планировал и анализировал научную работу. М.Ю. Рыков написал текст, анализировал научную работу, выполнил критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Л.В. Чичановская написала текст, анализировала научную работу, выполнила критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы принимали участие в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang F, Kream R.M., Stefano G.B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020 Nov 1; 26: e928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>. PMID: 33177481
2. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020

- Jul; 251(3): 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32418199
3. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17; 323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16; 325(11): 1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881

4. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020 Dec; 81(6): e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853602
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr; 27(4): 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937
6. Singal C.M.S., Jaiswal P., Seth P. SARS-CoV-2, more than a respiratory virus: its potential role in neuropathogenesis. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Jul; 11(13): 1887–1899. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00251>. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32491829
7. Tian S., Xiong Y., Liu H., et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020 Jun; 33(6): 1007–1014. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291399
8. Stonesifer C., Corey S., Ghanekar S., et al. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms. *Prog Neurobiol.* 2017 Nov; 158: 94–131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.004>. Epub 2017 Jul 23. PMID: 28743464; PMCID: PMC5671910
9. Stenudd M., Sabelström H., Frisén J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurol.* 2015 Feb; 72(2): 235–237. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2927>. PMID: 25531583
10. Gao L., Xu W., Li T., et al. Stem Cell Therapy: A Promising Therapeutic Method for Intracerebral Hemorrhage. *Cell Transplant.* 2018 Dec; 27(12): 1809–1824. <https://doi.org/10.1177/0963689718773363>. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871521
11. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020 Nov; 16(11): 636–644. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839585
12. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Sep; 11(18): 2793–2803. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00434>. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845609
13. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020 Jul; 6(31): eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32937591
14. Tsai L.K., Hsieh S.T., Chang Y.C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005 Sep; 14(3): 113–119. PMID: 16252612
15. Abassi Z., Knaney Y., Karram T., Heyman S.N. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? *Front Immunol.* 2020 Jun; 11(11): 1312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01312>. PMID: 32582222
16. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun; 8(6): e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2). Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353251
17. Kremer S., Lersy F., de Sèze J., et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: A retrospective Observational study. *Radiology.* 2020 Nov; 297(2): E242–E251. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202222>. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32544034
18. Aghagholi G., Gallo Marin B., Katchur N.J., et al. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 2021 Jun; 34(3): 1062–1071. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>. PMID: 32661794
19. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30085-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30085-0). Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109426
20. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun; 77(6): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. PMID: 32275288
21. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013
22. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul; 71(15): 889–890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>. PMID: 32215618
23. Muhamad S.A., Ugusman A., Kumar J., et al. COVID-19 and Hypertension: The what, the why, and the how. *Frontiers in Physiology* 2021; 12: 589. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.665064>
24. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021 Oct; 53(10): 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298
25. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature.* 2020 Oct; 586(7828): 170. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>. PMID: 33029005
26. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet.* 2020 Dec 12; 396(10266): 1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3). PMID: 33308453
27. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26; 6(4): 00542-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>. PMID: 33257910
28. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021 Apr; 27(4): 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6): 1116. PMID: 33692530
29. Havervall S., Rosell A., Phillipson M., et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021 May 18; 325(19): 2015–2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>. PMID: 33825846
30. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T., et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect* 2021; 82(2): e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285216
31. Burton C., Fink P., Henningsen P., et al. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Med.* 2020 Mar 3; 18(1): 34. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1505-4>. PMID: 32122350
32. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct; 89: 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738287
33. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16; 397(10270): 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8). Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867

34. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb; 8(2): 130–140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4). Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan; 8(1): e1. PMID: 33181098
35. Weissman I.L., Anderson D.J., Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001; 17: 387–403. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.387>. PMID: 11687494
36. Lakhan S.E., Kirchgessner A., Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009 Nov 17; 7: 97. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-97>. PMID: 19919699
37. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell*. 2016 Aug; 48(4): 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.05.008>. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27318871
38. De Feo D., Merlini A., Laterza C., Martino G. Neural stem cell transplantation in central nervous system disorders: from cell replacement to neuroprotection. *Curr Opin Neurol*. 2012 Jun; 25(3): 322–333. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328352ec45>. PMID: 22547103
39. Cusimano M., Biziato D., Brambilla E., et al. Transplanted neural stem/precursor cells instruct phagocytes and reduce secondary tissue damage in the injured spinal cord. *Brain*. 2012 Feb; 135(Pt 2): 447–460. <https://doi.org/10.1093/brain/awr339>. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271661
40. Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S. Effectiveness of repeated transplantations of hematopoietic stem cells in spinal cord injury. *World J Transplant*. 2015 Sep 24; 5(3): 110–128. <https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i3.110>. PMID: 26421264
41. Divani A.A., Hussain M.S., Magal E., et al. The use of stem cells' hematopoietic stimulating factors therapy following spinal cord injury. *Ann Biomed Eng*. 2007 Oct; 35(10): 1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9359-x>. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17641973
42. Koshizuka S., Okada S., Okawa A., et al. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Jan; 63(1): 64–72. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.1.64>. PMID: 14748562
43. Xiong L.L., Liu F., Deng S.K., et al. Transplantation of hematopoietic stem cells promotes functional improvement associated with NT-3-MEK-1 activation in spinal cord-transected rats. *Front Cell Neurosci*. 2017 Jul; 19(11): 213. <https://doi.org/10.3389/fn-cel.2017.00213>. PMID: 28769769
44. Yoshihara H., Arai F., Hosokawa K., et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell Stem Cell*. 2007 Dec 13; 1(6): 685–697. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.10.020>. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18371409
45. Suarez-Monteagudo C., Hernandez-Ramirez P., Alvarez-Gonzalez L., et al. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27(3): 151–161. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0483>. PMID: 19531871
46. Barbosa da Fonseca L. M., Gutflen B., Rosado de Castro P. H., et al. Migration and homing of bone-marrow mononuclear cells in chronic ischemic stroke after intra-arterial injection. *Exp Neurol*. 2010 Jan; 221(1): 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.10.010>. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19853605
47. Savitz S. I., Misra V., Kasam M., et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2011 Jul; 70(1): 59–69. <https://doi.org/10.1002/ana.22458>. PMID: 21786299
48. He J.Q., Sussman E.S., Steinberg G.K. Revisiting stem cell-based clinical trials for ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2020 Dec 14; 12: 575990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.575990>. PMID: 33381020
49. Prasad K., Sharma A., Garg A., et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke*. 2014 Dec; 45(12): 3618–3624. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007028>. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25378424
50. Sharma A., Sane H., Gokulchandran N., et al. Autologous bone marrow mononuclear cells intrathecal transplantation in chronic stroke. *Stroke Res Treat*. 2014; 2014: 234095. <https://doi.org/10.1155/2014/234095>. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25126443
51. Taguchi A., Sakai C., Soma T., et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for stroke: phase1/2a clinical trial in a homogeneous group of stroke patients. *Stem Cells Dev*. 2015 Oct 1; 24(19): 2207–2218. <https://doi.org/10.1089/scd.2015.0160>. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26176265
52. Barish M., Herrmann K., Tang Y., et al. Human neural stem cell biodistribution and predicted tumor coverage by a diffusible therapeutic in a mouse glioma model. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Jun; 6(6): 1522–1532. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0397>. Epub 2017 May 8. PMID: 28481046
53. Takahashi H., Koda M., Hashimoto M., et al. Transplanted peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor promoted hindlimb functional recovery after spinal cord injury in mice. *Cell Transplant*. 2016; 25(2): 283–292. <https://doi.org/10.3727/096368915X688146>. Epub 2015 May 13. PMID: 25975570
54. Fehlings M.G., Tetreault L.A., Wilson J.R., et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017 Sep; 7(3 Suppl): 84S–94S. <https://doi.org/10.1177/2192568217703387>. Epub 2017 Sep 5. PMID: 29164036
55. Zakerinia M., Kamgarpour A., Nemati H., et al. Intrathecal autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell therapy in neurological diseases. *Int J Organ Transplant Med*. 2018; 9(4): 157–167. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30863518
56. Shyu W.C., Lin S.Z., Chiang M.F., et al. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci*. 2006 Mar 29; 26(13): 3444–3453. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5165-05.2006>. PMID: 16571751
57. Chen D.C., Lin S.Z., Fan J.R., et al. Intracerebral implantation of autologous peripheral blood stem cells in stroke patients: a randomized phase II study. *Cell Transplant*. 2014; 23(12): 1599–1612. <https://doi.org/10.3727/096368914X678562>. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24480430
58. Gao L., Peng Y., Xu W., et al. Progress in stem cell therapy for spinal cord injury. *Stem Cells Int*. 2020 Nov 5; 2020: 2853650. <https://doi.org/10.1155/2020/2853650>. PMID: 33204276
59. Chen C., Shi J., Stanley R.M., et al. Trends of ED visits for pediatric traumatic brain injuries: implications for clinical trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Apr 13; 14(4): 414. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040414>. PMID: 28406438
60. Lee J.A., Kim B.I., Jo C.H., et al. Mesenchymal stem-cell transplantation for hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rat model. *Pediatr Res*. 2010 Jan; 67(1): 42–46. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181bf594b>. PMID: 19745781
61. Bonilla C., Zurita M., Otero L., et al. Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe

- traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009 Aug; 23(9): 760–769. <https://doi.org/10.1080/02699050903133970>. PMID: 19637001
62. Pigott J.H., Ishihara A., Wellman M.L., et al. Investigation of the immune response to autologous, allogeneic, and xenogeneic mesenchymal stem cells after intra-articular injection in horses. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013 Nov 15; 156(1–2): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.09.003>. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24094688

63. Rodrigues M.C., Glover L.E., Weinbren N., et al. Toward personalized cell therapies: autologous menstrual blood cells for stroke. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 194720. <https://doi.org/10.1155/2011/194720>. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22162629

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Долгополов Игорь Станиславович, д-р мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, проректор по региональному развитию здравоохранения ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Менткевич Георгий Людомирович, д-р мед. наук, главный врач клиники «Нейровита»; профессор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Рыков Максим Юрьевич✉, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, проректор по научной работе и инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Чичановская Леся Васильевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии лечебного факультета, ректор ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>

Igor S. Dolgoplov, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Vice-Rector for Regional Development of Healthcare, Tver State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Georgii L. Mentkevich, Dr. of Sci. (Medicine), Chief Physician of the Neurovita Clinic; Professor, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Tver State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Maksim Yu. Rykov✉, Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Vice-Rector for Research and Innovation, Tver State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Lesya V. Chichanovskaya, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Medicine, Rector, Tver State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Случай изолированного гипопаратиреоза, развившегося в позднем возрасте

Г.Е. Рунова[✉], А.В. Одерий, И.В. Глинкина, Ю.П. Сыч, С.Э. Мошенина, В.В. Фадеев
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Гипопаратиреоз – редкое эндокринное заболевание. В большинстве случаев у взрослых пациентов причиной гипопаратиреоза является повреждение или удаление околощитовидных желез при хирургических вмешательствах в области шеи; другие причины наблюдаются редко.

Описание случая. У мужчины 52 лет с эпизодами судорог, интенсивной болью в мышцах, прогрессирующих в течение 7 лет и резистентных к лечению миорелаксантами, анксиолитиками и нестероидными противовоспалительными средствами при обследовании выявлена гипокальциемия, снижение паратгормона в крови и повышение суточной экскреции кальция с мочой. Околощитовидные железы по данным ультразвукового исследования не определялись. Установлен диагноз идиопатического гипопаратиреоза. Лечение препаратами кальция и активными метаболитами витамина D привело к выраженной положительной динамике клинических симптомов и лабораторных показателей.

Обсуждение. Гипопаратиреоз в составе генетических синдромов исключен в связи с поздним дебютом заболевания и отсутствием сопутствующих заболеваний. Ультразвуковое исследование паращитовидных желез позволило исключить метастазирование и болезни накопления. Для исключения редких вариантов синдромального гипопаратиреоза с поздним дебютом в виде изолированной гипокальциемии рекомендовано исследование 22-й и 10-й хромосом на наличие мутаций.

Ключевые слова: изолированный гипопаратиреоз; изолированная гипокальциемия; поздний дебют гипопаратиреоза; судорожный синдром; кальцификация базальных ганглиев; синдром Фара; судороги у взрослого пациента

Рубрики MeSH:

ЧЕЛОВЕК

МУЖСКОЙ

ГИПОПАРАТИРЕОЗ – ДИАГНОСТИКА

ПОЗДНИЙ ДИАГНОЗ

Для цитирования: Рунова Г.Е., Одерий А.В., Глинкина И.В., Сыч Ю.П., Мошенина С.Э., Фадеев В.В. Случай изолированного гипопаратиреоза, развившегося в позднем возрасте. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 68–75. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.187.05>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Рунова Гюзель Евгеньевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (910) 479-70-60

E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 27.07.2020

Принята: 29.08.2020

Дата публикации онлайн: 25.10.2021

Дата печати: 28.10.2021

Isolated idiopathic hypoparathyroidism that developed in adulthood: a case report

Guzel E. Runova✉, Anna V. Oderiy, Irina V. Glinkina, Yulia P. Sych, Sofia E. Moshenina, Valentin V. Fadeev

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disease. In most cases in adult patients, the cause of hypoparathyroidism is damage or removal of parathyroid glands during surgical interventions on the neck; other causes are rarely observed.

Case report. A 52-year-old man with episodes of seizures, intense muscle pain, progressing for 7 years and resistance to treatment with myorelaxant, anxiolytics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs was examined and hypocalcemia associated with low parathyroid hormone and excessive urinary calcium excretion was found. Ultrasound examination didn't reveal any changes in parathyroid glands. The patient was diagnosed with idiopathic hypoparathyroidism. Treatment with calcium supplements and active metabolites of vitamin D led to an improvement in clinical symptoms and laboratory parameters.

Discussion. Hypoparathyroidism as part of several genetic syndromes was excluded due to the late-onset of the disease and the absence of concomitant diseases. Ultrasound of the parathyroid glands made it possible to rule out metastasis and storage diseases. It is recommended to perform genetic testing of the chromosomes 22 and 10 to exclude rare variants of syndromic hypoparathyroidism with the late-onset in the form of isolated hypocalcemia.

Keywords: isolated hypoparathyroidism; isolated hypocalcemia; late-onset of hypoparathyroidism; convulsive syndrome; calcification of the basal ganglia; Fahr's syndrome; seizures in an adult patient

MeSH terms:

HUMAN

MALE

HYPOPARATHYROIDISM – DIAGNOSIS

DELAYED DIAGNOSIS

For citation: Runova G.E., Oderiy A.V., Glinkina I.V., Sych Y.P., Moshenina S.E., Fadeev V.V. Isolated idiopathic hypoparathyroidism that developed in adulthood: a case report. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 68–75. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.187.05>

CONTACT INFORMATION:

Guzel E. Runova, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Endocrinology №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (910) 4797060

E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 27.07.2020

Accepted: 29.08.2020

Published online: 25.10.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПТГ – паратиреоидный гормон

Гипопаратиреоз – это эндокринное заболевание, характеризующееся гипокальциемией при нормальном или сниженном уровне паратиреоидного гормона (ПТГ) [1]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, США и Норвегии, распространенность гипопаратиреоза составляет 10,2–37 случаев на 100 000 населения [2–5]. Сведений о распространенности этой патологии в Российской Федерации нет в связи с отсутствием крупномасштабных исследований [6]. Наиболее частой причиной развития гипопаратиреоза (около 75%) является повреждение или удаление околощитовидных желез в ходе хирургического вмешательства в области шеи [7, 8]. Распространенность гипопаратиреоза, не являющегося осложнением хирургического лечения, согласно результатам исследований, проведенных в Дании, составляет всего 0,7–5 случаев на 100 000 населения [3]. Однако истинную его частоту оценить трудно: в популяции имеется неопределенное число лиц с бессимптомными и, как следствие, недиагностированными формами заболевания, например при синдроме делеции хромосомы 22q11.2 [3].

Вследствие снижения уровня ПТГ возникает гипокальциемия, обусловленная уменьшением резорбции кальция из костей и его реабсорбции в почках, а также нарушением синтеза в почках 1,25-дегидроксикальциферола и всасывания кальция в кишечнике. Это приводит к развитию следующих клинических проявлений:

- фибриллярные подергивания скелетной мускулатуры, наблюдаются положительные симптомы Хвостека, Труссо, Вейса;
- спазмы гладкой мускулатуры, проявляющиеся ларинго- и бронхоспазмом, дисфагией, рвотой, диареей, запорами;
- вегетативная симптоматика: сердцебиение, боли в области сердца, озноб, жар;
- трофические нарушения: изменение роста волос, ногтей, дефекты зубной эмали, сухость кожи, катаракта;
- внекостная кальцификация, в том числе базальных ганглиев, которая может клинически проявляться судорожным синдромом по типу эпилептических припадков, а также экстрапирамидной симптоматикой с хореоатетозом или паркинсонизмом;
- психические изменения: депрессия, снижение памяти, неврозы, агрессивность;
- кардиомиопатия, сердечная недостаточность; удлинение интервала QT, инверсия зубца T¹ [9].

Диагноз гипопаратиреоза верифицируется на основании снижения уровня общего и ионизированного кальция в сочетании с гиперфосфатемией; уровень ПТГ снижен или находится на нижней границе референсного интервала.

Особенность представленного клинического случая заключается в выявлении первичного изолированного гипопаратиреоза у взрослого пациента при отсутствии анамнеза оперативных вмешательств и стигм дизэмбриогенеза.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 52 лет, не работающий (в прошлом, до 2018 г., артист цирка на льду), в ноябре 2019 года поступил в клинику эндокринологии с жалобами на эпизоды судорог, интенсивную боль в мышцах, тремор рук в покое, нарушение аккомодации, сложность артикуляции, дисфагию, ощущение «тумана в голове» (снижение концентрации внимания).

Анамнез заболевания: в 2012 году впервые возник эпизод генерализованных судорог. В дальнейшем рецидивы судорог возникали каждые 3–4 месяца, по поводу чего неоднократно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, органической патологии не выявлено. С 2016 года стал отмечать выраженные боли в мышцах, ощущение «тумана» в голове. Наблюдался неврологом, терапевтом, проводилось лечение миорелаксантами, анксиолитиками, нестероидными противовоспалительными средствами без эффекта. С 2018 г. из-за выраженного болевого синдрома был вынужден оставить работу.

В мае 2019 г. впервые развился эпизод генерализованных судорог с потерей сознания. По данным МРТ обнаружены диффузные изменения белого вещества головного мозга. Общеклинические анализы изменений не выявили. В сентябре 2019 г. проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, выявлена кальцификация базальных ганглиев, впервые исследован уровень общего кальция в крови, который был снижен до 1,16 ммоль/л (2,08–2,65).

Анамнез жизни: курение табака по 20 сигарет в день в течение 33 лет. Употребление психоактивных препаратов, злоупотребление алкоголем отрицает. Хирургические вмешательства в области шеи, аутоиммунные заболевания в анамнезе отсутствуют. Наследственность не отягощена.

Объективно: общее состояние средней тяжести, 14 баллов по шкале комы Глазго, рост 174 см, вес 64 кг, индекс массы тела 21,1 кг/м². Кожный покров обычной окраски, сухой. Выраженное напряжение мышц конечностей, невозможность полностью открыть рот, затруднение при вдохе, дрожание подбородка. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. Частота дыхательных движений 19 в мин. Пульс 60 уд. в мин, ритмичный, артериальное давление 90–110/50–70 мм рт. ст.

При лабораторном исследовании наблюдалось выраженное снижение уровней общего и ионизированного кальция, суточной экскреции кальция

¹ Клинические рекомендации. Гипопаратиреоз у взрослых. https://raeorg.ru/system/files/documents/pdf/518_gipoparatireoz.pdf (дата доступа: 03.03.2021).

с мочой (табл.). Концентрация ПТГ в сыворотке крови составила $<0,3$ пмоль/л (1,3–6,8). Отмечено снижение магния, повышение неорганического фосфора; уровень калия, натрия, щелочной фосфатазы, креатинина сыворотки, витамина D, скорость клубочковой фильтрации (MDRD) находились в пределах референсных значений.

Выполнено ультразвуковое исследование околощитовидных желез на аппарате экспертного класса Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция): околощитовидные железы в типичных и доступных визуализации местах возможной эктопии не определялись. Также визуализирована структурно неизменная щитовидная железа, без признаков аутоиммунного поражения (рис. 1).

Учитывая артериальную гипотензию, исследован базальный уровень кортизола в сыворотке крови, который составил 541 нмоль/л (119–618), что позволило с высокой вероятностью исключить первичную надпочечниковую недостаточность в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа.

Диагноз. На основании отсутствия визуализации паращитовидных желез, снижения уровня ПТГ, кальция в крови и суточной моче, а также гиперфосфатемии установлен идиопатический гипопаратиреоз (Е.20.0).

Лечение. В связи с выраженной клинической картиной гипокальциемии – ларингоспазмом, наличием судорог и интенсивным болевым синдромом – проводилась внутривенная инфузия глюконата кальция

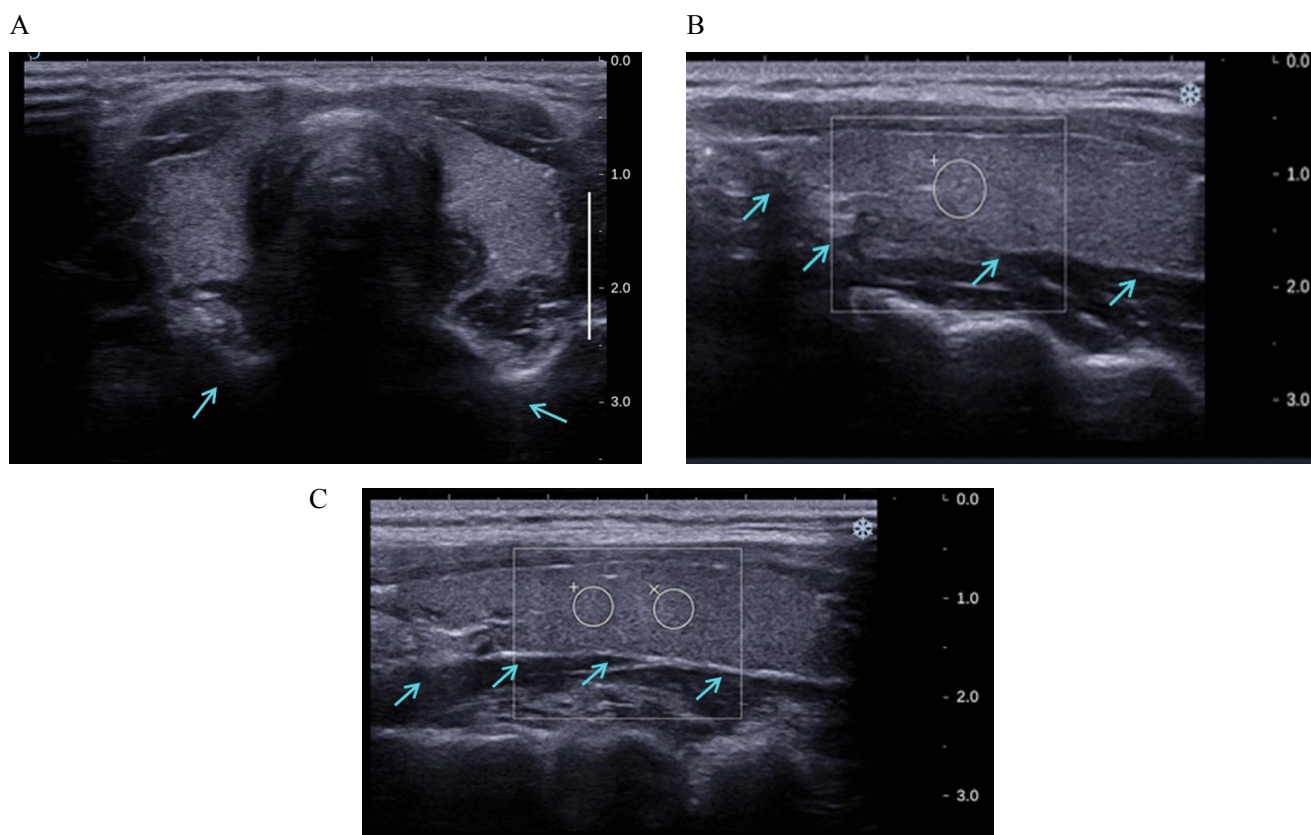


РИС. 1. Ультразвуковое исследование щитовидной и околощитовидных желез.

(А) Поперечное сканирование на уровне средней и нижней трети долей щитовидной железы (места типичной локализации околощитовидных желез): видна ткань щитовидной железы обычной структуры, околощитовидные железы в типичных местах (по задней поверхности долей щитовидной железы) не визуализированы.

(В) Продольное сканирование: у нижнего полюса и по задней поверхности правой доли щитовидной железы околощитовидные железы в типичных местах (стрелки) не визуализированы.

(С) Продольное сканирование: у нижнего полюса и по задней поверхности левой доли щитовидной железы околощитовидные железы в типичных местах (стрелки) не визуализированы.

FIG. 1. Ultrasound examination of the thyroid and parathyroid glands.

(A) The transverse scanning: at the level of the middle and lower thirds of the thyroid lobes (typical localization of the parathyroid glands), the thyroid tissue has a normal structure, and the parathyroid glands are not visualized in typical locations (along the posterior surface of the thyroid lobes).

(B) The longitudinal scanning: at the lower pole and along the posterior surface of the right lobe of the thyroid gland, the parathyroid glands are not visualized in typical locations (arrows).

(C) The longitudinal scanning: at the lower pole and along the posterior surface of the left lobe of the thyroid gland, the parathyroid glands are not visualized in typical locations (arrows)

с последующим переходом на терапию пероральными препаратами кальция в комбинации с магнием и альфа-кальцидолом под контролем уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, магния, креатинина в крови (табл.).

Исход и результаты последующего наблюдения. На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния: эпизодов судорог не отмечалось, купирована боль в мышцах и тремор, восстановилась артикуляция и глотание; достигнуто повышение уровней общего и ионизированного кальция, магния, снижение уровня неорганического фосфора.

Выписан с рекомендациями продолжить прием кальция карбоната 4000 мг в день и альфа-кальцидола 2 мкг в день с контролем уровней кальция, фосфора, креатинина в крови; суточной экскреции кальция и фосфора с мочой.

При амбулаторном наблюдении через 4 месяца после госпитализации выявлено значительное повышение суточной экскреции кальция с мочой по сравнению с исходным уровнем (табл.), что потребовало снижения суточной дозы препаратов кальция, а в дальнейшем и активной формы витамина D с целью уменьшения всасывания кальция в кишечнике. Также был назначен гидрохлортиазид для уменьшения суточной экскреции кальция (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай наглядно иллюстрирует возникновение первичного изолированного

гипопаратиреоза у пациента во взрослом возрасте при отсутствии оперативных вмешательств в области шеи, а также стигм дизэмбриогенеза. Идиопатический гипопаратиреоз является редкой патологией, частота встречаемости которой составляет 0,002% [3, 10]. В представленном случае сочетание низкого уровня кальция и ПТГ позволило сузить круг диагностического поиска до гипопаратиреоза, исключив псевдогипопаратиреоз и выраженный дефицит витамина D как причину гипокальциемии.

Уникальность клинического случая заключается в выявлении у пациента среднего возраста, длительное время наблюдавшегося у терапевта и невролога, гипопаратиреоза. При этом у пациента отсутствовали в анамнезе хирургические вмешательства в области шеи и аутоиммунные заболевания, что является причиной развития гипопаратиреоза у взрослых в подавляющем большинстве случаев (рис. 2).

Диагностика гипокальциемии в возрасте 52 лет исключает наличие семейного изолированного гипопаратиреоза, для которого характерна манифестация в детском возрасте. Отсутствие исходной гиперкальциурии дало нам возможность исключить аутоиммунную доминантную гипокальциемию с гиперкальциурией 1-го и 2-го типа. Отсутствие околощитовидных желез в типичных и доступных визуализации местах возможной эктопии, а также признаков их компрессии позволило исключить метастазирование и болезни накопления как причину снижения продукции ПТГ.

Гипопаратиреоз в составе ряда генетических синдромов был исключен в связи с отсутствием

Таблица. Динамика биохимических показателей и клинических симптомов на фоне проводимой терапии
Table. Dynamics of biochemical parameters and clinical symptoms during therapy

	12.11.2019	04.03.2020	25.03.2020	15.05.2020	02.06.2020	Референсный интервал / Reference range
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	42		50	51	50	35–52
Креатинин, мкмоль/мл / Creatinine, $\mu\text{mol/ml}$		91	103	95	-	59–104
Кальций общий, ммоль/л / Total calcium, mmol/l	1,17	1,95	2,09	1,81	1,97	2,08–2,65
Кальций ионизированный, ммоль/л / Ionized calcium, mmol/l	0,54	0,95	0,92	-	-	1,15–1,35
Магний, ммоль/л / Magnesium, mmol/l	0,64	0,83	0,76	0,75	-	0,65–1,05
Неорганический фосфор, ммоль/л / Inorganic phosphorus, mmol/l	3,07	2,01	1,91	2,19	1,81	0,78–1,65
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут / 24 hour urinary calcium excretion mmol/24 hour	0,96	> 6,0	>6,0	7,6	4,1	2,5–7,5
Суточная экскреция фосфора с мочой, ммоль/сут / 24 hour urinary phosphorus excretion mmol/24 hour		-	23,8	27,3	-	12,9–40
Кальция карбонат, г/день / Calcium carbonate, g/day	3	4	2,5	1,5	1,5	
Колекальциферол, мкг (МЕ)/день / Colecalciferol mcg (IU)/day	40 (1600)	40 (1600)	25 (1000)	15 (600)	15 (600)	
Альфа-кальцидол, мкг/день / Alfacalcidol, mcg/day	2	2	2	1	1	
Гидрохлортиазид, мг / Hydrochlorothiazide, mg					50	
Клинические проявления гипокальциемии / Symptoms of hypocalcemia	Выражены / Moderate	Нет / Absent	Нет / Absent	Нет / Absent	Нет / Absent	

у пациента таких клинических характеристик, как стигмы дизэмбриогенеза, аномалии развития внутренних органов (отсутствие дисморфизмов лица, расщепления неба, нарушений слуха и обоняния, а также пороков сердца в анамнезе), задержка физического и умственного развития. Важно подчеркнуть, что в отличие от большинства генетических нарушений, сопровождающихся гипопаратиреозом, которые имеют характерную клиническую картину, синдром делеции 22q11.2 может протекать в легкой

изолированной форме. Таким образом, его своевременная диагностика может быть затруднена [11–13]. Распространенность этой мутации составляет 1 случай на 3000 живорожденных [11].

Таким образом, у пациента диагностирован идиопатический гипопаратиреоз (E.20.0). Для исключения редких вариантов синдромального гипопаратиреоза с поздним дебютом в виде изолированной гипокальциемии рекомендовано проведение исследования микроделеций в 22 и 10 хромосомах. Выявление

Гипопаратиреоз / Hypoparathyroidism

At a Glance

Определение / Definition	эндокринное заболевание, характеризующееся гипокальциемией при нормальном или сниженном уровне паратиреоидного гормона (ПТГ) / endocrine disorder characterized by hypocalcemia associated with normal or decreased parathyroid hormone (PTH) level
Распространенность / Prevalence [2–6]	- распространенность в Дании, США и Норвегии составляет 10,2–37 случаев на 100 тыс. населения (сведения по РФ отсутствуют) / the prevalence of hypoparathyroidism in Denmark, USA and Norway is 10.2–37 cases per 100,000 (no information available for the Russian Federation) - распространенность гипопаратиреоза, не являющегося осложнением хирургического лечения, составляет 0,7–5 случаев на 100 000 населения в Японии, Дании и США / the prevalence of hypoparathyroidism, which is not a complication of surgical treatment, is 0.7–5 cases per 100,000 people in Japan, Denmark and the USA
Этиология / Etiology	- хирургические вмешательства в области шеи / cervical surgical procedures; - аутоиммунное поражение паращитовидных желез / autoimmune damage of the parathyroid glands; - генетические заболевания, затрагивающие развитие паращитовидных желез и/или продукцию ПТГ / genetic diseases affecting the development of the parathyroid glands and/or the production of PTH; - приобретенный, негенетический гипопаратиреоз (гипо/гипермагниемия, инфильтративные заболевания, иррадиация шеи) / acquired, nongenetic hypoparathyroidism (Mg disturbances, infiltrative diseases, neck irradiation)
Симптомы / Symptoms	- фибриллярные подергивания скелетной мускулатуры / fibrillar twitching of skeletal muscles; - положительные симптомы Хвостека, Труссо / positive Khvostek's and Trousseau's signs; - спазмы гладкой мускулатуры / spasms of smooth muscles; - сердцебиение, боли в области сердца, озноб, жар / palpitations, heart pain, chills, fever; - трофические нарушения, катаракта / trophic disorders, cataracts; - внекостная кальцификация, кальцификация базальных ганглиев / extraosseous calcification, calcification of the basal ganglia; - психические изменения / psychical disorders; - кардиомиопатия, сердечная недостаточность / cardiomyopathy, heart failure
Диагностика / Diagnosis	- низкий уровень кальция в сочетании с высоким уровнем фосфора в крови / low calcium level and high phosphorus level in serum; - снижение уровня ПТГ / decreased PTH level
Лечение / Treatment	активные метаболиты витамина D в сочетании с препаратами кальция / active vitamin D metabolites in combination with calcium supplements
Прогноз / Prognosis	благоприятный при своевременном начале лечения / Favorable with timely start of treatment

РИС. 2. Гипопаратиреоз
FIG. 2. Hypoparathyroidism

Примечание: ПТГ – паратиреоидный гормон.
Note: PTH – parathyroid hormone.

микроделений 22q11.2 не повлияло бы на тактику лечения, но стало бы основанием для обследования родственников пациента.

Важно подчеркнуть необходимость контроля суточной экскреции кальция на фоне лечения у пациентов с гипопаратиреозом, так как даже при сниженном уровне кальция в крови может наблюдаться гиперкальциурия в связи с выпадением эффекта ПТГ на реабсорбцию кальция в почках, что повышает риск развития нефролитиаза/нефрокальциноза на фоне гиперкальциурии.

Достижение целевых значений кальция и фосфора в крови значимо не только для избавления от клинических симптомов гипокальциемии, но и с целью снижения риска кальцификации, в том числе почек и головного мозга.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.Е. Рунова – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; А.В. Одерий – написание текста статьи, сбор, анализ литературы; И.В. Гликина – написание и редактирование текста; Ю.П. Сыч – проведение и предоставление данных ультразвукового исследования, написание текста; С.Э. Мошенина – клиническое обследование пациента, обработка материала; В.В. Фадеев – редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. Эндокринная хирургия. 2017; 11(2): 70–80. <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80>
2. Powers J., Joy K., Ruscio A., Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013 Dec; 28(12): 2570–2576. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2004>. PMID: 23737456
3. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. The Epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. J Bone Miner Res. 2015 Sep; 30(9): 1738–1744. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>. PMID: 25753591
4. Astor M.C., Løvås K., Debowska A., et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug; 101(8): 3045–3053. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>. PMID: 27186861
5. Clarke B.L., Brown E.M., Collins M.T., et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jun; 101(6): 2284–2299. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>. PMID: 26943720
6. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Хронический гипопаратиреоз у взрослых: клиническая картина, диагностика, лечение, динамический контроль. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(4): 74–82. <https://doi.org/10.14341/omet9699>

При подборе доз препаратов кальция, активных форм витамина D и тиазидных диуретиков рекомендуется контроль общего кальция, альбумина (в случае его снижения с расчетом альбумин-скорректированного кальция), фосфора, магния, креатинина в крови каждые 3–5 дней, а также исследование суточной экскреции кальция каждые 1–2 месяца. В дальнейшем показатели фосфорно-кальциевого обмена целесообразно исследовать каждые 6–12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые возникший судорожный эпизод требует не только консультации невролога и проведения МРТ головного мозга, но и исследования уровня электролитов, в том числе кальция, для исключения гипопаратиреоза/псевдогипопаратиреоза.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Guzel E. Runova research concept and design, acquisition of data, data analysis, drafting the article, Anna V. Oderiy – drafting the article, acquisition of data, data analysis; Irina V. Glinkina – writing and editing the text of the article; Yulia P. Sych – performing and providing ultrasound data, drafting the article; Sofia E. Moshenina clinical examination of the patient, data analysis; Valentin V. Fadeev – critical revision of the article. All authors made significant contributions to the writing of the article, read and approved the final version of the article before publication.

1. Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Mel'nikhenko G.A. Gipoparatiroz: sovremennoe predstavlenie o zabolevanii i novye metody lecheniya. [Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment]. Endocrine Surgery. 2017; 11(2): 70–80 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80>
2. Powers J., Joy K., Ruscio A., Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013 Dec; 28(12): 2570–2576. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2004>. PMID: 23737456
3. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. The Epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. J Bone Miner Res. 2015 Sep; 30(9): 1738–1744. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>. PMID: 25753591
4. Astor M.C., Løvås K., Debowska A., et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug; 101(8): 3045–3053. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>. PMID: 27186861
5. Clarke B.L., Brown E.M., Collins M.T., et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jun; 101(6): 2284–2299. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>. PMID: 26943720
6. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V. Khronicheskii gipoparatiroz u vzroslykh: klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie, dinamicheskii kontrol'. [Chronic hypoparathyroidism in adults: clinical features, diagnosis, management and treatment]. Obesity and metabolism. 2018; 15(4): 74–82 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/omet9699>

7. Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. Альманах клинической медицины. 2016 Апрель-май; 44(4): 477–492. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492>
8. Mannstadt M., Bilezikian J.P., Thakker R.V., et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 3; 3: 17080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.80>. PMID: 28980621
9. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с. ISBN: 978-5-9704-3682-0.
10. Marti J., Lasa B., Sarasola L. Idiopathic hypoparathyroidism: A rare cause of hypocalcemia. European Journal of Internal Medicine. 2013; 24, Supplement 1, E105, October 01, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.264>
11. Gafni R.I., Collins M.T. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2019 May 2; 380(18): 1738–1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800213>. PMID: 31042826
12. Fung W.L., Butcher N.J., Costain G., et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2015 Aug; 17(8): 599–609. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.175>. PMID: 25569435
13. Lee S.K., Lee M.J., Lee H.J., et al. A Case of CATCH22 Syndrome diagnosed in postmenopausal woman. J Bone Metab. 2013 May; 20(1): 57–60. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.57>. PMID: 24524058
7. Eremkina A.K., Kovaleva E.V. Gipoparatireoz: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment]. Almanac of clinical medicine. 2016 April-May; 44(4): 477–492 (In Russian). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492>
8. Mannstadt M., Bilezikian J.P., Thakker R.V., et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 3; 3: 17080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.80>. PMID: 28980621
9. Ehndokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo Pod red. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A. [Endocrinology: national guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 1112 p. (In Russian). ISBN: 978-5-9704-3682-0.
10. Marti J., Lasa B., Sarasola L. Idiopathic hypoparathyroidism: A rare cause of hypocalcemia. European Journal of Internal Medicine. 2013; 24, Supplement 1, E105, October 01, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.264>
11. Gafni R.I., Collins M.T. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2019 May 2; 380(18): 1738–1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800213>. PMID: 31042826
12. Fung W.L., Butcher N.J., Costain G., et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2015 Aug; 17(8): 599–609. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.175>. PMID: 25569435
13. Lee S.K., Lee M.J., Lee H.J., et al. A Case of CATCH22 Syndrome diagnosed in postmenopausal woman. J Bone Metab. 2013 May; 20(1): 57–60. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.57>. PMID: 24524058

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Рунова Гюзель Евгеньевна✉, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>

Одерий Анна Викторовна, клинический ординатор кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1756-1950>

Глинкина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Сыч Юлия Петровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии № 1 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

Мошенина Софья Эдуардовна, врач-эндокринолог клиники эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-3035>

Фадеев Валентин Викторович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>

Guzel E. Runova✉, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Endocrinology No 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>

Anna V. Oderiy, clinical resident, Department of Endocrinology No 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1756-1950>

Irina V. Glinkina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology No 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Yulia P. Sych, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Endocrinology No 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

Sofia E. Moshenina, endocrinologist at Endocrinology Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-3035>

Valentin V. Fadeev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Corresponding member of the RAS, Head at the Department of Endocrinology No 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Радикальное лечение осложненной желчнокаменной болезни у пациентов старческого возраста: описание трех клинических случаев

А.Е. Кустов^{1,2}, В.И. Хрупкин², И.В. Горбачева^{2,✉}, А.С. Воротынцев², А.Ю. Емельянов²

¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы
Волгоградский пр-т, д. 168, г. Москва, 109472, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

У пациентов старческого возраста, страдающих осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ), зачастую ограничиваются применением только малоинвазивных вмешательств.

Описание случаев. Представлены три клинических случая осложнений ЖКБ у пациентов старше 75 лет, которым ранее выполнены малоинвазивные вмешательства и в радикальном хирургическом лечении отказано в связи с коморбидностью. У двух пациентов это привело к развитию гнойного холангита и полиорганной недостаточности, потребовавших экстренной госпитализации. На первом этапе проведены дренирующие операции на желчных протоках; далее состояние стабилизировано под наблюдением мультидисциплинарной бригады; на втором этапе через лапаротомный доступ сформированы билиодигестивные анастомозы на выключенной по Ру петле. Симптомы полностью купированы, рецидивов не отмечено. В другом случае, у бессимптомной пациентки, госпитализированной для плановой операции, во время лапаротомии обнаружен холецистодуоденальный свищ с миграцией камня и полной обструкцией им тонкой кишки.

Обсуждение. Коморбидность сама по себе не следует рассматривать как абсолютное противопоказание к радикальному лечению осложненной ЖКБ у пациентов старческого возраста: осложнения ЖКБ в большинстве случаев превышают риски оперативного вмешательства. Радикальное лечение осложненной ЖКБ у пациентов старше 75 лет возможно в условиях ведения мультидисциплинарной бригадой.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия; механическая желтуха; холедохолитиаз; холангит; холедохолитотомия; чрескожная чреспеченочная холангиостомия

Рубрики MESH:

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ОСЛОЖНЕНИЯ

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ХИРУРГИЯ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ МАЛОИНВАЗИВНЫЕ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Кустов А.Е., Хрупкин В.И., Горбачева И.В., Воротынцев А.С., Емельянов А.Ю. Радикальное лечение осложненной желчнокаменной болезни у пациентов старческого возраста: описание трех клинических случаев. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 76–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.249.06>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Горбачева Ирина Викторовна, врач-хирург, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 598-06-94

E-mail: irvic2@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 08.12.2020

Принята: 05.06.2021

Дата публикации онлайн: 25.10.2021

Дата печати: 28.10.2021

Radical surgery for complicated cholelithiasis in elderly patients: three clinical cases

Alexey E. Kustov^{1,2}, Valery I. Khrupkin², Irina V. Gorbacheva^{2,✉}, Alexander S. Vorotyntsev²,
Andrey Y. Emelyanov²

¹ Hospital for war veterans No. 2 of Moscow Healthcare Department
168, Volgogradsky avenue, Moscow, 109472, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Management of complicated cholelithiasis (gallstone disease) in elderly patients is often limited to the use of only minimally invasive interventions.

Case report. We report three clinical cases of gallstone disease complications in patients over 75 years old who had previously undergone minimally invasive surgery and who was refused radical surgical treatment due to comorbidity. In two patients, this led to the development of purulent cholangitis and multiple organ failure, which required emergency hospitalization. At the first stage, biliary drainage was performed; then the multidisciplinary team managed to stabilize the condition of the patient; at the second stage, biliodigestive anastomoses were formed through laparotomic access on a loop turned off by the Ru. Complete relief of symptoms was achieved and no relapse was observed.

In another case, cholecystoduodenal fistula with stone migration and complete obstruction of the small intestine was found during laparotomy in an asymptomatic patient hospitalized for elective surgery.

Discussion. Comorbidity should not be considered as an absolute contraindication to radical surgery of complicated cholelithiasis in elderly patients: gallstone disease complications in most cases exceed the risks of surgical intervention. Radical surgery of complicated gallstone disease in patients over 75 years old is possible in condition of patient management by a multidisciplinary team.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy; mechanical jaundice; choledocholithiasis; cholangitis; choledocholithotomy; percutaneous transhepatic biliary drainage

MeSH terms:

CHOLELITHIASIS – COMPLICATIONS

CHOLELITHIASIS – SURGERY

MINIMALLY INVASIVE SURGICAL PROCEDURES – METHODS

For citation: Kustov A.E., Khrupkin V.I., Gorbacheva I.V., Vorotyntsev A.S., Emelyanov A.Y. Radical surgery for complicated cholelithiasis in elderly patients: three clinical cases. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 76–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.249.06>

CONTACT INFORMATION:

Irina V. Gorbacheva, Cand. of Sci. (Medicine), surgeon, Associate Professor, Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 5980694

E-mail: irvic2@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 08.12.2020

Accepted: 05.06.2021

Published online: 25.10.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатико-графия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Осложнения желчнокаменной болезни (ЖКБ), такие как острый холецистит, холедохолитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка, холангит, механическая желтуха, требующие экстренного хирургического лечения, развиваются у 20–40% от всех пациентов и у 72% пациентов старше 75 лет [1–3].

Лапароскопическая холецистэктомия является «золотым стандартом» хирургического лечения калькулезного холецистита, однако выбор лечебной тактики при осложнениях ЖКБ с развитием холедохолитиаза остается в настоящее время дискуссионным. Одномоментные операции излечивают пациента за одну госпитализацию, исключают рецидивы осложнений, дислокацию дренажей [4, 5], однако сопряжены с высоким риском развития послеоперационных осложнений в старших возрастных группах [6, 7]. У таких пациентов самой распространенной и эффективной (75–93%) считается этапная тактика лечения: малоинвазивная ретроградная и антеградная декомпрессия и санация

желчных протоков с последующей лапароскопической холецистэктомией [4, 7, 8].

В связи с высоким риском летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелым коморбидным фоном малоинвазивные вмешательства могут стать окончательным методом хирургического лечения [6, 9]. Проблемы возникают при невозможности адекватной санации билиарного тракта: крупные конкременты, протяженный стеноз, парафатеральный дивертикул. Выполнение мини-инвазивных дренирующих ретроградных и антеградных операций без вмешательства на желчных протоках приводит к рецидиву холангита и желтухи у 7–47% таких пациентов [6, 7, 10]. Это заставляет при наличии жизнеугрожающих осложнений выполнять операции в экстренном порядке и приводит к увеличению частоты осложнений (до 30%) и летальности [4, 10].

На примере трех пациентов старше 75 лет, проходивших лечение в Госпитале для ветеранов войн № 2, демонстрируется возможность радикального лечения осложнений ЖКБ и необоснованность отказа от их планового хирургического лечения до развития осложнений.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Случай 1: женщина 85 лет доставлена 03.04.2017 г. в отделение реанимации с выраженными проявлениями полиорганной недостаточности (табл.).

В 1987 г. по поводу осложненной ЖКБ выполнена холецистэктомия, холедохолитотомия, проводилось наружное дренирование общего желчного протока по Керу. Самочувствие оставалось удовлетворительным до января 2017 года, когда развилась механическая желтуха, по поводу которой выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) через левый долевого проток, что привело к разрешению симптомов. Эндоскопическая литоэкстракция не проводилась в связи с выявленным парапапиллярным дивертикулом больших размеров. В марте 2017 г. повторно госпитализирована с рецидивом механической желтухи, симптомами холангита. По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатикографии (МРХПГ) обнаружены множественные конкременты в общем желчном, общем печеночном и левом долевым протоке (рис. 1). Проймодимость билиарного дренажа была восстановлена, клинические проявления желтухи и холангита купированы. В связи с высоким операционно-анестезиологическим риском (ASA IV класс) радикальное хирургическое лечение холангиолитиаза не предлагалось (табл.).

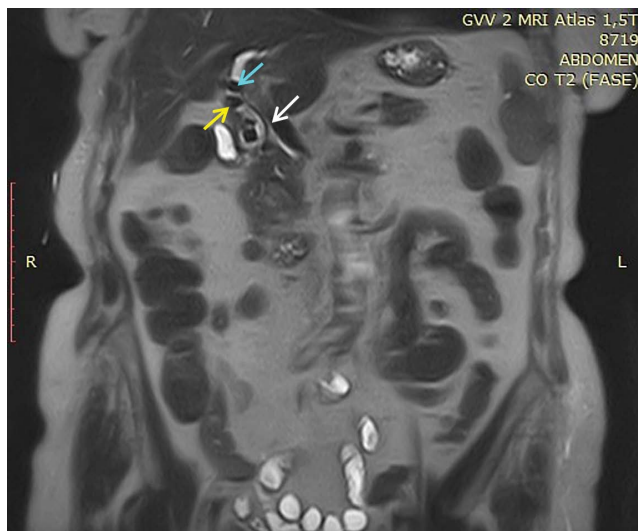


РИС. 1. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография: женщина 85 лет, госпитализированная по поводу полиорганной недостаточности.

FIG. 1. Magnetic resonance cholangiopancreatography: An 85-year-old woman who was hospitalized with multiple organ failure.

Примечание: множественные дефекты наполнения в проекции левого долевого протока (синяя стрелка), общего печеночного (желтая стрелка) и общего желчного (белая стрелка).

Note: multiple filling defects in the projection of the left lobe duct (blue arrow), common hepatic duct (yellow arrow) and common bile duct (white arrow).

Таблица. Характеристика пациентов старческого возраста с желчнокаменной болезнью
Table. Characteristics of elderly patients with cholelithiasis

Характеристика / Characteristic	Случай 1 / Case 1	Случай 2 / Case 2	Случай 3 / Case 3
Пол; возраст, лет / Sex; age, years	Женщина / Female, 85	Женщина / Female, 77	Мужчина / Male, 80
Анамнез / Anamnesis	1987: Холецистэктомия, холедохолитотомия, наружное дренирование общего желчного протока по Керу / Cholecystectomy, choledocholithotomy, external drainage of the common bile duct by Kehr 2017 янв. – март. Рецидивирующая механическая желтуха, ЧЧХС / 2017 Jan.–March. Recurrent mechanical jaundice, PTCS	2014: Механическая желтуха, ЭПСТ / Mechanical jaundice, EPST 2015: Билиарный панкреатит. Лечение – консервативное / Biliary pancreatitis. Conservative treatment	2014: Механическая желтуха, ЭПСТ / Mechanical jaundice, EPST 2018: Острый холецистит. Лечение – консервативное / Acute cholecystitis. Conservative treatment
Дата поступления / Date of admission	03.04.2017	31.05.2018	05.10.2019
Жалобы и основные клинические данные / Complaints and basic clinical data	ШКГ 10–11 баллов, t 36,2 °C, ЧСС 100 в мин., АД 70/50 мм рт. ст., анурия, умеренной интенсивности тянущая боль в эпигастрии / GCS 10–11, t 36,2 °C, HR 100 per min., BP 70/50 mm Hg., anuria, moderate intensity pulling pain in the epigastrium	Жалоб нет (плановая госпитализация). ЧСС 64 в мин, АД 140/90 мм рт. ст. / No complaints (planned hospitalization). HR 64 per min., BP 140/90 mm Hg	ШКГ – 13 баллов, t 39 °C, желтуха, ЧСС 110 в мин, АД 170/90 мм рт. ст., анурия, тянущая боль в правой поясничной области / GCS – 13, t 39 °C, jaundice, HR 110 per min, BP 170/90 mm Hg, anuria, pulling pain in the right lumbar region
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin, g/L	90	129	99
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / Leucocyte, ×10 ⁹ /L	4,7 (сдвиг влево) / (left shift)	6,2	15,7
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol / L	14,2	10,2	53,5
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	36	35	106
ЩФ, Ед/л / AF, U/L	467	98	383
Креатинин мкмоль/л / Creatinine, μmol / L	412	102	395
Методы визуальной диагностики / Diagnostic imaging techniques	МРХПГ: множественные конкременты в общем желчном, общем печеночном и левом долевым протоке / MRCP: multiple stones in the common bile, common hepatic and left lobe duct	МРХПГ: расширение общего желчного протока, крупный конкремент в желчном пузыре / MRCP: dilation of the common bile duct, a large stone in the gallbladder	ЧЧХГ: дефект наполнения в общем желчном протоке за счет крупного конкремента / PTCG: filling defect in the common bile duct due to a large stone
Диагноз / Diagnosis	Резидуальный холангиолитиаз, гнойный холангит / Residual cholangiolithiasis, purulent cholangitis	Бессимптомный холецистодуоденальный свищ / Asymptomatic cholecystoduodenal fistula	Холецистохоледохоэальный свищ, синдром Мирizzi 4-й тип, гнойный холангит / Cholecystocholechoeal fistula, Mirizzi syndrome, type 4, purulent cholangitis
Сопутствующие заболевания / Concomitant disease	ИБС. Стенокардия напряжения 2 ФК. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ГБ 3 стадии 3-й степени, риск 3. НК 3 ФК по NYHA / CHD. Stable angina class 2. Paroxysmal form of atrial fibrillation. HD 3 stages 3 degrees, risk 3. Class 3 (NYHA)	ИБС. Стенокардия напряжения 2–3 ФК. ГБ 3 стадии, 3-й степени, риск 4. НК 3 ФК по NYHA. Сахарный диабет 2 типа (субкомпенсация). Гипотиреоз / CHD. Stable angina class 2–3. HD 3 stages 3 degrees, risk 4. Class 3 (NYHA). Type 2 diabetes mellitus (subcompensation). Hypothyroidism	ИБС. Стенокардия напряжения 2–3 ФК. ПИКС неизвестной давности. ГБ 3 стадии, 3-й степени, риск 4. НК 3 ФК по NYHA / CHD. Stable angina class 2–3. PICS unknown date. HD 3 stages 3 degrees, risk 4. Class 3 (NYHA)
Класс / Class ASA	IV	IV	IV

Характеристика / Characteristic	Случай 1 / Case 1	Случай 2 / Case 2	Случай 3 / Case 3
Вмешательства / Interventions	1-й этап: ЧЧХС / Stage 1: PTCS 2-й этап (через 5 дней): лапаротомия, холедохолитотомия, формирование гепатикоеюноанастомоза на выключенной по Ру петле с сохранением холангиостомы / Stage 2 (after 5 days): laparotomy, choledocholithotomy, formation of hepaticojunoanastomosis on a disabled loop by Ru with preservation of cholangiostomy	Лапаротомия, резекция желчного пузыря, ушивание дефекта в стенке двенадцатиперстной кишки, холедохотомия, холедохоскопия, холедохоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле / Laparotomy, gall bladder resection, suturing of a defect in the wall of the duodenum, choledochotomy, choledochoscopy, choledochojunoanastomosis on a disabled loop by Ru	1-й этап: ЧЧХС / Stage 1: PTCS 2-й этап (через 5 дней): лапаротомия, формирование холецисто-холедохо-энтероанастомоза на выключенной по Ру петле / Stage 2 (after 5 days): laparotomy, the formation of cholecyst-cholecho-enteroanastomosis on a disabled loop by Ru
Длительность наблюдения и симптомы / Duration of follow-up and symptoms	42 мес., симптомов нет / 42 mo., no symptoms	18 мес., симптомов нет / 18 mo., no symptoms	15 мес., симптомов нет / 15 mo., no symptoms

Примечание: ASA – American Society of Anesthesiology, Американское общество анестезиологов; NYHA – New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АЛТ – аланиновая трансаминаза; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатикогрфия; НК – недостаточность кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография; ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия; ШКГ – шкала комы Глазго; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия.

Note: ASA – American Society of Anesthesiology; NYHA – New York Heart Association, ALT – alanine aminotransferase; HD – hypertensive disease; CHD – coronary heart disease; MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography; CI – circulatory insufficiency; PICS – postinfarction cardiosclerosis; FC – functional class; HR – heart rate; PTCG – percutaneous transhepatic cholangiography; PTCS – percutaneous transhepatic cholangiostomy; GCS – Glasgow coma scale; AF – alkaline phosphatase; EPST – endoscopic papillosphincterotomy.

В начале апреля 2017 г. произошла дислокация билиарного дренажа с развитием гнойного холангита, полиорганной недостаточности (нарушение сознания, артериальная гипотензия, анурия), по поводу которых экстренно госпитализирована. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлены признаки билиарной гипертензии. 04.05.2017 г. выполнена ЧЧХС через правый долевого проток, получена гнойная желчь, при бактериологическом исследовании выявлена *Escherichia coli* 10⁷ КОЕ/мл.

Выработана мультидисциплинарная тактика предоперационной подготовки с участием анестезиологов-реаниматологов, хирургов, кардиолога, невролога, уролога. Проводилась инфузионная, антибактериальная, дезинтоксикационная, антикоагулянтная, антиагрегантная, антиаритмическая терапия с положительным эффектом.

09.04.2017 г. выполнена лапаротомия, холедохолитотомия, формирование гепатикоеюноанастомоза по Ру с сохранением холангиостомы. Послеоперационный период осложнился массивной гемобилией, купированной консервативно. Дренаж из желчных протоков удален на 14-е сутки, рана зажила первичным натяжением. Контрольное УЗИ через 1 мес. показало отсутствие признаков билиарной гипертензии; лабораторные показатели (билирубин, АЛТ, ЩФ, креатинин) – в пределах референсных значений. Наблюдение продолжено в течение

3,5 лет: эпизодов желтухи и холангита, признаков желчной гипертензии не отмечалось.

Случай 2: женщина 77 лет поступила 31.05.2018 г. для плановой лапароскопической холецистэктомии. В анамнезе: в 2014 году по поводу механической желтухи проведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), осложнившаяся ретродуоденальной перфорацией (по данным МРХПГ). В 2015 г. – госпитализация по поводу билиарного панкреатита. От холецистэктомии воздерживались из-за высокого операционно-анестезиологического риска: ASA IV (табл.).

Госпитализирована в плановом порядке. По данным УЗИ и МРХПГ выявлено расширение общего желчного протока, крупный конкремент в желчном пузыре, в связи с чем от лапароскопического доступа отказались. 15.06.2018 г. выполнена лапаротомия, обнаружен крупный конкремент, обтурирующий просвет тощей кишки в 50 см дистальнее связки Трейтца, вызывающий ее полную непроходимость (рис. 2). Миграция камня произошла через холецистодуоденальный свищ. Произведена резекция желчного пузыря, ушивание дефекта в стенке двенадцатиперстной кишки, холедохотомия, холедохоскопия. В просвете желчных протоков конкрементов не выявлено, отмечены признаки протяженного стеноза дистального отдела общего желчного протока.

Сформирован желчеотводящий анастомоз с петлей тощей кишки по Ру на уровне энтеротомии после извлечения желчного камня. Послеоперационный период протекал гладко. В течение 18 мес. наблюдения состояние удовлетворительное, признаков билиарной гипертензии нет.

Случай 3: мужчина 80 лет экстренно госпитализирован 05.10.2019 г. в урологическое отделение с подозрением на острый пиелонефрит. В 2014 г. по поводу механической желтухи выполнена ЭПСТ, в последующем симптомов не отмечалось до мая 2018 г., когда развилась клиника острого холецистита, купированная консервативно. Операция не предлагалась из-за высокого операционно-анестезиологического риска (табл.).

Проведенное при поступлении обследование исключило урологическую патологию. По данным УЗИ выявлен сморщенный желчный пузырь, крупный конкремент в проекции общего печеночного протока и выраженное расширение внутрипеченочных протоков – синдром Мириizzi. На выполненной чрескожной чреспеченочной холангиографии определялся дефект наполнения в общем желчном протоке за счет крупного конкремента (рис. 3).

По поводу билиарной гипертензии с развитием гнойного холангита 10.10.2019 г. выполнена ЧЧХС через правый печеночный проток, что привело к положительной динамике симптомов. Как и в случае 1, выработана мультидисциплинарная тактика предоперационной подготовки, проводилась инфузионная, антибактериальная, дезинтоксикационная, антиагрегантная терапия с положительным эффектом, что позволило через 5 суток выполнить радикальную операцию лапаротомным доступом. При ревизии брюшной полости в подпеченочном пространстве, шейке желчного пузыря выявлена выраженная воспалительная инфильтрация тканей, отсутствие дифференцировки структур. Желчный пузырь не имел признаков деструкции, его просвет вскрыт и удален крупный конкремент. Установлено, что желчный пузырь сообщается с просветом общего желчного протока через свищевое отверстие диаметром более 2 см (холецистохоледохоэальный свищ). От холецистэктомии было решено воздержаться в связи с высоким риском повреждения трубчатых структур. Разрез стенки желчного пузыря продлен в поперечном направлении на переднюю стенку общего желчного протока, сформирована холецистохоледохостома размером 6×3 см. Для билиодигестивного анастомоза использована петля тощей кишки, выключенная из пищеварения Y-образным межкишечным анастомозом. Послеоперационный период осложнился поверхностной инфекцией раны и жидкостным скоплением в подпеченочном пространстве, которые не потребовали повторной операции. На контрольной холангиографии 10.11.2019 г. подтверждена

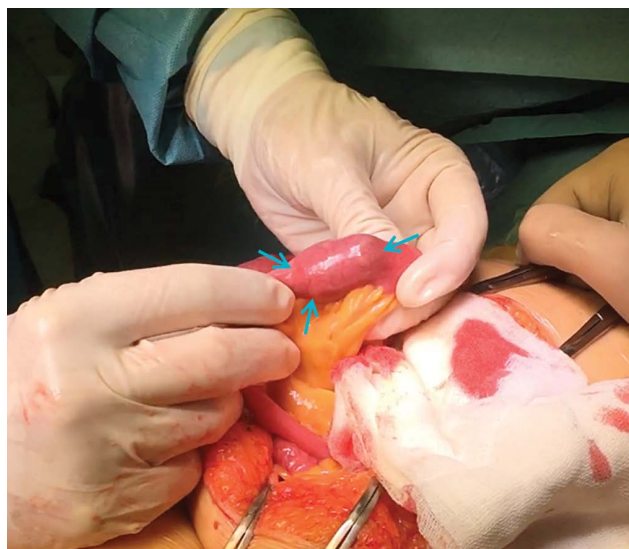


РИС. 2. Интраоперационная фотография: женщина 77 лет, госпитализированная для плановой лапароскопической холецистэктомии (симптомов не отмечала).

FIG. 2. Intraoperative photography: a 77-year-old woman who was hospitalized for elective laparoscopic cholecystectomy (she did not notice any symptoms).

Примечание: в просвете тощей кишки контурируется крупный конкремент (обозначен стрелками), обтурирующий просвет тощей кишки.

Note: a large stone is in the lumen of the jejunum (indicated by arrows), causing bowel obstruction.

адекватная функция билиодигестивного анастомоза, гепатохолангиостома удалена. В течение следующих 14 мес. состояние удовлетворительное, признаков билиарной гипертензии нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное, осложненное и часто безболевое течение ЖКБ у лиц старческого возраста – достаточно типичная ситуация. В представленных на обсуждение случаях обращает внимание тот факт, что у всех пациентов применялись различные малоинвазивные вмешательства, но в радикальном лечении было отказано в связи выраженной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы класса ASA IV. Это привело в двух случаях (№ 1 и 3) к развитию тяжелых осложнений, таких как холангит и полиорганная недостаточность, потребовавших экстренной госпитализации. По поводу гнойного холангита пациентам потребовалось применение дренирующих операций на желчных протоках как первого этапа хирургического лечения, что соответствует современным требованиям при лечении данных осложнений [5, 6, 11]. Далее ведение пациентов осуществлялось мультидисциплинарной бригадой, что позволило стабилизировать состояние и выполнить второй (радикальный) этап лечения через 5 дней: через лапаротомный доступ сформированы билиодигестивные анастомозы на выключенной по Ру петле. Это

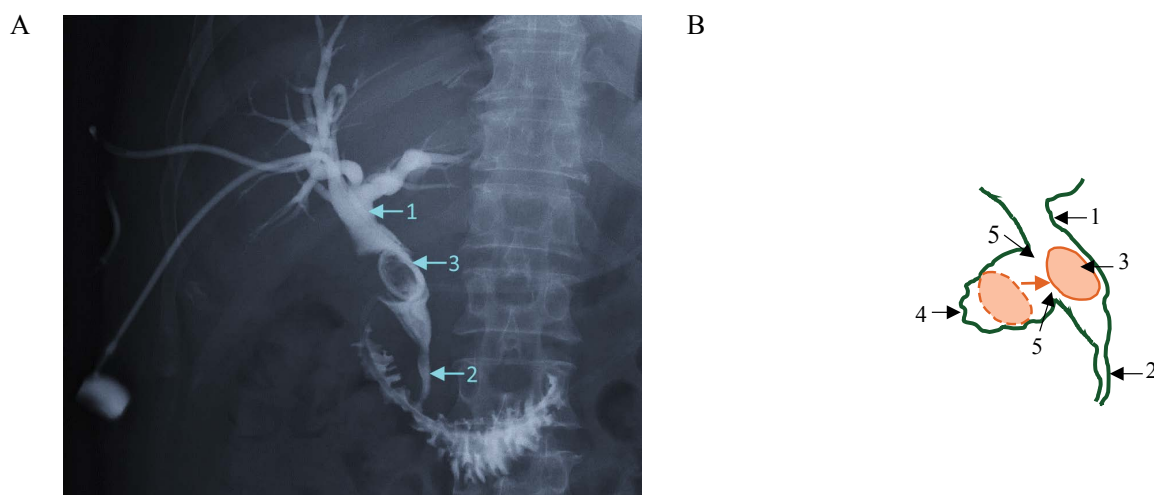


РИС. 3. Чрескожная чреспеченочная гепатихоангиостомия, холангиография: мужчина 80 лет, госпитализированный по поводу болей в правой поясничной области.

FIG. 3. Percutaneous transhepatic hepatocholangiostomy, cholangiography: an 80-year-old man who was hospitalized for pain in the right lumbar region.

Примечание: 1 – общий печеночный проток, 2 – общий желчный проток, 3 – крупный конкремент в просвете общего желчного протока, 4 – сморщенный желчный пузырь, 5 – холецистохоледохеальный свищ.

А – при введении контрастного вещества определяется крупный дефект наполнения в средней трети общего желчного протока, обусловленный миграцией крупного конкремента через холецистохоледохеальный свищ;

В – схема развития синдрома Мириizzi, IV тип: большой камень из желчного пузыря мигрировал в общий желчный проток посредством формирования холецистохоледохеального свища.

Note: 1 – common hepatic duct, 2 – common bile duct, 3 – a large stone in the lumen of the common bile duct, 4 – shrunken gall bladder, 5 – cholecystocholedochal fistula.

A – when a contrast agent is injected, a large filling defect is detected in the middle third of the common bile duct due to the migration of a large stone through the cholecystocholedochal fistula (Mirizzi syndrome, type IV);

B – schematic representation of Mirizzi syndrome development, type IV: a large stone from the gallbladder migrated to the common bile duct through the formation of a cholecystocholedochal fistula.

позволило купировать симптомы и предотвратить развитие рецидивов в течение последующего периода наблюдения: 42 и 15 мес. Следует отметить уникальность случая 3: по классификации синдрома Мириizzi у пациента наблюдался IV тип [12], который встречается очень редко.

Представленный случай второй пациентки с холецистодуоденальным свищом уникален тем, что при полной обструкции камнем тонкой кишки пациентка не испытывала симптомов тонкокишечной непроходимости и ее госпитализация была плановой, а обнаруженный камень дистальнее связи Трейца стал операционной находкой.

На наш взгляд, коморбидность сама по себе и IV класс по ASA не должны рассматриваться как причина для отказа от радикального лечения осложненной ЖКБ у пациентов старческого возраста, поскольку потенциальные серьезные осложнения в большинстве случаев превышают риски

оперативного вмешательства. Так, по данным литературы, летальность при проведении хирургического лечения холедохолитиаза без развития гнойных осложнений составляет 0,9–2,5% [3, 10], в то время как летальность от холангиогенного сепсиса и механической желтухи может достигать 70% [2, 9]. При этом необходимо учитывать, что выполнение двухэтапного лечения потенциально увеличивает риск развития фатальных осложнений и нагрузку на систему здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов старческого возраста с осложненным течением ЖКБ выполнение радикальных вмешательств с окончательной санацией желчных протоков и обеспечением желчеотведения с использованием билиодигестивных анастомозов может быть безопасной и эффективной процедурой, в том числе после выполнения малоинвазивной декомпрессии.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Е. Кустов и И.В. Горбачева внесли основной вклад в разработку концепции статьи, принимали участие в лечении пациентов. А.С. Воротынцев, В.И. Хрупкин и А.Ю. Емельянов подготовили первый текст рукописи, принимали участие в лечении пациентов, подготовке иллюстративного материала. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Alexey E. Kustov and Irina V. Gorbacheva made the main contribution to the concept of the article, took part in the treatment of the patients. Alexander S. Vorotyntsev, Valery I. Khrupkin and Andrey Y. Emelyanov prepared the draft of the manuscript and illustrations, took part in the treatment of the patients. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019 Jan; 156(1): 254–272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>. Epub 2018 Oct 10. Erratum in: *Gastroenterology*. 2019 May; 156(6): 1936. PMID: 30315778
- 2 Costi R., Gnocchi A., Di Mario F., Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7; 20(37): 13382–13401. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13382>. PMID: 25309071
- 3 Bencini L., Tommasi C., Manetti R., Farsi M. Modern approach to cholecysto-choledocholithiasis. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Feb 16; 6(2): 32–40. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i2.32>. PMID: 24567790
- 4 Bradley A., Sami S., Hemadasa N., et al. Decision analysis of minimally invasive management options for cholecysto-choledocholithiasis. *Surg Endosc*. 2020 Dec; 34(12): 5211–5222. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07816-w>. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710213
- 5 Qian Y., Xie J., Jiang P., et al. Laparoendoscopic rendezvous versus ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: a retrospectively cohort study. *Surg Endosc*. 2020 Jun; 34(6): 2483–2489. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07051-y>. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31428853
- 6 Saad W.E., Wallace M.J., Wojak J.C., et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jun; 21(6): 789–795. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.01.012>. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20307987
- 7 Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в учреждениях здравоохранения Москвы. Под ред. А. В. Шабунина. 2-е изд., доп. М.: Московские учебники, 2019. 64 с. ISBN 978-5-7853-1542-6
- 8 Palermo M., Fendrich I., Ronchi A., et al. Laparoscopic common bile duct exploration using a single-operator cholangioscope. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020 Sep; 30(9): 989–992. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0534>. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32707008
- 9 Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F., et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr; 25(4): 719–724. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x>
- 1 Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019 Jan; 156(1): 254–272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>. Epub 2018 Oct 10. Erratum in: *Gastroenterology*. 2019 May; 156(6): 1936. PMID: 30315778
- 2 Costi R., Gnocchi A., Di Mario F., Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7; 20(37): 13382–13401. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13382>. PMID: 25309071
- 3 Bencini L., Tommasi C., Manetti R., Farsi M. Modern approach to cholecysto-choledocholithiasis. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Feb 16; 6(2): 32–40. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i2.32>. PMID: 24567790
- 4 Bradley A., Sami S., Hemadasa N., et al. Decision analysis of minimally invasive management options for cholecysto-choledocholithiasis. *Surg Endosc*. 2020 Dec; 34(12): 5211–5222. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07816-w>. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710213
- 5 Qian Y., Xie J., Jiang P., et al. Laparoendoscopic rendezvous versus ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: a retrospectively cohort study. *Surg Endosc*. 2020 Jun; 34(6): 2483–2489. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07051-y>. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31428853
- 6 Saad W.E., Wallace M.J., Wojak J.C., et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jun; 21(6): 789–795. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.01.012>. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20307987
- 7 Diagnostika i lechenie ostrykh khirurgicheskikh zabolevanii organov bryushnoi polosti v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya Moskvyy. Pod red. A.V. Shabunina. 2-e izd., dop. [Diagnosis and treatment of acute surgical diseases of the abdominal cavity in health care institutions in Moscow. Ed. by A.V. Shabunin. 2nd edition, expanded]. Moscow: Moskovskie uchebniki, 2019. 64 p (In Russian). ISBN 978-5-7853-1542-6
- 8 Palermo M., Fendrich I., Ronchi A., et al. Laparoscopic common bile duct exploration using a single-operator cholangioscope. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020 Sep; 30(9): 989–992. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0534>. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32707008
- 9 Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F., et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr; 25(4): 719–24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x>

- 10 Singh A.N., Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc.* 2018 Sep; 32(9): 3763–3776. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6170-8>. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29603004
- 11 Zhou Y., Wu X.D., Zha W.Z., et al. Three modalities on common bile duct exploration. *Z Gastroenterol.* 2017 Sep; 55(9): 856–860 (In English). <https://doi.org/10.1055/s-0043-112655>. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28763814
- 12 Chen H., Siwo E.A., Khu M., Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan; 97(4): e9691. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009691>. PMID: 29369192
- 10 Singh A.N., Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc.* 2018 Sep; 32(9): 3763–3776. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6170-8>. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29603004
- 11 Zhou Y., Wu X.D., Zha W.Z., et al. Three modalities on common bile duct exploration. *Z Gastroenterol.* 2017 Sep; 55(9): 856–860 (In English). <https://doi.org/10.1055/s-0043-112655>. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28763814
- 12 Chen H., Siwo E.A., Khu M., Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan; 97(4): e9691. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009691>. PMID: 29369192

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кустов Алексей Евгеньевич, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗ г. Москвы; ассистент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3738-1081>

Хрупкин Валерий Иванович, д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9838-8239>

Горбачева Ирина Викторовна✉, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-1163>

Воротынцев Александр Станиславович, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-4789>

Емельянов Андрей Юрьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-4079>

Alexey E. Kustov, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Surgery, Hospital for war veterans No. 2 MHD; Assistant Professor, Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3738-1081>

Valery I. Khrupkin, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9838-8239>

Irina V. Gorbacheva✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-1163>

Alexander S. Vorotyntsev, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-4789>

Andrey Y. Emelyanov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-4079>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)