



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ**

УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВОГНЕРА

1919



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**3' 2025
ТОМ 42**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449 (Print)
ISSN 2687-1408 (Online)

ТОМ 42

3'2025

16+

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Печатается при финансовой поддержке Министерства образования и науки Пермского края.

Входит в базу данных

Scopus, EBSCO, РИНЦ, BAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Тел. +7 (342) 201-42-99
Факс +7 (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

О.В. Хлынова, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Заместитель главного редактора –

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

Ответственный секретарь –

И.А. Булатова, профессор (Пермь)

Н.В. Исаева, профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, мониторингу и качеству образовательной деятельности вуза (Пермь)
М.М. Падруль, профессор (Пермь)
В.А. Черешнев, профессор, академик РАН, президент Российского научного общества иммунологов (Екатеринбург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

О.Е. Бекжанова, профессор (Ташкент, Узбекистан)
Л.А. Балькова, профессор, член-корр. РАН (Саранск)
К.А. Бердюгин, доцент (Екатеринбург)
И.В. Бухтияров, профессор, академик РАН (Москва)
А.В. Важенин, профессор, академик РАН (Челябинск)
Т.Н. Василькова, профессор (Тюмень)
Т.А. Гевондян, профессор (Ереван, Армения)
О.С. Гилева, профессор (Пермь)
А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)
Э.С. Горовиц, профессор (Пермь)
С.Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)
Н.М.-Н. Камиллова, профессор (Баку, Азербайджан)
Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)
С.М. Карпов, профессор, член Президиума экспертов ассоциации по коморбидной неврологии (Ставрополь)
О.А. Кичерова, доцент (Тюмень)
Ж.Д. Кобалава, профессор, член-корр. РАН (Москва)
Н.А. Козиолова – профессор (Пермь)
С.А. Лихачев, профессор (Минск, Беларусь)
Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)
Ю.Л. Мизерницкий – профессор, зам. председателя Совета по этике Минздрава России (Москва)
В.Ю. Мишланов, профессор, член-корр. РАН (Пермь)
А.А. Мусина, профессор (Астана, Казахстан)
А.А. Олина, профессор (Москва)
И.О. Походенько-Чудакова, профессор (Минск, Беларусь)
Н.А. Пулина, профессор (Пермь)
В.Е. Радзинский, профессор, член-корр. РАН (Москва)
Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)
Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)
Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)
И.В. Фельдблюм, профессор (Пермь)
Е.Г. Фурман, профессор, член-корр. РАН (Пермь)
Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)
С.Г. Шулькина, доцент, профессор (Пермь)

© ФГБОУ ВО ПГМУ

им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России, 2025

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449 (Print)
ISSN 2687-1408 (Online)

VOLUME 42

3'2025

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Ye.A. Vagner Perm State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

"Perm Medical Journal" is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of "Perm Medical Journal" are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI № 77-12317, 02.04.2002).

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017).

Published with financial support from the Ministry of Education and Science of the Perm region.

The journal is included in the following databases: Scopus, EBSCO, RSCI, VAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990
Tel. +7 (342) 201-42-99
Fax +7 (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief –

**O.V. Khlynova, Professor,
Corresponding Member of RAS (Perm)**

Deputy Editor-in-Chief –

N.B. Astashina, Professor (Perm)

Executive Secretary –

I.A. Bulatova, Professor (Perm)

N.V. Isaeva, Professor, Vice-rector for Regional Healthcare Development, Monitoring and Quality of Educational Activity of the University (Perm)
M.M. Padrul, Professor (Perm)
V.A. Chereshev, Professor, Academician of RAS, Head of Russian Scientific Society of Immunologists (Yekaterinburg)

EDITORIAL COUNCIL:

O.E. Bechzhanova, Professor (Tashkent, Uzbekistan)
L.A. Balykova, Professor, Corresponding Member of RAS (Saransk)
K.A. Berdyugin, Associate Professor (Yekaterinburg)
I.V. Bukhtiyarov, Professor, Academician of RAS, Director (Moscow)
A.V. Vazhenin, Professor, Academician of RAS (Chelyabinsk)
T.N. Vasilkova, Professor, Vice-rector for Educational and Methodological work (Tyumen)
T.A. Gevondyan, Professor (Yerevan, Republic of Armenia)
O.S. Gileva, Professor (Perm)
A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)
E.S. Gorovitz, Professor (Perm)
S.E. Zholudov, Professor (Yekaterinburg)
N.M.-N. Kamilova, Professor (Baku, Azerbaijan)
Yu.V. Karakulova, Professor (Perm)
S.M. Karpov, Professor, member of Presidium of experts of the association of comorbid neurology (Stavropol)
O.A. Kicherova, Associate Professor (Tyumen)
Zh.D. Kobalava, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)
N.A. Koziolova, Professor (Perm)
S.A. Lichachev, Professor (Minsk, Republic of Belarus)
N.N. Malyutina, Professor (Perm)
Yu.L. Mizernitsky, Professor, Deputy Chairman of Council on Ethics of the Ministry of Health of Russia (Moscow)
V.Yu. Mishlanov, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)
A.A. Musina, Professor (Astana, Kazakhstan)
A.A. Olina, Professor (Moscow)
I.O. Pokhodenko-Chudakova, Professor (Minsk, Republic of Belarus)
N.A. Pulina, Professor (Perm)
V.E. Radzinsky, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)
E.N. Smirnova, Professor (Perm)
D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)
L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)
I.V. Feldblyum, Professor (Perm)
E.G. Furman, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)
T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)
S.G. Shulkina, Associate Professor, Professor (Perm)

© FSBEI HE Academician Ye.A. Vagner
PSMU MOH Russia, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.Б. Макарова, А.И. Ляпунова, Л.А. Суплотова, О.О. Алиева
САРКОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Е.Н. Орехова, Р.А. Родионов, О.В. Хлынова, Н.С. Карпунина
ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ЛИЦ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

О.А. Кичерова, И.Н. Ахмедова, Л.И. Рейхерт,
Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Р.И. Кокаев, А.А. Ислаев, Х.А. Галаматова, Х.М. Вахаева,
С.Г. Табалаева, З.Х-П. Бубаева, Р.М. Дудагова, Р.С. Тазбаева,
М.Т. Шатиянова, И.А. Кодзаева, И.И. Мусаева,
Э.А. Карагодина
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ НА МОДЕЛЯХ ИНДУЦИРОВАННЫХ
ПЛУРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С.В. Оковитый, К.Л. Райхельсон, В.А. Ахмедов,
Л.Г. Вологжанина, О.А. Гладков, В.Р. Гречишников,
Т.А. Деева, А.И. Долгушина, М.С. Жаркова, И.В. Козлова,
Э.А. Кондрашина, М.В. Маевская, Н.В. Марченко,
Е.В. Пазенко, И.Ю. Пирогова, В.А. Приходько,
М.К. Прашинова, Л.В. Тарасова, И.Б. Хлынов, О.В. Хлынова
ГЕПАТОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ (СОВЕЩАНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Романовская, А.В. Паришин, И.А. Аржаева, К.М. Карагёзьян
ГЕМОРРОЙ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ:
ФАКТОРЫ РИСКА

А.В. Кривошеев, Т.А. Бритвин, Х.Г. Бабаева
К ВОПРОСУ ОБ АДРЕНАЛЭКТОМИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИХ
ДОСТУПОВ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

И.Д. Шитоев, С.В. Муравьев, Ю.В. Каракулова,
Г.З. Клоян, П.Н. Чайников, М.А. Ковалев
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ОПТИЧЕСКОЙ ТОПОГРАФИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ФОТОГРАММЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ДЕФОРМАЦИИ
ПОЗВОНОЧНИКА У ПОДРОСТКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.В. Квашина, И.Ю. Широкова, Н.А. Белянина, С.А. Сырбу,
Н.Ш. Лебедева, Ж.В. Боева, А.А. Бурашников,
О.В. Ковалишена, Н.В. Саперкин, Д.К. Лазарев
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОРФИРИНОВ
ПРИ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ИНАКТИВАЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН

LITERATURE REVIEW

5 O.B. Makarova, A.I. Lyapunova, L.A. Suplotova, O.O. Alieva
SARCOPENIA AS A COMPLICATION OF TYPE 1 DIABETES
MELLITUS

17 Ye.N. Orekhova, R.A. Rodionov, O.V. Khllynova, N.S. Karpunina
TYPES OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH
MYOCARDIAL INFARCTION

29 O.A. Kicherova, I.N. Akhmedova, L.I. Reikbert,
T.P. Shevlyukova, I.A. Bulatova
MULTIPLE SCLEROSIS IN WOMEN: FEATURES OF THE
COURSE AT DIFFERENT STAGES OF FERTILE FUNCTION

42 R.I. Kokaev, A.A. Islaev, H.A. Galamatova, H.M. Vabaeva,
S.G. Tabalaeva, Z.H-P. Bubaeva, R.M. Dudagova,
R.S. Tazbaeva, M.T. Shapiyanova, I.A. Kodzaeva,
I.I. Musaeva, E.A. Karagodina
PROBLEMS AND PROSPECTS FOR STUDYING CANCERS
ON MODELS OF INDUCED PLURIPOTENT
STEM CELLS

58 S.V. Okovityi, K.L. Raikbelson, V.A. Akhmedov,
L.G. Vologzanina, O.A. Gladkov, V.R. Grechishnikova,
T.A. Deeva, A.I. Dolgushina, M.S. Zharkova, I.V. Kozlova,
E.A. Kondrasbina, M.V. Mayevskaya, N.V. Marchenko,
Ye.V. Pazenko, I.Yu. Pirogova, V.A. Prikhodko,
M.K. Prashnova, L.V. Tarasova, I.B. Khllynov, O.V. Khllynova
HEPATOTROPIC THERAPY FOR DRUG-INDUCED LIVER
INJURY (EXPERT MEETING)

ORIGINAL STUDIES

75 A.V. Romanovskaya, A.V. Parsbin, I.A. Arzbaeva, K.M. Karagyozyan
HEMORRHOIDS IN PREGNANT AND POSTPARTUM
WOMEN: RISK FACTORS

86 A.V. Krivosheev, T.A. Britvin, Kh.G. Babaeva
ON THE ISSUE OF ADRENALECTOMY USING
VIDEOENDOSCOPIC APPROACHES
IN ADRENOCORTICAL CANCER

96 I.D. Shitoev, S.V. Muravyev, Yu.V. Karakulova, G.Z. Kloyan,
P.N. Chaimikov, M.A. Kovalev
COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF COMPUTER OPTICAL
TOPOGRAPHY AND CLINICAL PHOTOGRAMMETRY
IN ASSESSING SPINAL DEFORMITY IN ADOLESCENTS:
RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY

109 D.V. Kvasnina, I.Yu. Shirokova, N.A. Belyanina, S.A. Syrbi,
N.Sh. Lebedeva, Zh.V. Boeva, A.A. Burashnikova,
O.V. Kovalishena, N.V. Saperkin, D.K. Lazarev
EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECT
OF PORPHYRINS IN ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC
INACTIVATION OF BURN WOUNDS

А.А. Трапезникова
ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТО-
ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРЫ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*М.А. Барулина, И.Ю. Бендик, И.И. Коваленко, М.А. Полиданов,
Р.П. Петрунькин, В.Н. Кудашкин, К.А. Волков, А.Р. Кравченко,
В.В. Масляков, С.В. Капранов, Г.Э. Асланов, Е.В. Лосякова,
И.С. Обухов, А.Д. Осина, А.К. Курмаева*
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕДСКАЗАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ
РЕЦИДИВА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДАМИ
МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

*М.А. Постников, О.Е. Афанасьева, А.М. Нестеров, О.В. Слесарев,
Е.М. Постникова, Ю.В. Аleshkova, К.Т. Саргсян*
ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ДИСКА ВИСОЧНО-
НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПРИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*Ф.В. Логвин, Е.В. Ковалев, Е.Г. Ерганова, С.А. Ненадская,
Н.В. Леоненко, А.Д. Коренева, В.В. Баташев, С.Ю. Водяницкая,
А.С. Черная, А.А. Волошка, Д.А. Самсонова*
СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЗООТОЛОГО-
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КРЫМСКОЙ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.Н. Малыгина, О.Ю. Шилкова, В.С. Шелудько
АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ
ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ
ТРУДОСПОСОБНОСТИ В 2019–2024 ГГ. (ПЕРМСКИЙ РЕГИОН)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.И. Антаков, Д.А. Зотов, С.А. Султанова, С.И. Рапекта
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСГЕНЕТИЧЕСКОГО
ПОЛИКИСТОЗА ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

*Б.К. Кадыралиев, К.А. Калысов, Т.К. Эралиев, Ф.Х. Норов,
А.С. Жанбаев, Ж. Абдимиталип, А.Т. Сатыбалдиев,
Н.В. Кдралиева*
УСПЕШНАЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭКСПЛАНТАЦИЯ
КАВА-ФИЛЬТРА ИЗ ПОЛОСТИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С ТЭЛА

ЮБИЛЕИ

Э.С. Горовиц, Р.З. Кузьяев, Ю.Н. Маслов, М.В. Кузнецова
ВКЛАД ПЕРМСКИХ УЧЕНЫХ В РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ
МИКРОБИОЛОГИИ. К 125-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ
ПРОФЕССОРА А.В. ПШЕНИЧНОВА

Ю.А. Уточкин, М.Г. Варданыан, В.А. Гусев, И.Д. Алексеев
ПРОФЕССОР АДЕЛАИДА ИВАНОВНА ЕГОРОВА:
ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ПЕДИАТРИИ И ПЕДИАТРИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ В ПЕРМСКОМ КРАЕ: К 100-ЛЕТИЮ
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

А.А. Trapeznikova
FEATURES OF CERTAIN INDICATORS OF THE VASCULAR-
PLATELET COMPONENT OF HEMOSTASIS AND SYSTEMIC
INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

*M. A. Barulina, I. Yu. Bendik, I. I. Kovalenko, M. A. Polidanov,
R. P. Petrunkin, V. N. Kudashkin, K. A. Volkov, A. R. Kravchenya,
V. V. Maslyakov, S. V. Kapralov, H. E. Aslanov, Ye. V. Losyakova,
I. S. Obukhov, A. D. Osina, A. K. Kurmaeva*
POSSIBILITY OF PREDICTING THE PROBABILITY
OF THYROID CANCER RECURRENCE BY MACHINE
LEARNING METHODS

*M. A. Postnikov, O. E. Afanaseva, A. M. Nesterov, O. V. Slesarev,
Ye. M. Postnikova, Yu. V. Aleshkova, K. T. Sargsyan*
DETERMINATION OF THE LOCATION OF THE TEMPORO-
MANDIBULAR JOINT DISC DURING MAGNETIC RESONANCE
IMAGING VISUALIZATION

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

*F. V. Logvin, Ye. V. Kovalev, Ye. G. Erganova, S. A. Nenadskaya,
N. V. Leonenko, A. D. Koreneva, V. V. Batashev, S. Yu. Vodyanitskaya,
A. S. Chernaya, A. A. Voloshka, D. A. Samsonova*
CURRENT FEATURES OF THE EPIZOOTIOLOGICAL
AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF CRIMEAN
HEMORRHAGIC FEVER IN THE ROSTOV REGION

N. N. Malyutina, O. Yu. Shilkova, V. S. Sheludko
ANALYSIS AND ASSESSMENT OF MORBIDITY WITH
TEMPORARY DISABILITY AMONG LOCOMOTIVE CREW
MEMBERS IN THE PERM REGION IN 2019–2024

CLINICAL CASE

G. I. Antakov, D. A. Zotov, S. A. Sultanova, S. I. Rapakta
A CLINICAL CASE OF MANIFESTATIONS OF DYSGENETIC
POLYCYSTOSIS OF THE PAROTID SALIVARY GLANDS

*B. K. Kadyraliev, K. A. Kalysov, T. K. Eraliev, F. Kh. Norov,
A. S. Zhanbayev, Zh. Abdimalip, A. T. Satybaldiev,
N. V. Kdralieva*
SUCCESSFUL ENDOVASCULAR EXPLANTATION OF AN IVC
FILTER FROM THE HEART CHAMBER OF A PATIENT WITH PE

ANNIVERSARY

E. S. Gorovits, R. Z. Kuzyaev, Yu. N. Maslov, M. V. Kuznetsova
THE CONTRIBUTION OF PERM SCIENTISTS TO THE
DEVELOPMENT OF MEDICAL MICROBIOLOGY. ON THE
125TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR A. V. PSHENICHNOV

Yu. A. Utchkin, M. G. Vardanyan, V. A. Gusev, I. D. Alekseev
PROFESSOR ADELAIDA IVANOVNA EGOROVA: CONTRIBUTION
TO THE DEVELOPMENT OF PEDIATRICS AND PEDIATRIC
EDUCATION IN THE PERM REGION (ON THE OCCASION
OF THE 100TH ANNIVERSARY OF HER BIRTH)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор
УДК 616.74-007.23
DOI: 10.17816/pmj4235-16

САРКОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

О.Б. Макарова*, А.И. Ляпунова, Л.А. Суплотова, О.О. Алиева

Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация

SARCOPENIA AS A COMPLICATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.B. Makarova*, A.I. Lyapunova, L.A. Suplotova, O.O. Alieva

Tyumen State Medical University, Russian Federation

Систематизированы и обобщены имеющиеся в литературе данные по проблеме саркопении у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1). Саркопения – это прогрессирующее и генерализованное заболевание, характеризующееся потерей мышечной массы, силы и снижением функции скелетных мышц. За последние несколько лет все больше накапливается данных, отражающих ухудшение состояния мышечной массы и снижение функции и силы мышц у пациентов с СД 1. Выдвигается гипотеза о нарушении состояния и функционирования мышц у пациентов молодого возраста с СД, таким образом, диабетическая саркопения может рассматриваться как непосредственное осложнение СД 1.

© Макарова О.Б., Ляпунова А.И., Суплотова Л.А., Алиева О.О., 2025
e-mail: dr.makarova@yahoo.com

[Макарова О.Б. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4663-0289; SPIN-код: 7456-5920; Ляпунова А.И. – клинический ординатор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0009-0008-0110-5708; SPIN-код: 9077-3713; Суплотова Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9253-8075, SPIN-код: 1212-5397; Алиева О.О. – аспирант кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1232-3806; SPIN-код: 9487-3834].

© Makarova O.B., Lyapunova A.I., Suplotova L.A., Alieva O.O., 2025
e-mail: dr.makarova@yahoo.com

[Makarova O.B. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0003-4663-0289; SPIN-code: 7456-5920; Lyapunova A.I. – Clinical Resident of the Department of Therapy with Courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0008-0110-5708; SPIN-code: 9077-3713; Suplotova L.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0001-9253-8075, SPIN-code: 1212-5397; Alieva O.O. – Postgraduate Student of the Department of Therapy with Courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0002-1232-3806; SPIN-code: 9487-3834].

В настоящее время диагностика основана на клиническом алгоритме, предложенном в консенсусе Европейской рабочей группы по саркопении пожилых людей 2019 г. (EWGSOP2). Несмотря на многочисленные исследования, посвященные саркопении, открытым остается вопрос валидированных биомаркеров, используемых для ранней диагностики и мониторинга саркопении.

Ключевые слова. Саркопения, сахарный диабет 1-го типа, осложнения диабета.

The objective of this review is to systematize and summarize the available literature data on the problem of sarcopenia in patients with type 1 diabetes mellitus (DM 1). Sarcopenia is a progressive and generalized disease characterized by loss of muscle mass, strength, and decreased skeletal muscle function. More and more data reflecting the deterioration of a muscle mass condition and decreased muscle function and strength in patients with DM 1 have accumulated over the past few years. A hypothesis concerning impaired muscle condition and function in young patients with DM is put forward, thus, diabetic sarcopenia can be considered as a direct complication of DM 1.

Currently, diagnostics is based on the clinical algorithm proposed in the consensus of the European Working Group on Sarcopenia in Older People in 2019 (EWGSOP2). Despite numerous studies on sarcopenia, the issue of validated biomarkers used for early diagnosis and monitoring of sarcopenia remains unresolved.

Keywords. Sarcopenia, type 1 diabetes mellitus; complications of diabetes.

ВВЕДЕНИЕ

Саркопения – это генерализованное прогрессирующее заболевание, характеризующееся потерей мышечной массы, силы и снижением функции скелетных мышц. Саркопения часто усугубляет течение хронических сопутствующих заболеваний и обуславливает повышенный риск развития неблагоприятных исходов, таких как падения и переломы, ухудшение способности выполнять повседневную деятельность [1; 2]. Саркопения ассоциируется с сердечно-сосудистыми, респираторными заболеваниями, когнитивными нарушениями [2]. Наличие у пациента саркопении и динапении (снижения мышечной силы) увеличивают расходы на госпитализацию пожилых пациентов в 5 раз [3; 4]. По данным метаанализа, включающего 151 исследование, саркопения развивается у 10–27 % людей старше 60 лет, распространенность тяжелой саркопении варьируется от 2 до 9 % в зависимости от критериев диагностики и исследуемой популяции [4]. Несмотря на высокую частоту встречаемости этого заболевания, единого алгоритма диагностики нет, однозначной интерпретации тестов не установлено.

Первичная саркопения, связанная со старением, возникает в пожилом и старческом возрасте. Однако при наличии хронических заболеваний потеря мышечной массы, силы и снижение функции мышц начинается уже в молодом и зрелом возрасте [5]. За последние несколько лет все больше накапливается данных, отражающих ухудшение состояния мышечной массы и снижение функции и силы мышц у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1). Выявление факторов, влияющих на развитие саркопении, обеспечит разработку будущих стратегий раннего выявления лиц с высоким риском развития саркопении и, следовательно, реализации профилактических мероприятий.

САРКОПЕНИЯ КАК ХРОНИЧЕСКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Понимание причин и патогенетических механизмов развития саркопении крайне необходимо для разработки стратегий профилактики потери мышечной массы.

Скелетные мышцы состоят из миофибрилл, образованных путем слияния сателлитных клеток. Возрастное снижение мышечной массы вызвано уменьшением коли-

чества миофибрилл; более 80 % мышц состоит из белкового компонента, в этой связи их атрофия или гипертрофия зависит от содержания в них белка [7].

Известно, что анаболизм мышечного белка опосредуется аминокислотами, физическими упражнениями, инсулином, инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1), тестостероном и эстрогенами [8]. У пожилых людей синтез белка в мышцах снижается, даже когда в крови присутствует необходимое количество аминокислот, иными словами, развивается анаболическая резистентность [9]. Отмечается, что при старении развивается хроническое воспаление из-за снижения иммунной функции. Для него характерно умеренно повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин (IL) -1 β , IL-6 и IL-18, С-реактивный белок (СРБ). Имеются данные о повышении уровня ФНО- α , IL-1 β и IL-6 в крови в 2–4 раза у пожилых людей по сравнению со здоровыми молодыми людьми [10]. Воспалительные цитокины вызывают развитие дисфункции митохондрий и приводят к избыточной выработке активных форм кислорода [11]. Считается, что хроническое воспаление снижает мышечную силу и функцию за счет усиления инфильтрации скелетных мышц макрофагами, уменьшения мышечной массы и увеличения накопления эктопического жира [12]. При наличии хронических заболеваний, в частности СД 1, отмечается влияние дополнительных факторов на патогенетические механизмы развития саркопении. У здоровых людей на фоне гиперинсулинемии основная часть глюкозы поглощается скелетными мышцами. Таким образом, изменения в мышечной структуре у пациентов с СД 1 могут оказать значительное влияние на гликемический контроль.

На сегодняшний день сведения о трансформации мышечной системы у пациентов

с СД 1 ограничены. Некоторые данные свидетельствуют об изменении скелетных мышц у подростков и молодых людей с СД 1. С. Мопасо et al. выдвинули гипотезу, что СД 1 можно считать состоянием ускоренного старения мышц; изменения в мышечной системе аналогичны таковым, которые наблюдаются в мышцах пожилых людей, но при наличии СД 1 возникают в более молодом возрасте. Авторы обращают внимание на наличие дисфункциональных митохондрий скелетных мышц, несмотря на адекватную физическую активность и умеренно контролируемую гликемию [13].

Митохондриальная дисфункция вовлечена в патофизиологические механизмы старения и демонстрирует снижение функционирования дыхательной цепи, являющейся основным источником активных форм кислорода. Изменения окислительно-восстановительных реакций митохондрий у пациентов с СД 1 доказаны в исследовании с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмпса. В ходе выполнения работы не было выявлено различий в отношении средней концентрации глюкозы крови и уровня инсулина у пациентов с СД 1 и контрольной группы здоровых людей, при этом утилизация глюкозы была на 50 % ниже у пациентов с СД 1, чувствительность к инсулину ниже на 53 % по сравнению с контрольной группой, протонный поток через митохондриальную АТФ-синтазу не повышался у пациентов с СД 1, но увеличивался на 28 % у пациентов без диабета [14]. Другая группа исследователей при оценке свойств мышц у мужчин с СД 1 и хорошим гликемическим контролем и контрольной группы здоровых лиц доказала более низкую окислительную способность в скелетных мышцах у пациентов с СД 1 [15].

Одним из отрицательных последствий гипергликемии является гликирование белков, что приводит к их химической модифи-

кации и образованию конечных продуктов гликирования (КПГ), которые вовлекаются в патофизиологию процесса старения мышечной системы и способствуют развитию поздних осложнений, связанных с СД 1 [16]. В исследовании Н. Mori представлен анализ взаимосвязи между накоплением КПГ и снижением мышечной функции. Авторы отмечают, что накопление КПГ может быть одной из причин нарушения мышечной функции у пациентов с СД 1 [17].

Вероятно, снижение мышечной функции начинается в раннем возрасте, исследования, проведенные у детей с СД 1, показывают значительное снижение мышечной силы и повышенную утомляемость по сравнению с таковыми у их здоровых сверстников [18]. Нарушения мышечной функции с подросткового периода указывают на то, что саркопения является непосредственным осложнением СД 1, вне зависимости от наличия других хронических осложнений.

Некомпенсированный уровень гликемии вследствие дефицита инсулина способствует катаболизму белков организма, преимущественно в скелетных мышцах, что было показано в исследовании, основанном на масс-спектрометрии отдельных белков, подвергающихся деградации *in vivo* в отсутствии инсулина [19].

В перекрестном исследовании с привлечением 62 пациентов со средним возрастом 38 ± 14 лет и наличием СД1 распространенность динапении составила 23 %, саркопении – 8 % [20]. При увеличении среднего возраста испытуемых повышается частота встречаемости саркопении. В исследовании с участием 812 пациентов с сахарным диабетом среди участников в возрасте старше 65 лет распространенность саркопении у пациентов с СД 1 составила 20 %, что значительно превышает показатели у представителей с наличием сахарного диабета 2-го типа – 8 % [21]. Использование инсули-

новой помпы замедляет развитие мышечной миопатии у пациентов с СД 1, эти сведения были получены в ходе исследования с участием 32 человек с СД 1. Толщина мышц в группе пациентов на помповой инсулинотерапии была достоверно выше, чем у пациентов на множественных инъекциях инсулина [22]. Основные факторы, приводящие к развитию саркопении отражены на рис. 1.

Исследования, отражающие ускоренное старение мышц, снижение мышечной силы, массы и функции у пациентов с СД 1, представлены в табл. 1 [13–22].

СКРИНИНГ И ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ САРКОПЕНИИ

Европейская рабочая группа по саркопении пожилых людей (EWGSOP2) в 2019 г. обновила консенсус по диагностике саркопении, предложив клинический алгоритм, который лег в основу скрининга саркопении при сахарном диабете (рис. 2) [2; 24].

На первом этапе предположения саркопении в качестве скрининга рекомендуется использовать опросник SARC-F, который при оценке более трех баллов позволяет обнаружить очевидные признаки саркопении [2; 4; 24; 25]. Помимо опросника, предположить наличие саркопении можно у пациентов с факторами риска, к которым относятся наличие нескольких хронических заболеваний, полипрагмазия (прием более пяти лекарственных препаратов), недоедание, нахождение в доме престарелых [24].

Кроме этого, специфическими факторами риска для пациентов с СД является уровень HbA1c выше 8 %, время с момента постановки диагноза диабета более пяти лет, наличие осложнений диабета [24].

При положительных тестах скрининга вторым шагом является оценка мышечной силы. С этой целью используется динамометрия и тест подъема со стула [24; 25].



Рис. 1. Факторы, участвующие в процессе возникновения и прогрессирования саркопении, и последствия саркопении (адаптировано из [23])

Таблица 1

Исследования, демонстрирующие изменения в скелетной мускулатуре у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Автор	Год	Основные положения
Monaco C.M.F. et al.	2019	СД 1 способствует ускоренному старению скелетных мышц, несмотря на адекватную физическую активность и умеренно контролируруемую гликемию
Kacarovsky M. et al.	2011	В исследовании с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмпта доказаны изменения окислительно-восстановительных реакций митохондрий у пациентов с СД 1
Crowther G.J. et al.	2003	Доказана более низкая окислительная способность в скелетных мышцах у пациентов с СД 1
Krause M.P. et al.	2011	Гипергликемия способствует гликированию белков, что приводит к их химической модификации и образованию КПП, которые вовлекаются в процессы старения мышечной системы
Mori H. et al.	2017	Проведение анализа взаимосвязи между накоплением КПП и снижением мышечной функции у пациентов с СД 1 показало распространенность саркопении 16,6 %
Lukács A. et al.	2012	Исследования, проведенные у детей с СД 1, отражают значительное снижение мышечной силы и повышенную утомляемость по сравнению с их здоровыми сверстниками
Robinson M.M. et al.	2016	Некомпенсированный уровень гликемии вследствие дефицита инсулина способствует катаболизму белков в скелетных мышцах
Andreo-Lopez M.C. et al.	2023	В исследовании с привлечением 62 пациентов со средним возрастом 38 ± 14 лет и наличием СД 1 распространенность динатения составляет 23 %, саркопении – 8 %
Hiromine Y. et al.	2022	В исследовании с участием 812 пациентов с сахарным диабетом среди участников в возрасте старше 65 лет распространенность саркопении у пациентов с СД 1 составила 20 %
Tan S. et al.	2022	В группе пациентов на помповой инсулинотерапии, измерения толщины мышц были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе, использовавшей шприц-ручки

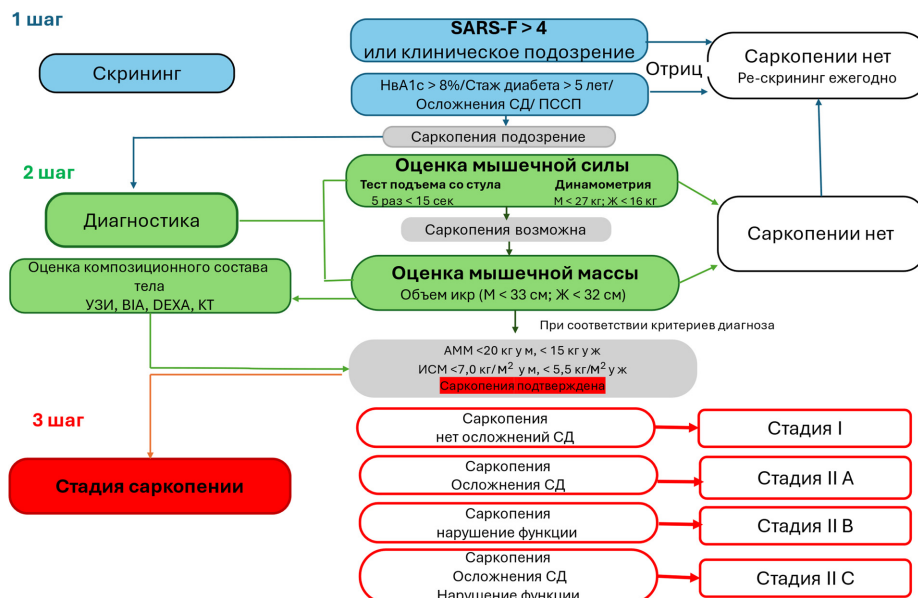


Рис. 2. Алгоритм скрининга и диагностики саркопении при сахарном диабете (адаптировано из [24])

Для диагностики возможной саркопении далее рекомендовано провести оценку мышечной массы. Наиболее простым методом является измерение окружности голени с поправкой на индекс массы тела (ИМТ), однако в настоящее время диагностическая ценность этого метода у пациентов с СД 1-го типа мало изучена. Снижение мышечной массы можно предположить при объеме икр менее 33 см у мужчин и менее 32 см у женщин с поправкой на ИМТ.

Далее проводится исследование композиционного состава тела с вычислением аппендикулярной мышечной массы, представляющей собой сумму мышечной массы конечностей в кг (АММ), и индекса скелетной мускулатуры – ИСМ, рассчитывающегося как отношение аппендикулярной мышечной массы к квадрату роста пациента ($\text{кг}/\text{м}^2$). Пороговыми значениями для подтверждения саркопении являются значения АММ менее 20 кг у мужчин и менее 16 кг у женщин, показатели ИСМ менее 7 $\text{кг}/\text{м}^2$ у мужчин и менее 5,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ у женщин [24].

Золотым стандартом неинвазивной оценки массы мышц является компьютерная томография (КТ), однако в рутинной практике не используется в связи с высокой лучевой нагрузкой и стоимостью исследования. Более доступными являются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и биоэлектрический импедансный анализ.

На третьем этапе после подтверждения саркопении является определение стадии (тяжести), зависящей от наличия осложнений диабета и функции мышц. Стадия I соответствует пациентам с саркопенией без осложнений диабета и без нарушения мышечной функции. Стадия II включает в себя три подуровня: А, В и С. Стадия II А характеризуется наличием диабетических осложнений, но без нарушения мышечной функции. Стадия II В определяется при наличии нарушения функционирования мышц, но без осложнений диабета. Стадия II С устанавливается при наличии нарушений мышечной функции в сочетании с наличием диабетических осложнений [24].

Диагностика снижения мышечной функции проводится с использованием разных тестов физического функционирования. Краткая батарея тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery – SPPB) включает три теста: оценка равновесия пациента, определение скорости ходьбы на 4 м, тест «Подъем со стула». Также используются тесты «Встань и иди» и скорость ходьбы на 400 м [24; 25]. Данный алгоритм позволяет использовать доступные скрининговые методы для выявления групп риска развития саркопении, способствует своевременной диагностике и ранней профилактике заболевания у пациентов с сахарным диабетом.

АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, УКАЗЫВАЮЩИХ НА НАЛИЧИЕ САРКОПЕНИИ

Биомаркеры, отражающие наличие или отсутствие саркопении, можно разделить на две группы. К первой группе относятся маркеры, оценивающие скелетно-мышечное состояние – это миокины, такие как миостатин, фоллистатин, иризин. Это специфические пептиды, продуцируемые мышечными волокнами, которые оказывают аутокринные, паракринные или эндокринные эффекты. Миокины осуществляют взаимосвязь между мышцами и другими органами, а также влияют на метаболизм липидов и глюкозы.

Ко второй группе принадлежат маркеры, предполагающие причинные факторы развития заболевания – это адипокины, гормоны, медиаторы воспаления и белки острой фазы [26]. Исследования показывают, что миостатин, также известный как фактор дифференцировки роста-8 (GDF-8), одновременно активирует деградацию белка и ингибирует синтез белка в скелетных мышцах [27]. По данным H.R. Bergen et al. более высокие концентрации миостатина обнаруживаются у пожилых женщин по сравнению с молодыми, а более низкие – у пожилых мужчин по срав-

нению с молодыми мужчинами. Кроме этого, исследователи выявили более высокие концентрации миостатина у пожилых женщин, страдающих саркопенией, чем в соответствующих группах мужчин [28]. При снижении мышечной массы до уровня саркопении регистрируются более высокие показатели GDF-8, такие данные были представлены в проспективном когортном исследовании с участием 878 добровольцев [29]. Также известно, что миостатин оказывает влияние на липидный обмен и способствует внутриклеточному накоплению липидов в мышцах за счет повышения экспрессии некоторых генов [30]. Кроме этого, A.G. Dial et al. в своем исследовании выполнили определение уровня миостатина у пациентов с СД 1 и в контрольной группе здоровых людей: согласно полученным данным, миостатин в сыворотке крови значительно повышен у взрослых с СД 1 по сравнению с сопоставимыми лицами без диабета [31]. Также авторы отмечают, что гликемический контроль, определяемый с помощью гликированного гемоглобина (HbA1c), не оказывал влияния на экспрессию миостатина в сыворотке крови или скелетных мышцах. Аналогичные данные были получены при исследовании миокина у подростков с СД 1. Уровень миостатина был достоверно повышен при наличии СД 1 по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы [32].

С миостатином следует вместе рассматривать фоллистатин. Концентрации фоллистатина повышаются у пациенток с саркопенией, как было указано в большом исследовании среди женщин в постменопаузальном периоде [33].

Миокином, вызывающим гипертрофию мышц, является иризин. В многочисленных научных трудах было показано, что его уровень значительно снижается у пациентов с саркопенией [34; 35].

Фактором развития саркопении могут являться адипокины – это биологически ак-

тивные вещества, специфичные для жировой ткани, основными представителями являются адипонектин и лептин. В недавнем метаанализе с участием 1389 человек, из которых 557 – лица с саркопенией и 832 – из контрольной группы, выяснилось, что для пациентов с саркопенией характерен значительно более высокий уровень адипонектина [36]. Следовательно, постоянное присутствие адипонектина в сыворотке крови будет способствовать снижению мышечной массы и развитию саркопении.

Лептин является адипокином, который улучшает иммунный ответ и индуцирует катаболизм липидов. Низкий уровень лептина крови коррелирует с уменьшением площади мышечной массы у пожилых людей [37]. В мышечных анаболических и катаболических процессах важную роль играют гормоны.

Снижение уровня инсулиноподобного фактора-1 (ИФР-1) считается возможным фактором, способствующим развитию саркопении [38]. ИФР-1 частично синтезируется в скелетных мышцах и регулирует рост мышц аутокринным и паракринным образом. Исследования свидетельствуют, что снижение уровня ИФР-1 связано со снижением скелетной мышечной массы и развитием саркопении у пожилых пациентов [39]. В научном труде, целью которого являлось определение частоты развития саркопении у пациентов с СД 1, показано, что уровень ИФР-1 был достоверно ниже у пациентов с саркопенией [40].

Не менее важная роль в диагностике саркопении отводится определению уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Концентрация ДГЭА-С в сыворотке крови достигает пика в молодом возрасте, а затем постепенно снижается с течением времени. В исследовании, ретроспективно оценивающим данные 108 пожилых пациентов, достоверно более низкую концентрацию ДГЭА-С имели пациенты с саркопенией [41]. Хроническое воспаление является одним из важ-

нейших механизмов, которые следует учитывать в патогенезе саркопении. Воспалительные цитокины способствуют атрофии мышц, вызывая катаболизм белка и подавляя синтез мышечной ткани. Метаанализ с общим числом участников 11 249 свидетельствует о достоверно более высоком уровне СРБ у пациентов с саркопенией [42]. Несколько позднее были опубликованы новые данные, подтверждающие, что более высокие уровни СРБ, IL-6, ФНО- α были в значительной степени связаны с низкой силой скелетных мышц и мышечной массой [43]. Исходя из этого, повышение уровня воспалительных цитокинов связано с более высоким риском развития саркопении.

Для улучшения качества жизни пациентов и своевременной диагностики заболевания необходимо проводить дальнейшие исследования по разработке панели валидированных биомаркеров.

Выводы

Саркопения является хроническим прогрессирующим заболеванием с высокой распространенностью. В особую группу риска развития саркопении входят пациенты с СД 1. В последние годы все больше данных появляется о патогенетических механизмах ускоренного старения мышц у пациентов с абсолютной инсулиновой недостаточностью, и поднимаются вопросы рассмотрения саркопении как позднего осложнения СД 1. В связи с низкой рутинной диагностикой снижения мышечной массы, силы и функции пациенты имеют более высокие риски падений и переломов, ухудшение течения хронических заболеваний и увеличение длительности госпитализации.

Таким образом, внедрение простого алгоритма диагностики саркопении позволит реализовать стратегию профилактики этого состояния у пациентов с СД 1.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Gandham A., Gregori G., Jobansson L., Larsson B.A.M., Jobansson H., Harvey N.C., Vandepu L., McCloskey E., Kanis J.A., Litsne H., Axelsson K., Lorentzon M. Sarcopenia definitions and their association with injurious falls in older Swedish women from the Sahlgrenska University Hospital Prospective Evaluation of Risk of Bone fractures (SUPERB) study. *Osteoporos Int.* 2024; 35 (11): 1963–1972. DOI: 10.1007/s00198-024-07196-0
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M. Writing group for the European working group on sarcopenia in older people 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (4): 601. DOI: 10.1093/ageing/afz046
3. Antunes A.C., Araújo D.A., Veríssimo M.T., Amaral T.F. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet.* 2017; 74 (1): 46–50. DOI: 10.1111/1747-0080.12287
4. Guo J.Y., Yu K., Li C.W., Bao Y.Y., Zhang Y., Wang F., Li R.R., Xie H.Y. The application of Chinese version of SARC-F and SARC-CalF in sarcopenia screening against five definitions: a diagnostic test accuracy study. *BMC Geriatr.* 2024 Oct 26; 24 (1): 883. DOI: 10.1186/s12877-024-05460-w
5. Petermann-Rocha F., Balntzi V., Gray S.R., Lara J., Ho F.K., Pell J.P., Celis-Morales C. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13 (1): 86–99. DOI: 10.1002/jcsm.12783
6. Petermann-Rocha F., Chen M., Gray S.R., Ho F.K., Pell J.P., Celis-Morales C. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas.* 2020; 133: 60–67. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.004
7. Wilkinson D.J., Piasecki M., Atherton P.J. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev.* 2018; 47: 123–132. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.005
8. Sartori R., Romanello V., Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 330. DOI: 10.1038/s41467-020-20123-1
9. Nishikawa H., Fukunishi S., Asai A., Yokobama K., Nishiguchi S., Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *International Journal of Molecular Medicine.* 2021; 48(2): 156. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4989
10. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan.* 2013; 2(8). DOI: 10.1186/2046-2395-2-8
11. Correia-Melo C., Marques F.D., Anderson R., Hewitt G., Hewitt R., Cole J., Carroll B.M., Miwa S., Birch J., Merz A., Rushton M.D., Charles M., Jurk D., Tait S.W., Czapiewski R., Greaves L., Nelson G., Boblooly-Y M., Rodriguez-Cuenca S., Vidal-Puig A., Mann D., Saretzki G., Quarato G., Green D.R., Adams P.D., von Zglinicki T., Korolchuk V.I., Passos J.F. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J.* 2016; 35 (7): 724–42. DOI: 10.15252/emboj.201592862
12. Merritt E.K., Stec M.J., Thalacker-Mercer A., Windham S.T., Cross J.M., Shelley D.P., Craig Tuggle S., Kosek D.J., Kim J.S., Bamman M.M. Heightened muscle inflammation susceptibility may impair regenerative capacity in aging humans. *J Appl Physiol.* 1985. 2013; 115 (6): 937–48. DOI: 10.1152/jappphysiol.00019.2013

13. Monaco C.M.F, Gingrich M.A., Hawke T.J. Considering type 1 diabetes as a form of accelerated muscle aging. *Exerc Sport Sci Rev.* 2019; 47 (2): 98–107. DOI: 10.1249/JES.0000000000000184
14. Kacerovsky M., Brehm A., Chmelik M., Schmid A.I., Szendroedi J., Kacerovsky-Bielez G., Nowotny P., Lettner A., Wolzt M., Jones J.G., Roden M. Impaired insulin stimulation of muscular ATP production in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2011; 269 (2): 189–99. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02298.x
15. Crowther G.J., Milstein J.M., Jubrias S.A., Kushmerick M.J., Gronka R.K., Conley K.E. Altered energetic properties in skeletal muscle of men with well-controlled insulin-dependent (type 1) diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284 (4): E655–62. DOI: 10.1152/ajpendo.00343.2002
16. Krause M.P., Riddell M.C., Hawke T.J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12 (4 Pt 1): 345–64. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x
17. Mori H., Kuroda A., Araki M., Suzuki R., Taniguchi S., Tamaki M., Akebi Y., Matsubisa M. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2017; 8 (3): 377–382. DOI: 10.1111/jdi.12582
18. Lukács A., Mayer K., Jubász E., Varga B., Fodor B., Barkai L. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. 2012; 13 (5): 432–7. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00848.x
19. Robinson M.M., Dasari S., Karakelides H., Bergen H.R. 3rd, Nair K.S. Release of skeletal muscle peptide fragments identifies individual proteins degraded during insulin deprivation in type 1 diabetic humans and mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 311 (3): E628–37. DOI: 10.1152/ajpendo.00175.2016
20. Andreo-López M.C., Zarco-Martín M.T., Contreras-Bolívar V., Fernández-Soto M.L. Prevalence of sarcopenia and dynapenia and related clinical outcomes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutrients.* 2023; 15 (23): 4914. DOI: 10.3390/nu15234914
21. Hiromine Y., Noso S., Rakugi H., Sugimoto K., Takata Y., Katsuya T., Fukuda M., Akasaka H., Osawa H., Tabara Y., Ikegami H. Poor glycemic control rather than types of diabetes is a risk factor for sarcopenia in diabetes mellitus: The MUSCLES-DM study. *J Diabetes Investig.* 2022; 13 (11): 1881–1888. DOI: 10.1111/jdi.13882
22. Tan S., Gunendi Z., Meray J., Yetkin İ. The evaluation of muscle strength and architecture in type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22 (1): 153. DOI: 10.1186/s12902-022-01062-y
23. Ziaaldini M.M., Marzetti E., Picca A., Murlasits Z. Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: A Narrative Review. *Front. Med.* 2017; 4: 167. DOI: 10.3389/fmed.2017.00167
24. de Luis Román D., Gómez J.C., García-Almeida J.M., Vallo F.G., Rolo G.G., Gómez J.J.L., Tarazona-Santabalbina F.J., Sanz-Paris A. A proposed muscle screening protocol in people with diabetes: Expert document. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024; 25 (4): 651–661. DOI: 10.1007/s11154-023-09871-9
25. Наумов А.В., Деменок Д.В., Онучина Ю.С., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Балаева М.Б. Инструментальная диагностика остеосаркопении в схемах и таблицах. Российский журнал гериатрической медицины 2021; 3: 358–364. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-350-356 / Naumov A.V., Demenok D.V., Onuchina Yu.S., Khovasova N.O., Moroz V.I., Balaeva M.M. Instru-

mental diagnosis of osteosarcopenia in diagrams and tables. *Russian Journal of Geriatric Medicine* 2021; 3: 358–364. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-350-356 (in Russian).

26. Rentflesz J., Wojszel Z.B. Diabetes mellitus should be considered while analysing sarcopenia-related biomarkers. *J Clin Med*. 2024; 13 (4): 1107. DOI: 10.3390/jcm13041107

27. Trendelenburg A.U., Meyer A., Rohner D., Boyle J., Hatakeyama S., Glass D.J. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296 (6): C1258-70. DOI: 10.1152/ajpcell.00105.2009

28. Bergen H.R. 3rd, Farr J.N., Vanderboom P.M., Atkinson E.J., White T.A., Singh R.J., Khosla S., LeBrasseur N.K. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015; 5: 21. DOI: 10.1186/s13395-015-0047-5

29. Han D.S., Chang K.V., Li C.M., Lin Y.H., Kao T.W., Tsai K.S., Wang T.G., Yang W.S. Skeletal muscle mass adjusted by height correlated better with muscular functions than that adjusted by body weight in defining sarcopenia. *Sci Rep*. 2016; 6: 19457. DOI: 10.1038/srep19457

30. Lee E.J., Ahmad S.S., Lim J.H., Ahmad K., Shaikh S., Lee Y.S., Park S.J., Jin J.O., Lee Y.H., Choi I. Interaction of fibromodulin and myostatin to regulate skeletal muscle aging: An opposite regulation in muscle aging, diabetes, and intracellular lipid accumulation. *Cells*. 2021; 10 (8): 2083. DOI: 10.3390/cells10082083

31. Dial A.G., Monaco C.M.F., Grafham G.K., Romanova N., Simpson J.A., Tarnopolsky M.A., Perry C.G.R., Kalaitzoglou E., Hawke T.J. Muscle and serum myostatin expression in type 1 diabetes. *Physiol Rep*. 2020; 8 (13): e14500. DOI: 10.14814/phy2.14500

32. Eftymiadou A., Vasilakis I.A., Giannakopoulos A., Chrysis D. Myostatin serum levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*. 2021; 20 (4): 777–782. DOI: 10.1007/s42000-021-00317-y

33. Du Y., Xu C., Shi H., Jiang X., Tang W., Wu X., Chen M., Li H., Zhang X., Cheng Q. Serum concentrations of oxytocin, DHEA and follistatin are associated with osteoporosis or sarcopenia in community-dwelling postmenopausal women. *BMC Geriatr*. 2021; 21 (1): 542. DOI: 10.1186/s12877-021-02481-7

34. Park H.S., Kim H.C., Zhang D., Yeom H., Lim S.K. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*. 2019; 64 (2): 341–348. DOI: 10.1007/s12020-018-1814-y

35. Chang J.S., Kim T.H., Nguyen T.T., Park K.S., Kim N., Kong I.D. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17 (11): 2266–2273. DOI: 10.1111/ggi.13030

36. Komici K., Dello Iacono A., De Luca A., Perrotta F., Bencivenga L., Rengo G., Rocca A., Guerra G. Adiponectin and sarcopenia: A systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 576619. DOI: 10.3389/fendo.2021.576619

37. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Calver B.L., Woodhouse K.W. Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (2): 279–84. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01548.x

38. Giovannini S., Marzetti E., Borst S.E., Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev*. 2008; 129 (10): 593–601. DOI: 10.1016/j.mad.2008.08.001

39. Bian A., Ma Y., Zhou X., Guo Y., Wang W., Zhang Y., Wang X. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21 (1): 214. DOI: 10.1186/s12891-020-03236-y

40. Hata S., Mori H., Yasuda T., Irie Y., Yamamoto T., Umayabara Y., Ryomoto K., Yoshiuchi K., Yoshida S., Shimomura I., Kuroda A., Matsubisa M. A low serum IGF-1 is correlated with sarcopenia in subjects with type 1 diabetes mellitus: Findings from a post-hoc analysis of the iDIAMOND study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 179: 108998. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108998

41. Yanagita I., Fujihara Y., Kitajima Y., Tajima M., Honda M., Kawajiri T., Eda T., Yonemura K., Yamaguchi N., Asakawa H., Nei Y., Kayashima Y., Yoshimoto M., Harada M., Araki Y., Yoshimoto S., Aida E., Yanase T., Nawata H., Muta K. A High Serum Cortisol/DHEA-S Ratio Is a Risk Factor for Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients. *J Endocr Soc.* 2019; 3 (4): 801–813. DOI: 10.1210/js.2018-00271

42. Bano G., Trevisan C., Carraro S., Solmi M., Luchini C., Stubbs B., Manzato E., Sergi G., Veronese N. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017; 96: 10–15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006

43. Tuttle C.S.L., Thang L.A.N., Maier A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020; 64: 101185. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101185

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Суплотова Л.А. – концепция, анализ материала, редактирование рукописи.

Макарова О.Б. – концепция, поиск литературы, анализ материала, редактирование рукописи.

Ляпунова А.И. – поиск литературы, сбор и обработка информации, написание рукописи.

Алиева О.О. – поиск литературы, написание рукописи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, а также одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Поступила: 30.01.2025

Одобрена: 14.04.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Саркопения как осложнение сахарного диабета 1-го типа / О.Б. Макарова, А.И. Ляпунова, Л.А. Суплотова, О.О. Алиева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 5–16. DOI: 10.17816/pmj4235-16

Please cite this article in English as: Makarova O.B., Lyapunova A.I., Suplotova L.A., Alieva O.O. Sarcopenia as a complication of type 1 diabetes mellitus. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 5-16. DOI: 10.17816/pmj4235-16

Научный обзор

УДК 616.127-005.8-06: 616.12-008.318

DOI: 10.17816/pmj42317-28

ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Е.Н. Орехова, Р.А. Родионов*, О.В. Хлынова, Н.С. Карпунина

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

TYPES OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Ye.N. Orekhova, R.A. Rodionov*, O.V. Khllynova, N.S. Karpunina

Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Нарушения ритма сердца осложняют течение инфаркта миокарда больше чем в половине случаев. Благодаря доступности современных методов реперфузии и своевременности их выполнения удалось улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда. Однако некоторые варианты аритмий, как наджелудочковые, так и желудочковые, развивающиеся во время инфаркта миокарда, по-прежнему ассоциированы с неблагоприятными исходами, включая повышенную смертность. Представлена систематизация современных данных о вариантах нарушения ритма сердца, развивающихся у больных с инфарктом миокарда, влияющих на прогноз. Для подготовки работы были использованы доступные публикации из баз данных eLibrary.ru, PubMed, российских и зарубежных авторов.

Ключевые слова. Острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, прогноз.

Cardiac arrhythmias complicate the course of myocardial infarction (MI) in more than half of cases. Due to the availability of modern reperfusion methods and their timely implementation, it was possible to improve both immediate and long-term results of treatment in patients with MI. However, some types of arrhythmias,

© Орехова Е.Н., Родионов Р.А., Хлынова О.В., Карпунина Н.С., 2025

e-mail: roman_rod2@mail.ru

[Орехова Е.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-7097-8771; Родионов Р.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0009-0009-3224-4628, SPIN-код: 8815-3190; Хлынова О.В. – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, SPIN-код: 2713-9138; Карпунина Н.С. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3127-1797, SPIN-код: 6562-9930].

© Orekhova Ye.N., Rodionov R.A., Khllynova O.V., Karpunina N.S., 2025

e-mail: roman_rod2@mail.ru

[Orekhova Ye.N. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0000-0002-7097-8771; Rodionov R.A. (*contact person) – Assistant of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0009-0009-3224-4628; SPIN-code: 8815-3190; Khllynova O.V. – DSc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0000-0003-4860-0112 SPIN-code: 2713-9138; Karpunina N.S. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0000-0003-3127-1797 SPIN-code: 6562-9930].

both supraventricular and ventricular, complicating MI, are still associated with unfavorable outcomes, including increased mortality. A systematization of modern data on the types of cardiac arrhythmias developing in patients with MI and affecting the prognosis is presented in the article. Available publications by Russian and foreign authors from such databases as the eLibrary.ru, PubMed, were used to prepare the work.

Keywords. Acute myocardial infarction, cardiac arrhythmia, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения ритма сердца (НРС) среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) регистрируются более чем в половине случаев, причем у 25 % аритмии появляются в первые 24–48 ч от развития симптомов ишемии [1]. Многочисленные исследования установили связь между появлением НРС и более высокой смертностью у пациентов с ИМ [2; 3]. Современные достижения в диагностике и лечении пациентов с ИМ привели к значительному снижению госпитальной летальности улучшили отдаленную выживаемость [4]. Ожидалось, что с широким распространением реперфузионных стратегий и своевременностью выполнения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ИМ удастся снизить электрофизиологическую гетерогенность миокарда, значительно определяющую появление аритмий, и НРС не будут осложнять течение периинфарктного периода. Однако исследования CARISMA и SMART-MI показали, что у больных после чрескожной коронарной реваскуляризации все еще часто регистрируются аритмии, что было зафиксировано с помощью имплантируемых кардиомониторов, а ряд выявляемых НРС продемонстрировали связь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [5; 6].

ИМ может сопровождаться всеми известными вариантами аритмий [5; 6]. Образование участков острой ишемии и некроза миокарда, многообразные нейрогуморальные влияния на миокард в ответ на острую коронарную гипоперфузию способствуют прогрессированию электрофизиологической негетерогенности миокарда, дисперсии реф-

рактерности и создают благоприятные условия для проявления электрической нестабильности и развития различных вариантов НРС [7–9]. У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в индукции и поддержании аритмий непосредственно участвуют три основных механизма: re-entry, аномальный автоматизм и триггерная активность [9; 10].

Как и в общей популяции, все варианты аритмий у пациентов с ИМ можно разделить на наджелудочковые, желудочковые аритмии и брадиаритмии [7; 9; 11].

НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

Наджелудочковые НРС осложняют ИМ в 2,44 % случаев, а их клиническое значение остается спорным [12; 13]. Ранние исследования, предполагающие, что любая наджелудочковая аритмия (синусовая, предсердная, атриовентрикулярная узловая, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия) может быть ассоциирована с неблагоприятными исходами, проводились в «дореперфузионный» период [14; 15]. Более поздние анализы данных не подтвердили прогностической роли наджелудочковых аритмий для сердечно-сосудистой смертности [16; 17].

Из наджелудочковых клинически значимых аритмий, осложняющих течение ИМ, чаще всего регистрируется фибрилляция предсердий (ФП) [13; 18]. Со времен публикации данных Фрамингемского исследования известно, что ИМ является фактором риска впервые возникшей ФП, а дальнейшие исследования убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое влияние впервые зарегистрированной ФП у пациен-

тов, перенесших острые коронарные события [13]. Частота возникновения ФП, осложняющей ИМ, составляет от 4 до 28 % случаев [18]. Впервые возникшая во время острого ИМ (ОИМ) ФП может привести к острым негативным гемодинамическим нарушениям, вплоть до развития шока, вследствие тахисистолии, потери насосного предсердного вклада и атриовентрикулярной синхронности, и, как следствие, снижения ударного объема левого желудочка (ЛЖ), что на фоне угнетения сегментарной контрактильности из-за нарушения коронарного кровотока способствует существенной редукции сердечного выброса, еще большему усугублению коронарной гипоперфузии [13]. Поэтому результаты проведенных метаанализов соответствовали ожиданиям: у пациентов с ФП определяется значительно более высокий риск сердечно-сосудистых неблагоприятных событий по сравнению с пациентами без ФП [13; 18; 19]. Даже в отсутствии предшествовавшего острому коронарному событию структурного ремоделирования предсердий, что является бесспорным субстратом и триггером для изменения электрофизиологических свойств миокарда предсердий и появления в нем очагов re-entry, механизмами, ответственным за развитие ФП, сопровождающей ОИМ, становятся увеличение давления в левом предсердии из-за повышенного давления наполнения ЛЖ вследствие его дисфункции (не только систолической, но и диастолической) [20]. Возрастание давления в левом предсердии увеличивает спонтанную эктопическую активность в устьях легочных вен, повышая готовность генерировать спонтанную активность [21]. Данная остро развившаяся ситуация в первые 24–48 ч ОИМ, изменения внутрисердечной гемодинамики влияют на возбудимость и рефрактерность кардиомиоцитов предсердий и могут стать триггером ФП [22]. Имеются экспериментальные подтверждения связи редукции кровотока в бас-

сейне правой и огибающей коронарной артерии, ответственных за перфузию предсердий и активацию re-entry и ФП [23]. В более поздние сроки от момента развития ИМ (48–72 ч) к перечисленным механизмам присоединяется воспаление (ведущая роль принадлежит цитокинам, продуцируемым иммунными, сосудистыми и интерстициальными тканями), усиливаются симпатические и парасимпатические влияния [22].

Данные, представленные J. Schmitt et. al., показали, что появление ФП впервые после ОИМ было независимым предиктором как госпитальной, так и долгосрочной смертности [24]. Впервые возникшая ФП после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST была мощным независимым предиктором большого кровотечения (ОР 1,74; 95 % ДИ 1,30–2,34; $p = 0,0002$) и других серьезных осложнений таких как, смертность (11,9 против 6,3 %; $p = 0,01$), повторный ИМ (16,4 против 7,0 %; $p < 0,0001$), инсульт (5,8 против 1,5 %; $p < 0,0001$) [25]. Пациенты с ОИМ и ФП, даже в случаях успешного восстановления синусового ритма на госпитальном этапе, подвержены более высокому риску инсульта как в стационаре, так и при последующем наблюдении [24; 25].

В противоположность данным о довольно часто встречающейся впервые возникшей ФП как осложнения ОИМ, изолированное типичное трепетание предсердий регистрируется редко (0,4 % случаев), чаще ассоциировалось с ИМ с вовлечением правого желудочка [26]. Но по влиянию на исходы, по-видимому, типичное трепетание предсердий близко к таковым при ФП [16; 18].

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

Внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие возникновения желудочковых

тахикардитий остается значимой причиной смерти у пациентов с ОИМ с самыми высокими показателями в первые 30 дней от развития индексного события (1,4 %) [27]. Желудочковые тахикардии (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) чаще всего возникают на ранних стадиях ишемии. Примерно у половины умерших до госпитализации в стационар пациентов с ОИМ смерть наступает именно по причине возникновения желудочковых НРС [7]. В исследовании N. Karam et. al. было показано, что у одного из 20 пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией ST происходит ВСС на догоспитальном этапе, что ассоциировано с 10-ти кратным повышением летальности в течение последующего госпитального периода [28]. В первые 48 ч от развития ОИМ у 3,4–6 % больных развиваются желудочковые НРС [29]. Таким образом, пациенты с ОИМ, у которых регистрировались потенциально жизнеугрожающие варианты аритмий, представляют собой особую группу, имеющую значительно повышенный риск смертности в течение года наблюдения (от 7 до 20 %), причем ВСС вследствие ЖТ или ФЖ является причиной смерти у 25–50 % больных, перенесших ОИМ [30]. Однако субстрат для желудочкового аритмогенеза в период острых коронарных событий и после них имеет структурные различия [31].

Основные механизмы аритмогенеза, возникающие непосредственно после нарушения/прекращения (тромбоза) кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии, включают угнетение окислительного фосфорилирования в митохондриях, дефицит аденозинтрифосфата, повышение продукции активных форм кислорода, анаэробный гликолиз и ацидоз ишемизированного миокарда, повышение концентрации внеклеточного калия, внутриклеточного кальция и накопление лизофосфатидилхолина, что приводит к ионному дисбалансу, более короткой

продолжительности потенциала действия, сохранению остаточного мембранного потенциала, сниженной скорости проводимости из-за менее функциональных щелевых контактов [31; 32]. Дополнительным фактором, усугубляющим ионный дисбаланс кардиомиоцитов, является повышение симпатoadrenalового влияния на миокард из-за активации болевых рецепторов и повышенного локального высвобождения катехоламинов в зоне ишемии в результате деполяризации афферентных нервных окончаний, вызванных снижением доставки кислорода и накоплением ионов K^+ во внеклеточном пространстве, что снижает эффективное электромеханическое сопряжение кардиомиоцитов [33]. При реперфузионном повреждении возникает дополнительный окислительный стресс и перегрузка клеток миокарда кальцием [34]. Все эти механизмы повышают вероятность развития желудочковых аритмий. Подавляющее большинство (около 75 %) опасных для жизни аритмий (ЖТ и ФЖ) при острой ишемии возникают по механизму re-entry, а основным триггером аритмий с re-entry является желудочковые экстрасистолы, прежде всего ранние, типа «R на T» [31]. Кроме того, для индукции желудочковых аритмий у пациентов с ОИМ имеют значение частота сердечных сокращений, продолжительность интервала QT, трансмуральная дисперсия реполяризации [31; 34]. Электрофизиологические особенности ишемизированной ткани достаточно сложны, а путь для реализации механизма re-entry включают участки миокарда с нормальной перфузией, с частично деполяризованными кардиомиоцитами и с полностью невозбудимыми областями, которые приводят к блоку проведения [35]. Более детально механизмы развития желудочковых аритмий представлены в работах B. Gorenek, S.M. Sattler, M. Oknińska, В.Э. Олейникова и соавт. [31; 33–35].

Неустойчивая мономорфная ЖТ является наиболее распространенной формой догоспитальной желудочковой аритмии, встречается в 1–7 % случаев, тогда как устойчивая ЖТ не превышает 2–3 %, однако ее появление в большей степени ассоциировано с непосредственным и отдаленным результатом лечения больных ОИМ [4]. Распространенность догоспитальной полиморфной ЖТ точно не установлена, однако ее регистрация связана с более высокой госпитальной смертностью у пациентов с острым коронарным синдромом [4]. Гемодинамическая нестабильность, кардиогенный шок, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ниже 40 % и суммарное отклонение сегмента ST (в микровольтах во всех отведениях) являются независимыми предикторами развития ЖТ и ФЖ у пациентов ОИМ [4].

Безусловно, частота желудочковых аритмий, ассоциированных с ОИМ, на фоне проведения своевременной адекватной реперфузии в бассейне инфаркт-связанной артерии в последние годы существенно снизилась, однако до сих пор ЖТ и ФЖ связаны с повышенной смертностью как во время госпитализации с ОИМ, так и в постинфарктном периоде [30; 31]. По данным современных исследований, показатели летальности в долгосрочном периоде варьируются в зависимости от типа острого коронарного синдрома (с подъемом или без подъема ST), типа ЖТ, времени от возникновения болевого синдрома до госпитализации в стационар, своевременности реперфузионных мероприятий и адекватности медикаментозной терапии ОИМ [31]. Кроме того, площадь ишемического поражения миокарда, тяжесть проявлений острой сердечной недостаточности также влияют на частоту появления желудочковых аритмий и определяют их влияние на ближайший и долгосрочный прогноз [36; 37; 38].

Несмотря на приведенные выше данные о связи желудочковых аритмий со снижени-

ем непосредственной и отдаленной выживаемости, развивающиеся во время острого коронарного синдрома ЖТ и ФЖ, требующие интенсивной терапии и реанимационных мероприятий, не считаются связанными с увеличением долгосрочного риска ВСС, поскольку причина этих аритмий заключена в острой ишемии миокарда, что потенциально обратимо в эру доступности ранних реперфузионных стратегий [39]. Кроме того, среди пациентов, перенесших ОИМ со сниженной ФВ ЛЖ, имплантация кардиовертера-дефибриллятора как стратегия предотвращения ВСС не продемонстрировала пользы в снижении смертности в случаях имплантации в первые 40 дней после индексного события [40]. Однако современные данные показывают изменение вектора оценки прогностических позиций желудочковых аритмий, зарегистрированных во время ОИМ. В ретроспективном исследовании, включающем 8062 пациента без значительной сердечной недостаточности после перенесенных острых коронарных событий (включались больные с острым коронарным синдромом с ФВ ЛЖ выше 40 %, а частота выполнения чрескожной коронарной реваскуляризации в группе больных с жизнеугрожающими аритмиями составила 79,1 %, хирургической реваскуляризации – 10 %), показано, что у пациентов с потенциально фатальными желудочковыми аритмиями, зарегистрированными во время госпитализации по поводу ОИМ, риск ВСС в долгосрочной перспективе в три раза выше, по сравнению с таковым у пациентов без желудочковых НРС [41]. Безусловно, для пересмотра подходов к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов таким пациентам для вторичной профилактики ВСС требуются дополнительные исследования, в том числе с учетом принципов современной медикаментозной терапии, использующейся у пациентов, перенесших ОИМ. Однако уже

сейчас становится понятно, что не только массивность рубцового поля и снижение ФВ определяют вероятность возобновления желудочковых аритмий у больных, перенесших ранее острое коронарное событие, осложнившееся потенциально фатальными желудочковыми НРС [42].

В настоящее время ведется активный поиск дополнительных критериев для более точной стратификации риска неблагоприятных исходов, ассоциированных с желудочковыми НРС, развивающихся во время острых коронарных событий [43]. Так, в исследовании REFINE выявлены пациенты с ФВ ЛЖ ниже 40 % в первые 48 ч от момента развития симптомов ишемии миокарда или со сниженной ФВ ЛЖ менее 50 % после 48 ч от развития ОИМ, с нарушенной барорефлекторной чувствительностью, с более высокой дисперсией интервала QT, со значительной альтернативой зубца Т с угнетением вариабельности ритма и турбулентностью по данным мониторингирования ЭКГ [44]. Проведение дальнейшего поиска в этом направлении будет способствовать улучшению идентификации пациентов с риском внезапных аритмических событий после перенесенного ОИМ [43].

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ

У больных ОИМ частота встречаемости желудочковой экстрасистолы (ЖЭС) достигает 93 % [4]. Возникновение ЖЭС может являться маркером электрической нестабильности миокарда. ЖЭС имеет вероятность перерождения в устойчивые желудочковые аритмии, в том числе ФЖ, в связи с чем ЖЭС идентифицированы как возможный фактор риска ВСС у пациентов, перенесших ИМ [5; 7; 15; 17]. Однако имеются данные, что ЖЭС, появляющиеся в первые часы ОИМ, не всегда связаны с краткосрочными и долгосрочными исходами [4]. Основная трудность состоит в идентификации потенциально «злока-

чественных» ЖЭС. Более тридцати лет назад J. Mukharji et al. провели исследование и выяснили, что частые ЖЭС (более 10 ЖЭС в час) были связаны со значительно более высокой смертностью при двухлетнем наблюдении после ИМ, особенно у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [45]. В исследовании GISSI-2 также показано, что ЖЭС были независимым фактором риска ВСС в первые шесть месяцев после ОИМ, особенно у пациентов с частотой более 10 ЖЭС в час, при политопных, полиморфных, ранних («R на T») и парных экстрасистолиях [46].

Как показало исследование, проведенное Л.М. Цыбиковой и соавт., у больных ОИМ, имевших редкие, монотопные, поздние ЖЭ, частота возникновения ФЖ (первичной и вторичной) составляла около 4,1 %; при наличии аналогичных, но более частых (более одной в минуту) экстрасистол, ФЖ наблюдалась в 8 % случаев. Несколько чаще ФЖ регистрировалась у больных с политопными (11,5 %), аллоритмическими (13,7 %), групповыми (15,6 %) и ранними (20 %) экстрасистолами. Но при сочетаниях указанных видов экстрасистолы частота развития ФЖ резко возрастала, достигая при комбинации двух видов 34,9 %, трех видов – 65,6 %, четырех видов – 90 % [47]. ЖЭС, сохраняющиеся более 48–72 ч после появления симптомов ОИМ, могут быть связаны с повышенным риском отдаленных осложнений [4].

БРАДИАРИТМИИ

Различные брадиаритмии осложняют течение ОИМ в 1,78 % случаев [12]. Синусовая блокада встречается в 1,2–4 % случаев ОИМ, часто ассоциирована с поражением правой коронарной артерии [48]. С точки зрения влияния на ближайший и отдаленный прогноз, наибольший интерес представляет атриовентрикулярная (АВ) блокада высокой степени (2 степени, Мобитц 2 и пол-

ная АВ-блокада), выявляемая при ОИМ в среднем у 5 % пациентов [19; 49; 50]. Больные, у которых развивается полная АВ-блокада, как правило, старшего возраста, имеют более высокий риск кардиогенного шока, желудочковых аритмий, а внутрибольничная смертность у них выше, чем у пациентов без АВ-блокады [51; 52]. Частота обнаружения АВ-блокады при ОИМ нижней локализации 7,3–13 %, тогда как при переднем – 3,6–4,9 % [53]. В случаях, когда имеется ОИМ с вовлечением правого желудочка – ассоциация АВ-блокады и неблагоприятных госпитальных исходов наиболее очевидна [19].

В исследовании, включавшем 4799 больных с острым коронарным синдромом с elevацией сегмента ST, было показано, что выявление АВ-блокады ассоциировано с большей 30-дневной летальностью, однако не было существенной разницы в смертности в течение года наблюдения [54].

Механизм развития АВ-блокады отличается в зависимости от локализации ОИМ. АВ-узел кровоснабжается дистальными ветвями правой коронарной артерии у 90 % пациентов и дистальными отделами бассейна левой огибающей артерии у 10 %. В целом нарушения проводимости, связанные с поражением миокарда нижней стенки ЛЖ, в первую очередь связаны с ишемией или с повышенной активностью блуждающего нерва на уровне АВ-узла, и зачастую эти нарушения проводимости являются транзиторными, особенно при проведении своевременных чрескожных коронарных вмешательств. У пациентов с поражением бассейна левой коронарной артерии и передним ОИМ АВ-блокада возникает ниже АВ-узла [55]. Пере-

численные особенности локализации ишемического поражения миокарда имеют тесную связь с негативными непосредственными результатами лечения ОИМ у больных с полной АВ блокадой: при переднем ОИМ пациенты с АВ-блокадой умирали в 4 раза чаще в течение 30 дней наблюдения, чем при ОИМ нижней локализации с АВ-блокадой [55]. Полная АВ-блокада при переднем ОИМ, по сравнению с поражением нижней локализации, связана с более негативным прогнозом в результате более массивного поражения миокарда, так как требуется достаточно обширный переднесепталый некроз, вовлекающего пучок Гиса или его дистальные ветви, что возможно при тромботической окклюзии левой коронарной артерии [56]. Именно поэтому ранняя реперфузия имеет первостепенное значение в предотвращении развития АВ блокады у больных ОИМ.

Выводы

НРС осложняют течение ОИМ достаточно часто. Улучшение электрической стабильности миокарда после выполнения своевременной и полной реперфузии снижает количество потенциально жизнеугрожающих желудочковых и наджелудочковых аритмий. Однако некоторые из вариантов НРС влияют как на ближайший, так и на отдаленный прогноз: ФП, ЖТ, ФЖ, АВ-блокада высокой степени, требующая имплантации ЭКС. Во всех случаях способность распознавать эти ритмы, понимать их вероятность и оценивать связанные с ними риски улучшает готовность и, как мы надеемся, исходы для данной когорты пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Marangmei L., Singh S.K., Devi K.B. et al. Profile of cardiac arrhythmia in acute myocardial infarction patients within 48 hours of admission: a hospital-based study at RIMS Imphal. *J Med Soc.* 2014; 28: 175–179. DOI: 10.4103/0972-4958.148514

2. Chung I. Incidence of arrhythmias post-acute ST-elevation myocardial infarction (MI) in the modern era. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2023; 12, (Suppl. 1). DOI: 10.1093/ehjacc/zuac149
3. Шляхто Е.В., Арутюнова Г.П., Беленкова Ю.Н. и др. Внезапная сердечная смерть. М.: Медпрактика-М 2015; 704. / *Shlyabto E.V., Arutyunova G.P., Belenkova Yu. N. Et al.* Sudden cardiac death. Moscow: Medpraktika-M 2015; 704 (in Russian).
4. Kalarus Z., Svendsen J.H., Capodanno D., et al. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), EP. *Europace*. 2019; 21, (10): 1603–1604. DOI: 10.1093/europace/euz163
5. Thomsen A.F., Jacobsen P.K., Kober L. et al. Risk of arrhythmias after myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction according to mode of revascularization: a Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Myocardial infarction (CARISMA) substudy, EP. *Europace*. 2021; 23 (4): 616–623. DOI: 10.1093/europace/euaa273
6. Bauer A., Sappeler N., von Stülpnagel L., Klemm M. et al. Telemedical cardiac risk assessment by implantable cardiac monitors in patients after myocardial infarction with autonomic dysfunction (SMART-MI-DZHK9): a prospective investigator-initiated, randomised, multicentre, open-label, diagnostic trial. *Lancet Digit Health*. 2022; 4: e105–116. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00253-3
7. Самбет Ш.А. Нарушения ритма и проводимости сердца при остром инфаркте миокарда. Вестник науки 2020; 12. / *Sambet Sh.A.* Cardiac rhythm and conduction disturbances in acute myocardial infarction. *Vestnik nauki* 2020; 12 (in Russian).
8. Коваленко Н.В., Чичкова М.А. Аритмогенная активность сердца при различных локализациях Q-инфаркта миокарда. Астраханский медицинский журнал 2013; 8 (4): 76–79 / *Kovalenko N.V., Chichkova M.A.* The arrhythmogenic activity of the heart in different location of q-myocardial infarction. *Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8 (4): 76–79 (in Russian).
9. Бокерия Л.А., Голуховой Е.З. Клиническая кардиология: диагностика и лечение: в 3 т. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2011; 662. / *Bokeriya L.A., Golubovoj E.Z.* Clinical cardiology: diagnostics and treatment. Moscow: Izd-vo NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN 2011; 662 (in Russian).
10. Koide Y., Yotsukura M., Yoshino H. Usefulness of QT dispersion immediately after exercise as an indicator of coronary stenosis independent of gender or exercise-induced ST-segment depression. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86 (12): 1312–1317. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01233-9
11. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart*. 2012; 33 (20): 2569–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215
12. Xu X., Wang Z., Yang J. et al. Burden of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction and their impact on hospitalization outcomes: insights from China acute myocardial infarction (CAMI) registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024; 24, 218. DOI: 10.1186/s12872-024-03889-w
13. Kodani E. New-onset atrial fibrillation before or after myocardial infarction, which is worse for mortality? *Am J Cardiol*. 2024; 211: 358–359. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.11.014
14. Berisso M.Z., Ferroni A., Molini D., Vecchio C. Tachiaritmie sopraventricolari durante infarto miocardico acuto: significato clinico a breve e lungo termine, terapia e profilassi delle recidive [Supraventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction: short- and mid-term clinical

significance, therapy and prevention of relapse]. *G Ital Cardiol.* 1991; 21 (1): 49–58. Italian. PMID: 2055377.

15. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Rolnitzky L.M. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1986; 58 (13): 1151–60. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90374-7

16. Hohnloser S.H., Klingenheben T., Zabel M., et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33 (7): 1895–902. DOI: 10.1016/s0735-1097 (99) 00108-4

17. Scirica B.M., Braunwald E., Belardinelli L. et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2010; 122 (5): 455–62. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2): 4307 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937136

18. Барбараш О.Л., Зыков М.В. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда. Российский кардиологический журнал 2021; 26 (2): 4307. / Zykov M.V., Barbarash O.L. Pathogenetic and clinical aspects of atrial fibrillation in myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26 (2): 4307. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4307 (in Russian).

19. Frampton J., Ortengren A.R., Zeitler E.P. Arrhythmias after acute myocardial infarction. *Yale J Biol Med.* 2023; 96 (1): 83–94. DOI: 10.59249/LSWK8578

20. El-Shetry M., Mahfouz R., Frere A.F. Abdeldayem M. The interplay between atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Br J Hosp Med (Lond)* 2021; 82 (2): 1–9. DOI: 10.12968/hmed.2020.0584

21. Sadat B., Al Taii H., Sabayon M., Narayanan C.A. Atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: Prevalence, impact, and management considerations. *Curr Cardiol Rep.* 2024; 26 (5): 313–323. DOI: 10.1007/s11886-024-02040-7

22. Wang J., Yang Y.M., Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome. *Herz.* 2015; 40 (S1): 18–26. DOI: 10.1007/s00059-014-4149-3

23. Alasady M., Abhayaratna W.P., Leong D.P., et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2011; 8 (7): 955–960. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.02.016

24. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009; 30 (9): 1038–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579

25. Rene A.G., G  n  reux P., Ezekowitz M., et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am J Cardiol.* 2014; 113 (2): 236–42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.016

26. Zouzou H. Typical Atrial Flutter in acute coronary syndrome with ST segment elevation: incidence, predictive factors and related mortality. *Clinical Medicine and Health Research Journal* 2024–4 (3); 918–923. DOI: 10.18535/cmhrj.v4i3.356

27. Solomon S.D., Zelenkofske S., McMurray J.J., et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2581–2588. DOI: 10.1016/s1388-9842(03) 00112-0
28. Karam N., Bataille S., Marijon E. et al. Incidence, mortality, and outcome-predictors of sudden cardiac arrest complicating myocardial infarction prior to hospital admission. *Circ. Cardio-vasc. Interv.* 2019; 12 (1): e007081. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007081
29. Bui A.H., Waks J.W. Risk stratification of sudden cardiac death after acute myocardial infarction. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018; 9 (2): 3035–3049. DOI: 10.19102/icrm.2018.090201
30. Tran H.V., Ash A.S., Gore J.M. et al. Twenty-five-year trends (1986–2011) in hospital incidence and case-fatality rates of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2019; 208: 1–10. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.10.007
31. Gorenek B., Lundqvist C.B., Terradellas J.B., et al. ESC Scientific Document Group, Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force, EP. *Europace* 2014; 16 (11): 1655–1673. DOI: 10.1093/europace/euu208
32. Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А. и др. Структурно-функциональные изменения сердца при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. Евразийский кардиологический журнал 2022; 3: 74–82. / Rusak T.V., Gelis L.G., Miadzvedzeva A.A. Cardiac structural and functional changes in ischemia-reperfusion injury of myocardium. *Eurasian Heart Journal* 2022; 3: 74–82. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-3-74-82 (in Russian).
33. Sattler S.M., Skibsbjerg L., Linz D., et al. Ventricular arrhythmias in first acute myocardial infarction: Epidemiology, mechanisms, and interventions in large animal models. *Front Cardiovasc Med.* 2019; 6: 158. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00158
34. Oknińska M., Mączewski M., Mackiewicz U. Ventricular arrhythmias in acute myocardial ischaemia-focus on the ageing and sex. *Ageing Res Rev.* 2022; 81: 101722. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101722
35. Олейников В.Э., Чернова А.А., Аверьянова Е.В., Кулюцин А.В. Патогенез и клиническое значение реперфузионных аритмий при остром инфаркте миокарда. Российский кардиологический журнал 2024; 29 (3S): 5958. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5958 / Oleynikov V.E., Chernova A.A., Averyanova E.V., Kulyutsin A.V. Pathogenesis and clinical significance of reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2024; 29 (3S): 5958. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5958 (in Russian).
36. Orvin K., Eisen A., Goldenberg I. et al. Outcome of contemporary acute coronary syndrome complicated by ventricular tachyarrhythmias. *Europace.* 2016; 18 (2): 219–226. DOI: 10.1093/europace/euv027
37. Jernberg T., Johanson P., Held C. et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011; 305 (16): 1677–1684. DOI: 10.1001/jama.2011.522
38. Demidova M.M., Smith J.G., Höijer C.J. et al. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012; 1 (4): 302–11. DOI: 10.1177/2048872612463553
39. Bougouin W., Marijon E., Puymirat E. et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J.* 2014; 35: 116–122. DOI: 10.1093/eurheartj/eh453

40. Steinbeck G., Andresen D., Seidl K. et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1427–1436.
41. Jarvensivu-Koivunen M., Tynkkynen J., Oksala N. et al. Ventricular arrhythmias and haemodynamic collapse during acute coronary syndrome: increased risk for sudden cardiac death? *European Journal of Preventive Cardiology* 2024; 31 (18): 2117–2124. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae074
42. Parkash R., MacIntyre C., Dorian P. Predicting sudden cardiac death after myocardial infarction: A great unsolved challenge. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14 (1): e009422. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009422
43. Chatterjee N.A., Moorthy M.V., Pester J., et al. Pre-determine study group. Sudden death in patients with coronary heart disease without severe systolic dysfunction. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 591–600. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1049
44. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P., et al. REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2275–2284. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.042
45. Mukbarji J., Rude R.E., Poole W.K., et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol.* 1984; 54 (1): 31–6. DOI: 10.1016/0002-9149(84)90299-6
46. Maggioni A.P., Zuanetti G., Franzosi M.G., et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation.* 1993; 87 (2): 312–22. DOI: 10.1161/01.cir.87.2.312
47. Цыбикова Л.М., Ушакова Г.Б., Мозговая А.Е. Желудочковые нарушения ритма при инфаркте миокарда. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум» 2017; 2. / Tsybikova L.M., Ushakova G.B., Mozgovaya A.E. Ventricular arrhythmias in myocardial infarction. Proceedings of the. All Russian scientific and practical conference “Science and Society” 2017; 2 (in Russian).
48. Zouzou H. Complete sino atrial block in acute coronary syndrome with ST segment elevation: Incidence, predictive factors and related mortality. *Clinical Medicine and Health Research Journal* 2023; 3 (5): 524–529. DOI: 10.18535/cmhrj.v3i5.223
49. Misumida N., Ogunbayo G.O., Kim S.M. et al. Frequency and significance of high-degree atrioventricular block and sinoatrial node dysfunction in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2018; 122 (10): 1598–603. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.001
50. Auffret V., Loirat A., Leurent G. et al. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Heart.* 2016; 102 (1): 40–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308260
51. Singh S.M., FitzGerald G., Yan A.T. et al. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2015; 36 (16): 976–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu357
52. Gang U.J., Hvelplund A., Pedersen S. et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace.* 2012; 14 (11): 1639–45. DOI: 10.1093/europace/eus161
53. Sumerkan M.C., Kalender E., Kilci H. et al. Effects of atrioventricular blocks in acute coronary syndrome: Long-term follow-up. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023; 57 (1): 61–67. DOI: 10.14744/SEMB.2022.37786
54. Aguiar Rosa S., Timoteo A.T., Ferreira L. et al. Complete atrioventricular block in acute coronary syndrome: prevalence, characterisation and implication on outcome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018; 7 (3): 218–223. DOI: 10.1177/2048872617716387

55. Kawamura Y., Yokoyama H., Kitayama K. *et al.* Clinical impact of complete atrioventricular block in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2021; 44 (1): 91–99. DOI: 10.1002/clc.23510

56. Kim K.H., Jeong M.H., Ahn Y. *et al.* Differential clinical implications of high-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction according to the location of infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J.* 2016; 46: 315–323. DOI: 10.4070/kcj.2016.46.3.315

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Орехова Е.Н. – структурирование и редактирование рукописи.

Родионов Р.А. – анализ и формирование базы литературного обзора.

Хлынова О.В. – концептуализация, общее руководство, администрирование рукописи.

Карпунина Н.С. – литературная обработка рукописи, итоговое структурирование.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 21.02.2025

Одобрена: 10.03.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Варианты нарушений ритма сердца у лиц, перенесших инфаркт миокарда / Е.Н. Орехова, Р.А. Родионов, О.В. Хлынова, Н.С. Карпунина // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 17–28. DOI: 10.17816/pmj42317-28

Please cite this article in English as: Orekhova Ye.N., Rodionov R.A., Khlynova O.V., Karpunina N.S. Types of cardiac arrhythmias in patients with myocardial infarction. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 17-28. DOI: 10.17816/pmj42317-28

Научный обзор

УДК 618.173/177-02: 618.832-004.2

DOI: 10.17816/pmj42329-41

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

О.А. Кичерова^{1*}, И.Н. Ахмедова¹, Л.И. Рейхерт¹, Т.П. Шевлюкова¹, И.А. Булатова²

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

MULTIPLE SCLEROSIS IN WOMEN: FEATURES OF THE COURSE AT DIFFERENT STAGES OF FERTILE FUNCTION

O.A. Kicherova^{1*}, I.N. Akhmedova¹, L.I. Reikherst¹, T.P. Shevlyukova¹, I.A. Bulatova²

¹Tyumen State Medical University,

²Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Проанализированы литературные данные об особенностях течения рассеянного склероза у женщин в контексте возрастных физиологических изменений. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое дисмунонейродегенеративное заболевание, поражающее преимущественно молодых женщин, имеющее высокие риски инвалидизации и существенно нарушающее качество жизни. Учитывая высокую медико-социальную значимость рассеянного склероза, особого внимания заслуживают вопросы, касающиеся ведения заболевания в различные периоды жизненного цикла женщины. Отмечается связь

© Кичерова О.А., Ахмедова И.Н., Рейхерт Л.И., Шевлюкова Т.П., Булатова И.А., 2025

e-mail: pan1912@mail.ru

[Кичерова О.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-7598-7757, SPIN-код: 3162-0770; Ахмедова И.Н. – ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, ORCID: 0009-0006-2976-2940; Рейхерт Л.И. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4313-0836, SPIN-код: 1703-2302; Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, ORCID: 00000002 70196630; Булатова И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-7802-4796].

© Kicherova O.A., Akhmedova I.N., Reikherst L.I., Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., 2025

e-mail: pan1912@mail.ru

[Kicherova O.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Neurology with the Course in Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0002-7598-7757, SPIN-code: 3162-0770; Akhmedova I.N. – Resident of the Department of Neurology with the Course in Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0006-2976-2940; Reikherst L.I. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0003-4313-0836, SPIN-code: 1703-2302; Shevlyukova T.P. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Maternity and Childhood, ORCID: 00000002 70196630; Bulatova I.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-7802-4796].

заболевания с гормональным фоном, обсуждается влияние его на фертильность, а также риск передачи заболевания потомству. Авторы рассматривают вопросы течения РС у беременных женщин, а также подходы к планированию беременности у пациенток, получающих препараты, изменяющие течение РС. Анализируются данные, касающиеся прогноза заболевания в ближайшем и отдаленном послеродовом периоде, рассматриваются особенности течения заболевания в период менопаузы.

Изучение особенностей течения заболевания у женщин в разные возрастные периоды во взаимосвязи с изменениями гормонального фона способствует более полному пониманию его патогенеза и стратегии терапии.

Ключевые слова. Рассеянный склероз, фертильность, беременность, лечение РС, ПИТРС, ведение родов, обострение РС, менопауза.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic dysimmune neurodegenerative disease that predominantly affects young women, has a high risk of disability and significantly impairs the quality of life. Considering the high medical and social significance of multiple sclerosis, issues related to the management of the disease at different periods of a woman's life cycle deserve special attention.

The disease is associated with hormonal levels, its impact on fertility is discussed, as well as the risk of transmitting the disease to the offspring. The authors consider the course of MS in pregnant women, as well as approaches to pregnancy planning in patients receiving disease modifying drugs (DMD) for multiple sclerosis. The data on the prognosis of the disease in the near and late postpartum period are analyzed, and the features of the course of the disease during menopause are considered.

Studying the features of the disease course in women at different ages in relation to changes in hormonal levels contributes to a more complete understanding of its pathogenesis and treatment strategy.

Keywords. Multiple sclerosis, fertility, pregnancy, MS treatment, MS DMDs, labor management, MS exacerbation, menopause.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни [1; 2].

РС, как и многие другие аутоиммунные патологии, чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. Такая тенденция объясняется воздействием половых гормонов, а также возможным влиянием генов, связанных с полом, которые повышают склонность женщин к развитию аутоиммунных нарушений. Это подтверждается тем, что у мужчин заболевание обычно проявляется в более позднем возрасте, что совпадает с естественным

снижением уровня тестостерона. Например, среди пациентов моложе 20 лет соотношение женщин и мужчин составляет 3,2 : 1, тогда как в общей популяции больных РС это соотношение снижается до 2 : 1 [3].

Несмотря на повышенный риск РС, у женщин чаще отмечается менее агрессивное течение заболевания. Так, женщины с большей вероятностью имеют ремиттирующее начало заболевания, у них реже встречается злокачественное течение РС, для женщин характерны меньшие темпы прогрессирования и атрофии головного мозга [4]. Несмотря на эти совокупные половые различия, у отдельных женщин течение и прогноз могут сильно различаться [5; 6].

В большинстве случаев РС дебютирует в возрасте от 18 до 45 лет. Этот период совпадает с активной репродуктивной фазой жизни человека. Женщины, планирующие беременность, сталкиваются с большим количеством вопросов, включая влияние РС на

фертильность; опасения, касающиеся риска передачи РС потомству; воздействие лекарств, применяемых при РС, на плод; влияние беременности на прогрессирование заболевания; влияние РС на способность матери заботиться о своем ребенке и социально-экономическое бремя, ложащееся на семью [7].

Цель исследования – Проанализировать литературные данные об особенностях течения рассеянного склероза у женщин в контексте возрастных физиологических изменений.

Проведен анализ литературы, представленной в базах-агрегаторах: PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, eLIBRARY. В обзор включены результаты исследований, метаанализы, систематические обзоры. Для поиска формировались запросы со следующими ключевыми словами: «рассеянный склероз», «рассеянный склероз у женщин», «репродуктивное здоровье», «фертильность при рассеянном склерозе», «беременность при рассеянном склерозе», «роды при рассеянном склерозе», «менопауза при рассеянном склерозе».

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

РС является аутоиммунным заболеванием, поражающим преимущественно женщин детородного возраста. Более высокая распространенность среди женщин характерна для большинства аутоиммунных заболеваний, что может отражать потенциальное воздействие половых гормонов на нервную, эндокринную и иммунную системы. Более высокая частота заболевания у женщин ассоциирована с влиянием гормональных изменений, которые женщины испытывают на протяжении своей жизни. Исследования показали, что при РС нарушение центральной регуляции вызывает дефицит эстрогенов, прогестерона и тестостерона, при этом половые гормоны играют важную роль в модуляции активности заболевания и степени повреждения головного моз-

га [5; 8]. Как отмечает Е.В. Предтеченская, у многих пациенток начало РС совпадает с нарушениями менструального цикла, такими как гипоменструальный синдром или кровотечения в пубертатном периоде. Кроме того, у женщин с РС часто наблюдаются гормональные изменения, включая повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина, что может негативно сказываться на фертильности [9; 10]. У таких пациенток в раннем репродуктивном возрасте выявляется гипергонадотропное состояние и гипогонадизм смешанного генеза, связанная с нарушением функции яичников и надпочечников. Это указывает на снижение стероидосинтетической активности яичников, что может быть одной из причин проблем с зачатием [11; 12].

При этом наличие РС само по себе не делает женщину бесплодной: вероятность бесплодия у пациенток с РС сопоставима с таковой у женщин без этого заболевания. Однако в некоторых случаях возникает вопрос о необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Важно учитывать, что процедура ЭКО предполагает применение высоких доз гормональных препаратов, что может привести к нарушению гормонального баланса. Это, в свою очередь, способно спровоцировать усиление активности заболевания у пациенток с РС [13–15].

РИСКИ ПЕРЕДАЧИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПОТОМСТВУ

Семейная агрегация является эпидемиологической особенностью РС. Было показано, что дети, у которых один из родителей болен РС, имеют 2%-ную вероятность развития заболевания в определенный момент своей жизни. Данная вероятность возрастает до 6–2 %, если оба родителя больны РС, что

позволяет предположить, что риск развития данного заболевания определяется генетическими факторами, унаследованными от обоих родителей [16]. Некоторые исследования выявили связь между риском развития РС и месяцем рождения. Так, риск несколько выше у людей, родившихся весной, и ниже для тех, кто родился осенью, особенно в случаях семейного РС. Данная особенность свидетельствует о роли в возникновении заболевания совокупности генетических и внешних факторов, связанных с климатом. Между тем последующие исследования показали, что эти результаты были искажены географическими и сезонными различиями в показателях рождаемости. В то же время ряд исследований предполагает обратную корреляцию между уровнем витамина D и риском РС. Отмечено, что женщины, чьи матери потребляли большое количество витамина D во время беременности, имели более низкий риск развития РС [17; 18].

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Еще несколько десятилетий назад мнения о влиянии беременности на течение РС были весьма противоречивыми. Преобладало убеждение, что беременность может усугублять течение заболевания, провоцируя обострения, и многим пациенткам с РС не рекомендовали планировать деторождение. Однако начиная с конца XX в. проведенные исследования позволили более детально изучить этот вопрос. Было установлено, что беременность оказывает более благоприятное влияние на пациенток с ремиттирующим типом РС по сравнению с теми, у кого наблюдается вторично-прогрессирующее течение. Это связывают с возрастом пациенток и их репродуктивным потенциалом на момент беременности [19].

Анализ данных показал, что во время беременности у женщин с РС наблюдается

клиническое улучшение и снижение частоты обострений. Однако в послеродовом периоде, особенно к третьему месяцу после родов, отмечается значительное увеличение частоты обострений, после чего активность заболевания возвращается к уровню, наблюдавшемуся до беременности. Эти данные позволили предположить, что беременность способствует временному снижению аутоиммунной активности [3].

Беременность сопровождается значительными изменениями гормонального фона, включая повышение уровня эстриола, 17- β -эстрадиола, прогестерона, пролактина и тестостерона. Эти гормоны обладают нейропротективным действием, замедляя дегенеративные процессы в центральной нервной системе. Кроме того, во время беременности происходит естественная иммуносупрессия, что приводит к снижению активности хронического воспаления и демиелинизации, что также может способствовать замедлению прогрессирования заболевания [20–23].

Снижение частоты обострений в третьем триместре беременности и их увеличение после родов, а также аутоиммунная природа РС и успешное применение препаратов, изменяющих течение заболевания (ПИТРС), побудили исследователей более детально изучить иммуносупрессивный эффект беременности. Было установлено, что плод, являющийся для материнского организма аллогенным трансплантатом, вырабатывает цитокины, которые снижают выработку провоспалительных факторов и способствуют преобладанию противовоспалительных реакций. Это приводит к временному подавлению цитотоксических иммунных реакций и активации механизмов, необходимых для передачи антител от матери к плоду. Такая иммуносупрессия является важной адаптивной реакцией, предотвращающей отторжение плода [24]. После родов баланс иммун-

ных реакций восстанавливается, что объясняет увеличение частоты обострений. Кроме того, послеродовой период часто сопровождается повышенным риском инфекций, которые сами по себе могут провоцировать обострения РС. Поэтому для женщин с РС после родов важно проводить тщательный мониторинг и профилактику инфекционных осложнений [7; 25; 26].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что беременность при РС может протекать благоприятно, особенно при ремиттирующем типе заболевания. Однако каждый случай требует индивидуального подхода, так как выраженный неврологический дефицит на момент наступления беременности может быть предиктором более быстрого перехода к вторично-прогрессирующему течению заболевания.

ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РС

Лечение РС во время беременности должно быть адаптировано к потребностям каждой пациентки с учетом таких переменных, как возраст, прогрессирование заболевания, клиническая и рентгенологическая ремиссия, предшествующие рецидивы, инвалидность, риски прекращения лечения, риски продолжения лечения и предпочтения пациентки. В связи с нехваткой данных о безопасности ПИТРС для беременных женщин, рекомендуется эффективная контрацепция во время лечения. В подавляющем большинстве случаев следует прекратить терапию до зачатия из-за потенциального воздействия на развивающийся плод. Общепринятый срок отмены препарата до зачатия, основанный на экспоненциальном снижении, составляет пять максимальных периодов полураспада. Для препаратов, применяемых при РС, этот период обычно составляет от двух до шести недель (исключением является терифлуноид, при кото-

ром зачатие должно быть привязано к уровню в сыворотке крови менее 0,02 мкл/мл, по данным производителя) [26]. Прежде чем назначать какую-либо терапию РС, включая инфузии, следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность. У женщин с высокоактивным РС известная польза от ПИТРС (особенно при переходе на глатирамера ацетат) может перевешивать неизвестные риски для плода. У женщин, подверженных особенно высокому риску рецидивов после отмены ПИТРС, указанный риск может быть снижен до зачатия ежемесячным внутривенным введением кортикостероидов в начале каждой менструации (при отрицательном тесте на беременность). Во время беременности кортикостероидов следует избегать, особенно в течение первого триместра из-за риска развития таких пороков развития плода, как волчья пасть. Высокие дозы метилпреднизолона относительно безопасны для купирования обострений РС во втором и третьем триместрах, но их применение должно быть ограничено лишь тяжелыми инвалидизирующими рецидивами. Несмотря на то что метилпреднизолон метаболизируется в плаценте и не достигает плода, он может вызывать умеренный лейкоцитоз и иммуносупрессию у новорожденных [26].

У экспериментальных животных, получавших более высокие дозы интерферона (ИФН), чем у людей, было показано, что abortивные эффекты препарата дозозависимо увеличиваются в течение первого триместра. Небольшое количество ИФН выделяется с грудным молоком. Во время лечения препаратом следует использовать контрацепцию. Женщинам с РС, планирующим беременность, следует прекратить лечение интерферонами. В литературе описано около 1000 случаев, когда пациентки принимали ИФН во время беременности [7]. Однако в

большинстве случаев препарат назначался только в течение первых недель первого триместра, поскольку лечение было прекращено сразу после подтверждения беременности. В этих исследованиях сообщается о низкой частоте пороков развития плода (показатели аналогичны данным в общей популяции). В то же время имеется недостаточно данных, чтобы исключить связь между лечением интерфероном и редкими аномалиями развития плода. В некоторых случаях у беременных женщин, получавших ИФН, наблюдалось небольшое увеличение числа преждевременных родов и низкого веса при рождении [1]. Эти данные не были подтверждены результатами других серий.

Профиль безопасности глатирамера ацетата более благоприятный, поскольку на животных моделях не наблюдалось изменений, связанных с приемом препарата. Эта молекула не может проникать через плаценту или выделяться с грудным молоком из-за своей высокой молекулярной массы. Исследование 400 беременных женщин, получавших глатирамера ацетат, подтвердило безопасность препарата на основании нормальных показателей развития плода [4; 7]. Тем не менее, учитывая небольшое количество беременных женщин, получающих препарат, нельзя полностью исключать риск пороков развития плода, поэтому глатирамера ацетат следует применять с осторожностью.

Имеется мало информации о применении других лекарственных средств, включая натализумаб, финголимод, диметилфумарат и алетузумаб, во время беременности. Натализумаб связан с повышенной частотой невынашивания беременности у животных. Пациенткам рекомендовано прервать прием натализумаба и выдержать 3-месячный период перед зачатием. Препарат проникает через плаценту во втором триместре беременности и в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Назначение на-

тализумаба в третьем триместре пациенткам с высокоактивным РС приводило к развитию тромбоцитопении и гемолитической анемии у восьми из девяти живорожденных [27]. Исследования на животных показали, что финголимод проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие и выделяется с грудным молоком. При планировании беременности следует прекратить его применение и провести 2-месячный период выведения препарата [28]. Диметилфумарат токсичен для плода и вызывает проблемы с яичками, низкий вес при рождении и изменения поведения у экспериментальных животных [26]. Установлено, что терифлуномид обладает тератогенным действием на животных моделях и поэтому противопоказан во время беременности. У него длительный период полувыведения из плазмы, но для ускорения выведения у женщин, планирующих зачатие, одновременно можно назначать холестирамин [29]. Митоксантрон следует отменить во время беременности из-за его потенциальной тератогенности. Препарат также может вызывать бесплодие, преждевременную недостаточность яичников и аменорею, особенно у женщин старше 35 лет [26].

Стадия ремиссии заболевания и его стабильное течение должны быть достигнуты до планируемого зачатия, при этом у женщин с высокоактивным рецидивирующим-ремиттирующим РС прекращение лечения ПИТРС может быть связано с повышенным риском рецидивов [26].

Современные исследования показывают, что некоторые ПИТРС при использовании на ранних сроках беременности не оказывают тератогенного воздействия на плод. При средней продолжительности терапии в течение 30 дней во время беременности риск развития врожденных пороков у плода не увеличивается. В частности, зарубежные исследования подтверждают, что применение

ние интерферона и глатирамера ацетата в первом триместре беременности не связано с возникновением пороков развития [30]. Тем не менее рекомендуется отменять ПИТРС при наступлении беременности чтобы минимизировать любые потенциальные риски [26].

Несмотря на то что беременность сопровождается естественной иммуносупрессией, что снижает вероятность обострений РС, их развитие все же возможно. В таких случаях может потребоваться назначение глюкокортикоидов. Метилпреднизолон является предпочтительным выбором для купирования обострений во время беременности, так как он метаболизируется до прохождения через плацентарный барьер, в отличие от дексаметазона. Метилпреднизолон применяется в виде пульс-терапии внутривенно в дозе 1 г в сутки в течение 3–5 дней. При назначении в первом триместре тератогенный эффект маловероятен, хотя в редких случаях описаны такие осложнения, как волчья пасть или катаракта. Во втором и третьем триместрах риск тератогенного воздействия еще ниже, что делает метилпреднизолон безопасным вариантом для лечения обострений в эти периоды [9]. Также для купирования обострений во время беременности могут использоваться внутривенные иммуноглобулины [26].

Если обострение возникает после родов и требуется применение глюкокортикоидов, грудное вскармливание следует временно прекратить, так как эти препараты проникают в грудное молоко. Возобновление грудного вскармливания возможно не ранее чем через 12 ч после завершения гормональной пульс-терапии [31].

Что касается диагностических методов, проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) во время беременности возможно для подтверждения диагноза или при развитии обострения РС. На сегодняшний

день не выявлено значительного риска для плода при проведении рутинной МРТ в первом триместре. Однако, учитывая активный процесс органогенеза в этот период, МРТ следует выполнять только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможные теоретические риски для плода [32].

РОДЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Современные исследования демонстрируют, что способ родоразрешения не влияет на вероятность обострения РС в послеродовом периоде. Диагноз РС сам по себе не служит показанием для проведения кесарева сечения, однако при выборе метода родоразрешения необходимо учитывать индивидуальные особенности неврологического статуса пациентки. Например, наличие нижнего парапареза, нарушений чувствительности в нижней части тела, расстройств тазовых функций или повышенной утомляемости может стать основанием для проведения кесарева сечения. Это связано с риском развития слабости родовой деятельности, затяжных родов и гипоксии плода, что в худшем случае может привести к его гибели. При этом риск таких осложнений, как эклампсия или преждевременные роды, у женщин с РС не превышает средние показатели в общей популяции [33].

При выборе анестезии для пациенток с РС предпочтение отдается эпидуральной анестезии, так как она обеспечивает меньшую концентрацию анестезирующего препарата в спинномозговой жидкости. Использование спинальной анестезии может быть связано с риском нейротоксического эффекта в зонах демиелинизации спинного мозга из-за высокой концентрации препарата в ликворе, что потенциально может спровоцировать послеродовые обострения. Однако благодаря применению современных

анестезиологических препаратов этот риск был значительно снижен [3].

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Учитывая связь между активностью РС и психоэмоциональным состоянием пациентки, а также значительное физиологическое воздействие родов на организм женщины и ребенка, важно придерживаться общепринятой практики раннего прикладывания новорожденного к груди матери. Однако следует помнить, что длительное грудное вскармливание не защищает женщину с РС от увеличения частоты обострений, которые часто возникают уже к третьему месяцу после родов. В связи с этим пациентки с РС должны быть проинформированы о возможном риске обострений при продолжительной лактации [34].

Также важно активно обсуждать с пациенткой возможность раннего перевода ребенка на искусственное вскармливание с полным прекращением лактации к концу первого месяца после родов. Это позволит быстро возобновить прием ПИТРС и снизить риск обострений к третьему месяцу. Препаратом выбора для возобновления терапии после родов должен быть тот, который успешно применялся до беременности. Однако если во время беременности наблюдались обострения заболевания, рекомендуется рассмотреть назначение β -интерферонов в качестве препаратов первой линии. Они начинают действовать в среднем через три месяца, в отличие от глатирамера ацетата, эффект которого развивается только через шесть месяцев [35; 36].

Таким образом, индивидуальный подход к ведению пациенток с РС в послеродовом периоде, включая обсуждение вопросов грудного вскармливания и своевременного возобновления терапии, играет ключевую роль в минимизации риска обострений и улучшении качества жизни женщин с этим заболеванием.

МЕНОПАУЗА ПРИ РС

У большинства женщин активность РС сохраняется до наступления менопаузы. Имеющиеся данные позволяют предположить, что РС не влияет на возраст наступления менопаузы – в среднем у больных РС и здоровых он составляет 51,5 года. Клинически во время этого периода могут проявиться несколько факторов. Во-первых, симптомы РС и менопаузы могут частично совпадать, что создает проблемы в ведении пациента. Эти перекрывающиеся симптомы включают нарушение сна, изменения настроения, когнитивные жалобы. Тщательное анкетирование позволяет отличить подострые рецидивы РС от постепенного развития симптомов менопаузы. Во-вторых, вазомоторные симптомы (особенно приливы жара) могут усугублять симптомы РС из-за феномена Утхоффа, вызывающего псевдообострения. В-третьих, небольшое ухудшение течения РС в постменопаузе возможно из-за снижения уровня эстрогена в организме [37].

Имеются очень ограниченные данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии на течение РС. Клинические испытания перорального приема эстриола, в котором приняли участие 10 женщин с рецидивирующим РС, показало улучшение картины МРТ. Эти эффекты могут быть обусловлены индуцированным гормонами снижением ответов Th1 и увеличением ответа Th2. Перекрестное исследование трансдермального тестостерона, введенного 10 мужчинам с рецидивирующим РС, не выявило изменений в частоте поражений при контрастной МРТ с гадолинием, но наблюдалось уменьшение церебральной атрофии. Это может быть связано с повышенной выработкой нейротрофических факторов мононуклеарными клетками периферической крови. Результаты этих исследований указывают на нейропротекторное и иммуномодулирующее действие

эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин [7].

Влияние оральных контрацептивов на воспаление также оценивалось с помощью МРТ. В группе, получавшей высокие дозы эстрогенов, наблюдалось уменьшение числа новых поражений в течение 2-летнего периода наблюдения. Эти результаты указывают, что оральные контрацептивы, содержащие высокие дозы эстрогенов, могут усиливать эффекты интерферона. В другом исследовании анализировалась эффективность 10 мг номегестрола ацетата в сравнении с плацебо в послеродовом периоде в течение 12 недель; различий между группами в частоте рецидивов обнаружено не было [4].

Выводы

Беременность представляет собой важный этап в жизни женщины, и при наличии хронического инвалидирующего заболевания, такого как РС, она должна быть тщательно спланирована. Если пациентка с РС принимает решение о беременности, рекомендуется направить ее в специализированный центр (отделение, кабинет или клиничко-диагностический центр) для консультации по вопросам особенностей течения беременности и послеродового периода. Хотя РС не является показанием для прерывания беременности [1], важно обсудить с пациенткой возможное влияние беременности на частоту обострений как во время беременности, так и после родов. На сегодняшний день нет достоверных данных, свидетельствующих о повышенном риске внутриутробной патологии у новорожденных, чьи родители страдают РС.

С учетом активного применения ПИТРС необходимо уделять особое внима-

ние коррекции терапии или ее отмене из-за потенциального воздействия на плод. Также важно своевременно возобновлять прием ПИТРС после родов для снижения риска послеродовых обострений. Диагноз РС не влияет на выбор тактики ведения родов и анестезиологического пособия, однако наличие определенных симптомов, таких как нижний парапарез или нарушение тазовых функций, может указывать на риск акушерских осложнений, что требует индивидуального подхода к родоразрешению.

Беременность оказывает благоприятное влияние на течение РС, снижая частоту рецидивов. Это связано с противовоспалительным действием половых гормонов, таких как эстрадиол и эстриол, уровень которых значительно повышается во время беременности благодаря активной выработке плацентой, а затем печени плода [19]. Эстрадиол, эстриол, прогестерон и тестостерон обладают иммуносупрессивным эффектом, что способствует не только снижению воспаления, но и восстановлению миелиновой оболочки и аксонов. Однако в первые месяцы после родов наблюдается увеличение частоты рецидивов по сравнению с периодом до беременности. В течение первого года после родов частота обострений возвращается к исходному уровню [24; 36; 37].

Таким образом, РС не оказывает негативного влияния на течение беременности и родов: частота бесплодия, невынашивания беременности, гестозов и осложнений в родах у пациенток с РС не отличается от показателей в общей популяции [38–40]. В большинстве случаев дети, рожденные от матерей с РС, здоровы, а уровень детской смертности и врожденных патологий не превышает таковые у детей, рожденных от здоровых женщин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК/ REFERENCES

1. Тихоновская О.А., Кочеткова О.А., Алифиров В.М. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2; 5–1 (117): 26–31. / *Tikhonovskaya O.A., Kochetkova O.A., Alifirova V.M.* Peculiarities of reproductive health of women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica* 2017; 2; 5–1 (117): 26–31 (in Russian).
2. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике. Академический журнал Западной Сибири 2022; 18; 3 (96): 25–34. / *Reikbert L.I., Kicherova O.A., Akhmetyanov M.A.* Health-related quality of life in neurological practice. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri* 2022; 18; 3 (96): 25–34 (in Russian).
3. Пичкалева Ю.А., Байдина Т.В., Трушников Т.Н., Данилова М.А. Связь гендерных особенностей пациентов с рассеянным склерозом с качеством жизни и клиническими особенностями заболевания. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; 2–2 (11): 49–51. / *Pichkaleva Yu.A., Baidina T.V., Trushnikova T.N., Danilova M.A.* Relationship between gender characteristics of patients with multiple sclerosis and quality of life and clinical features of the disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2019; 2–2 (11): 49–51 (in Russian).
4. Bove R. Women's Issues in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016; 36 (2): 154–62. DOI: 10.1055/s-0036-1579736
5. Bove R., Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20 (5): 520–526.
6. Dobos K., Healy B., Houtchens M. Access to preventive health care in severely disabled women with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2015; 17 (4): 200–205.
7. Bove R., Sutton P., Nicholas J. Women's health and pregnancy in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2024; 42 (1): 275–293. DOI: 10.1016/j.ncl.2023.07.004
8. Tomassini V., Onesti E., Mainero C., Paolillo A., Salvetti M., Nicoletto F., Pozzilli C. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (2): 272–5. DOI: 10.1136/jnnp.2003.033324
9. Тихоновская О.А., Пинчук А.Ю., Алифиров В.М., Мусина Н.Ф. Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2014; 2 (8): 46–50. / *Tikhonovskaya O.A., Pincbuk A.Yu., Alifirova V.M., Musina N.F.* Reproductive health of women with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014; 2 (8): 46–50 (in Russian).
10. Закройщикова И.В., Симанив Т.О., Земляная Д.О., Тимофеева А.А., Захарова М.Н. Влияние беременности на рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 7–2 (124): 43–49. / *Zakroyschikova I.V., Simaniv T.O., Zemlyanaya D.O., Timofeeva A.A., Zakharova M.N.* The influence of pregnancy on multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2024; 7–2 (124): 43–49 (in Russian).
11. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифиров В.М. Оценка риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом. Вестник новых медицинских технологий 2018; 2 (25): 70–75. / *Kochetkova A.Yu., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M.* Assessment of the risk of decreased ovarian steroid-synthetic function in women with multiple sclerosis. *Journal of New Medical Technologies* 2018; 2 (25): 70–75 (in Russian).

12. *Tbone J.* Serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21: 41–47. DOI: 10.1177/1352458514540843
13. *Amato M.P., Portaccio E.* Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015; 29 (3): 207–20. DOI: 10.1007/s40263-015-0238-y
14. *Moccia M., Affinito G., Fumo M.G., Giordana R., Gennaro M.D., Mercogiliano M., Carotenuto A., Petracca M., Lanzillo R., Triassi M., Morra V.B., Palladino R.* Fertility, pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a population-based study from 2018 to 2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94 (9): 689–697. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330883
15. *Bove R., Rankin K., Lin C., Zhao C., Correale J., Hellwing K., Michel L., Laplaud D.A., Chitnis T.* Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler.* 2020; 26 (11): 1410–1419. DOI: 10.1177/1352458519865118
16. *De la Fuente A.G., Errea O., vanWijngaarden P., Gonzalez G.A., Kerninon C., Jarjour A.A., Lewis H.J., Jones C.A., Nait-Oumesmar B., Zhao C., Huang J.K., Ffrench-Constant C., Franklin R.J.M.* Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J. Cell Biol.* 2015; 211: 975–985. DOI: 10.1083/jcb.201505119
17. *Mirzaei F., Michels K.B., Munger K., O'Reilly E., Chitnis T., Forman M.R., Giovannucci E., Rosner B., Ascherio A.* Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 30–40. DOI: 10.1002/ana.22456
18. *Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ахметьянов М.А., Деева М.В.* Основные направления в изучении патогенеза рассеянного склероза. Современные проблемы науки и образования. 2022; 5: 135. / *Kicherova O.A., Reikbert L.I., Akhmet'yanov M.A., Deeva M.V.* Main directions in the study of the pathogenesis of multiple sclerosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2022; 5: 135 (in Russian).
19. *Григолашвили М.А., Райымбеков А.Р., Абылбеков С.М., Эзим Н.С., Каленов А.А., Сыдык Ә.Б.* Рассеянный склероз у беременных. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019; 1; (54): 45–51. / *Grigolashvili M.A., Raiymbekov A.R., Abylbekov S.M., Эзим Н.С., Kalenov A.A., Sydyk A.B.* Multiple sclerosis in pregnant women. *Journal Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan* 2019; 1; (54): 45–51 (in Russian).
20. *Voskubl R.R., Wang H., Wu T.C.J., Sicotte N.L. et al.* Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (1): 35–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1
21. *Druckmann R., Druckmann M-A.* Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97 (5): 389–96. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.010
22. *Borda V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.* Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33 (6): 101324. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324
23. *Collongues N., Patte-Mensab C., Seze J.D., Mensab-Nyagan A-G., Derfuss T.* Testosterone and estrogen in multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother* 2018; 18 (6): 515–522. DOI: 10.1080/14737175.2018.1481390
24. *Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B.* Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol.* 2019; 11; 4 (31): eaat6114. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat6114
25. *Marrodan M., Alessandro L., Farez M.F., Correale J.* The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019; 25 (7): 891–901. DOI: 10.1177/1352458518823940

26. Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных. *Русский журнал детской неврологии* 2020; 3–4 (15): 19–25. / Yakushina T.I. Multiple sclerosis and pregnancy. The influence of pathogenetic therapy of multiple sclerosis on the health of newborns. *Russian Journal of Child Neurology* 2020; 3–4 (15): 19–25 (in Russian).
27. Ebrahimi N., Herbrist S., Gold R., Amezcua L., Koren G., Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015; 21 (2): 198–205. DOI: 10.1177/1352458514546790
28. Karlsson G., Francis G., Koren G., Heining P., Zhang X., Cohen J.A., Kappos L., Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014; 25; 82 (8): 674–80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000137
29. Kieseier B.C., Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol. Ther.* 2014; 20; 3 (2): 133–8. DOI: 10.1007/s40120-014-0020-y
30. Ross L., Ng H.S., O'Mahony J., Amato M.P., Cohen J.A., Harnegie M.P., Hellwig K., Tintore M., Vukusic S., Marrie R.A. Women's Health in Multiple Sclerosis: A Scoping Review. *Front. Neurol.* 2022; 12: 812147. DOI: 10.3389/fneur.2021.812147
31. Яструбенко Д.В., Шевченко П.П. Медикаментозное обеспечение беременных женщин, страдающих рассеянным склерозом. *Международный научно-исследовательский журнал* 2013; 10–5 (17): 38–39. / Yastrubenko D.V., Shevchenko P.P. Medication provision for pregnant women suffering from multiple sclerosis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skij zhurnal* 2013; 10–5 (17): 38–39 (in Russian).
32. Ray J.G., Vermeulen M.J., Bharatha A., Montanera W.J., Park A. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316 (9): 952–61. DOI: 10.1001/jama.2016.12126
33. De Giglio L., Federici S., Ruggieri S., D'Errico M.A., De Angelis C., Pozzilli C. Cesarean section in women with MS: A choice or a need? *Mult Scler. and Related Disorders.* 2020; 38: 101942. DOI: 10.1016/j.msard.2020.101942
34. Hellwig K., Rockhoff M., Herbrist S., Borisow N., Hagbika A., Elias-Hamp B., Menck S., Gold R., Langer-Gould A. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (10): 1132–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1806
35. Бурнусус Н.И., Карпов С.М., Шевченко С.М. Нейротрансмитеры в патогенезе рассеянного склероза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2012; 1: 20–21. / Burnusus N.I., Karpov S.M., Shevchenko S.M. Neurotransmitters in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy* 2012; 1: 20–21 (in Russian).
36. Zafarmand S., Javanmardi H., Ameri M., Maneshi M., Mansouri-Mehrabadi S., Zolghadrasli Y., Moazzam M., Aramesh A., Borhani-Haghighi A. Evaluation of the Neurological Complaints during Pregnancy and Postpartum. *Galen Med J.* 2019; 31: 8: e1616. DOI: 10.31661/gmj.v8i0.1616
37. Bove R., Okai A., Houtchens M., Elias-Hamp B., Lugaresi A., Hellwig K., Havrdova E.K. Effects of menopause in women with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Front Neurol.* 2021; 19; (12): 554375. DOI: 10.3389/fneur.2021.554375
38. Zuluaga M.I., Otero-Romero S., Rovira A., Perez-Hoyos S., Arrambide G., Negrotto L., Galan I., Rio J., Comabella M., Nos C., Arevalo M.J., Vidal-Jordana A., Castillo J., Rodrigues B.,

Midaglia L., Mulero P., Mitjana R., Auger C., Sastre-Garriga J., Montalban X., Tintore M. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92 (13): e1507-e1516. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007178

39. Zeidan B., Atkinson E.J., Weis D.M., Smith C.Y., Rocca L.G., Rocca W.A., Keegan B.M., Weinshenker B.G., Kantarci K., Kantarci O.H. Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun.* 2020; 17; 2 (2): fcaa185. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa185

40. Zanghi A., D'Amico E., Callari G., Chisari C.G., Borriello G., Grimaldi L.M.E., Patti F. Pregnancy and the postpartum period in women with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with old and new disease-modifying treatments: A real-world multicenter experience. *Front Neurol.* 2020; 25: (11): 105. DOI: 10.3389/fneur.2020.00105

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кичерова О.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста.

Ахмедова И.Н. – обработка, написание текста.

Рейхерт Л.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Шевлюкова Т.П. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Булатова И.А. – редактирование.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 28.01.2025

Одобрена: 16.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Рассеянный склероз у женщин: особенности течения на различных этапах фертильной функции / О.А. Кичерова, И.Н. Ахмедова, Л.И. Рейхерт, Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 29–41. DOI: 10.17816/pmj42329-41

Please cite this article in English as: Kicherova O.A., Akhmedova I.N., Reikher L.I., Shevlyukova T.P., Bulatova I.A. Multiple sclerosis in women: features of the course at different stages of fertile function. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 29-41. DOI: 10.17816/pmj42329-41

Научный обзор

УДК 616-006

DOI: 10.17816/pmj42342-57

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА МОДЕЛЯХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Р.И. Кокаев^{1,2}, А.А. Ислаев², Х.А. Галаматова², Х.М. Вахаева²,
С.Г. Табалаева², З.Х.-П. Бубаева², Р.М. Дудагова², Р.С. Тазбаева²,
М.Т. Шапиянова², И.А. Кодзаева², И.И. Мусаева^{2*}, Э.А. Карагодина²**

¹Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»,

²Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Российская Федерация

PROBLEMS AND PROSPECTS FOR STUDYING CANCERS ON MODELS OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS

**R.I. Kokaev^{1,2}, A.A. Islaev², H.A. Galamatova², H.M. Vahaeva²,
S.G. Tabalaeva², Z.H.-P. Bubaeva², R.M. Dudagova², R.S. Tazbaeva²,
M.T. Shapiyanova², I.A. Kodzaeva², I.I. Musaeva², E.A. Karagodina²**

¹Institute of Biomedical Investigations – the Branch of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences,

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

© Кокаев Р.И., Ислаев А.А., Галаматова Х.А., Вахаева Х.М., Табалаева С.Г., Бубаева З.Х.-П., Дудагова Р.М., Тазбаева Р.С., Шапиянова М.Т., Кодзаева И.А., Мусаева И.И., Карагодина Э.А., 2025
e-mail: musaevaiman2002@mail.ru

[Кокаев Р.И. – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией, доцент кафедры нормальной физиологии, ORCID: 0000-0002-2326-1348; Ислаев А.А.-Х. – студент, ORCID: 0009-0003-7391-4436; Галаматова Х.А. – студентка, ORCID: 0009-0005-0848-7217; Вахаева Х.М. – студентка, ORCID: 0009-0008-2081-9650; Табалаева С.Г. – студентка, ORCID: 0009-0004-2102-2046; Бубаева З.Х.-П. – студентка, ORCID: 0009-0006-6782-0777; Дудагова Р.М. – студентка, ORCID: 0009-0001-6891-1033; Тазбаева Р.С. – студентка, ORCID: 0009-0007-0404-5491; Шапиянова М.Т. – студентка, ORCID: 0009-0009-7132-2086; Кодзаева И.А. – студентка, ORCID: 0009-0002-2847-127X; Мусаева И.И. (*контактное лицо) – студентка, ORCID: 0009-0007-7846-8163; Карагодина Э.А. – студентка, ORCID: 0009-0007-4792-1930].

© Kokaev R.I., Islaev A.A., Galamatova H.A., Vahaeva H.M., Tabalaeva S.G., Bubaeva Z.H.-P., Dudagova R.M., Tazbaeva R.S., Shapiyanova M.T., Kodzaeva I.A., Musaeva I.I., Karagodina E.A., 2025
e-mail: musaevaiman2002@mail.ru

[Kokaev R.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Head of the Laboratory, ORCID: 0000-0002-2326-1348; Islaev A.A. – Student, ORCID: 0009-0003-7391-4436; Galamatova H.A. – Student, ORCID: 0009-0005-0848-7217; Vahaeva H.M. – Student, ORCID: 0009-0008-2081-9650; Tabalaeva S.G. – Student, ORCID: 0009-0004-2102-2046; Bubaeva Z.H.-P. – Student, ORCID: 0009-0006-6782-0777; Dudagova R.M. – Student, ORCID: 0009-0001-6891-1033; Tazbaeva R.S. – Student, ORCID: 0009-0007-0404-5491; Shapiyanova M.T. – Student, ORCID: 0009-0009-7132-2086; Kodzaeva I.A. – Student, ORCID: 0009-0002-2847-127X; Musaeva I.I. (*contact person) – Student, ORCID: 0009-0007-7846-8163; Karagodina E.A. – Student, ORCID: 0009-0007-4792-1930].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) представляют ряд новых возможностей как универсальный инструмент для моделирования различных типов рака и для фармакологических тестирований. Исследователи могут генерировать раковые клетки, полученные из ИПСК для изучения онкогенеза и молекулярных механизмов, лежащих в основе различных типов рака. Этот подход дает уникальную возможность наблюдать и управлять прогрессированием рака в контролируемой среде.

Изучены возможности, которые модели ИПСК могут предложить, в отличие от тех, что доступны на примере существующих клеточных систем и животных моделей, а также проанализированы существующие проблемы в этой области, позволяющие принять меры по совершенствованию и более широкому внедрению данной технологии.

Ключевые слова. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, редактирование генома, моделирование рака, перепрограммирование раковых клеток, онкогенез.

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) offer a number of new possibilities as a versatile tool for modeling various cancer types and for pharmacological testing. Researchers can generate iPSC-derived cancer cells to study tumorigenesis and the molecular mechanisms underlying various cancer types. This approach gives a unique opportunity to observe and manipulate cancer progression in a controlled environment.

Keywords. Induced pluripotent stem cells, genome editing, cancer modeling, cancer cell reprogramming, tumorigenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) – это клетки, способные на протяжении длительного времени сохранять свой плюрипотентный статус, что делает их эквивалентными эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), и они активно используются в различных сферах биомедицинских научных изысканий [1–3]. Применение ИПСК открывает перед учеными возможность разобраться в механизмах, благодаря которым разнообразные генетические изменения и другие факторы заставляют обычные клетки изменять свои молекулярные и клеточные программы, превращаясь в злокачественные [4].

Ключевым преимуществом технологии ИПСК для моделирования заболеваний человека является то, что они могут быть получены из соматических клеток пациентов, страдающих определенным заболеванием, несущих определенные мутации или генетические факторы риска. ИПСК получают из соматических клеток путем репрограм-

мирования их до плюрипотентного состояния с помощью транскрипционных факторов (ТФ), таких как Oct4, Sox2, c-Мyc и Klf4 [5]. ИПСК имеют два уникальных свойства: они недифференцированы и могут поддерживаться в культуре неограниченно долго. Таким образом, получение ИПСК из первичных человеческих клеток предоставляет беспрецедентную возможность для создания моделей заболеваний, включающих первичный геном человеческих клеток. Несмотря на то что за последние несколько лет с помощью ИПСК было создано несколько моделей моногенных и сложных заболеваний [6], исследование потенциала моделирования рака с использованием ИПСК только начинает набирать обороты. Осознание сложности механизмов онкогенеза, а также новые достижения, расширяющие горизонты применения различных биологических материалов, стимулировали научную общественность к новым усилиям по созданию моделей раковой патологии. В классическом варианте исследование раковых заболеваний и фармакологический

скрининг противоопухолевых препаратов проводились на иммортализованных линиях клеток, в основном человека, а также генно-модифицированные модели животных [7]. Условное перепрограммирование (CR) [8; 9], 3D-модели клеточных культур (органоиды, сфероиды, экспланты и срезы тканей и др.) [10–14], ксенотрансплантаты, полученные от пациента (PDX) [15; 16], и органы-на-чипе [17] – становятся всё более популярными моделями. Такая перспектива позволяет предположить, что ИПСК, полученные из злокачественных клеток, могут стать еще одним инструментом в арсенале современных исследований рака.

Из-за высокой пролиферативной способности первичных раковых клеток, полученных из биоптата опухолей, они являются наиболее распространенными клеточными моделями для изучения биологии опухолевых клеток и ответа на терапевтическое вмешательство [18–20].

Наиболее распространенной моделью изучения опухолевого роста *in vitro*, как и отклика на терапевтические воздействия, являются первичные раковые клетки, получаемые из биопсийного материала опухолей [18–20]. Однако нельзя игнорировать и факт того, что эти клетки уже прошли этап трансформации, запускающий все ключевые изменения клеточного метаболизма и контроля пролиферации, приводящие к онкогенезу [21]. Помимо этого, значимым в механизмах опухолевой прогрессии является клеточное микроокружение и гомеостаз макроорганизма. Так, риск развития рака желудка повышается при *Helicobacter pylori*-ассоциированном хроническом воспалении в слизистой оболочке желудка [22; 23]. Введение *Helicobacter pylori* в полости желудочных органоидов, которые были получены из ИПСК, вызывают выраженный пролиферативный ответ эпителиальных клеток [24].

Возможное генетическое манипулирование в ИПСК с их дальнейшим преобразованием в клетки, соответствующие определенному типу рака, позволяет моделировать различные этапы опухолевой прогрессии и эволюции рака как приобретение новых мутаций, так и механизмы экспансии опухолевых клеток. Например, индукция различных драйверных мутаций, которые связаны с острым миелоидным лейкозом в ИПСК с последующей дифференциацией гемопоэтических клеток-предшественников, позволяет моделировать лейкозную трансформацию от предраковых состояний клеток до злокачественного состояния (лейкоза) [25]. Высокопроизводительное профилирование экспрессии генов в континууме лейкозогенеза выявляет отдельные молекулярные пути, такие как нерегулируемая воспалительная сигнализация, способствующая опухолеобразованию [26].

В целом клеточные модели онкогенеза на основе ИПСК могут давать важную информацию о многих клеточных и молекулярных событиях, начиная с момента инициации рака, что может облегчить ранжирование пациентов для раннего скрининга и рекомендаций терапии рака.

Цель исследования – рассмотреть актуальность и потенциал, а также преимущества и ограничения моделирования с помощью ИПСК на основании данных современной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводился поиск в базах данных Scopus, Google Scholar, Web of Science, eLibrary, PubMed. Использовались ключевые слова и словосочетания на русском и английском языках, связанные с темой исследования, такие как «индуцированные плюрипотентные стволовые клетки», «редактирование генома», «ИПСК в моделировании рака», «пе-

репрограммирование раковых клеток в ИПСК», induced pluripotent stem cells, genome editing, cancer modeling using iPSCs, reprogramming cancer cells into iPSCs.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования с использованием трансплантации ядер из раковых клеток мышей показали, что раковые геномы могут быть перепрограммированы в сторону плюрипотентности [27; 28]. Относительно недавно ИПСК и ИПСК-подобные клетки были получены из иммортализованных (способных бесконечно делиться и расти, сохраняя клеточные свойства) линий человеческих клеток [29–34]. Такие исследования, хоть и могут помочь решить вопросы, касающиеся обратимости фенотипа рака и его эпигенетических детерминант [35], путем стирания большинства последних посредством перепрограммирования, но более интересным применением индуцированной плюрипотентности является перепрограммирование непосредственно самих первичных раковых клеток.

ИПСК позволяют вовлечь геном раковой клетки и изучать его, независимо от степени понимания его драйверов (факторов, влияющих на поведение, рост и развитие клеток). Это особенно полезно для исследования рака, в котором генетические драйверы не полностью изучены.

Общие принципы моделирования рака с помощью ИПСК. Для создания индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из раковых клеток, первоначально проводят выделение и культивирование раковых клеток из первичных опухолей или метастатических образцов, полученных хирургическим путем или биопсией. В случае гематологических злокачественных новообразований источником служат аспираты костного мозга или образцы крови [36]. Сопоставимые нормальные ИПСК, генетиче-

ски идентичные злокачественным, могут быть получены от тех же пациентов для создания парных опухолевых и нормальных ИПСК с общим генетическим фоном [37–39]. Альтернативно нормальные клетки, присутствующие в опухолевых образцах, могут быть перепрограммированы и ретроспективно идентифицированы с помощью генетического анализа [40; 41]. В других случаях нормальные ИПСК получают независимо из нормальных тканей, взятых из участков, прилегающих к опухоли, биопсии кожи или крови (для негематологических злокачественных новообразований) [42]. Перепрограммирование включает в себя трансдукцию генов четырех факторов транскрипции (ТФ) – OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC (факторы Яманаки) – или их альтернативных комбинаций, используя различные методы [43]. Экспрессия этих ТФ вызывает масштабную эпигенетическую модификацию, механизмы которой недостаточно изучены на молекулярном уровне, что приводит к активации эндогенной сети регуляторов плюрипотентности [44].

Они устанавливают самоподдерживающуюся схему ауторегуляторных петель, которые впоследствии поддерживают стабильное состояние клетки, в связи с чем больше не требуется экспрессия экзогенных ТФ [45]. Независимость ТФ, демонстрируемая либо потерей трансгенов ТФ (переносимых фрагментов ДНК) из клеток (если используются методы без интеграции), либо их глубоким подавлением (в случае интегрирующих векторов), служит ключевым признаком, идентифицирующим индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) высокого качества, подвергшиеся полному перепрограммированию [46]. Стабильные линии ИПСК обладают способностью к неограниченному культивированию, размножению и криоконсервации, сохраняя при этом свои генетические, эпигенетические и фенотипические характеристики [47–49]. Для генерации и

поддержания человеческих ИПСК используются определенные среды и оптимизированные условия культивирования, как на фидерных клетках (обычно митотически инактивированных мышечных эмбриональных фибробластах, подвергшихся УФ-облучению), так и в бесфидерных системах [50].

Молекулярные механизмы перепрограммирования соматических клеток в ИПСК. Молекулярные механизмы, регулирующие процесс перепрограммирования соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), включают в себя сложные эпигенетические модификации. В процессе дифференцировки плюрипотентных клеток в соматические происходит приобретение эпигенетической «памяти», сопровождающееся масштабной реорганизацией хроматина, что приводит к инактивации генов, необходимых для поддержания плюрипотентности, и активации генов, определяющих соматическую идентичность [51]. Индукция плюрипотентности, напротив, требует стирания соматических характеристик, что подразумевает частичную реверсию онтогенетических событий [52–54].

Перепрограммирование протекает в два этапа: ранний и поздний. На раннем этапе происходит репрессия соматических генов и активация ранних генов, ассоциированных с плюрипотентностью. На позднем этапе активируются «поздние» гены плюрипотентности. Ранние этапы характеризуются стохастичностью, вероятно, из-за ограниченного доступа факторов OSKM (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) и других транскрипционных регуляторов к компактизированному хроматину, в то время как поздние этапы кажутся более детерминированными [55].

Помимо общих механизмов, таких как двухфазная транскрипционная динамика, существуют траектории перепрограммирования, специфичные для каждого типа соматических клеток [56]. В целом перепрограмми-

рование включает глубокую реорганизацию структуры хроматина и эпигенома, а также изменения в метаболизме, клеточной сигнализации и внутриклеточном транспорте [57–59]. Поскольку ИПСК часто получают из фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет важную роль в процессе перепрограммирования [60].

Основные преимущества использования ИПСК. Характеристики, которые дают ИПСК уникальный статус в качестве моделей рака, тесно связаны с их свойствами как плюрипотентных клеток. Во-первых, их неограниченное самообновление дает возможность охватить весь неповрежденный геном одной раковой клетки и амплифицировать его в неограниченное количество копий. Неограниченное расширение может, по крайней мере теоретически, быть достигнуто без фенотипических дрейфов (случайных изменений частот аллелей и генотипов), поскольку плюрипотентное состояние является однородным, стабильным и самоподдерживающимся *in vitro* [61; 62]. Во-вторых, их широкий потенциал развития дает возможность изучать эффекты определенного генотипа рака или определенной мутации-драйвера, мутации, которая, как считается, управляет онкогенезом, в различных типах клеток и на различных стадиях развития, предоставляя уникальную систему, с помощью которой можно решать такие вопросы, как, например, требуется ли для онкогена определенная ограниченная ткань эпигенетическая среда для проявления им своего опухолеродного потенциала и действуют ли общие или различные пути ниже общего онкогена в различных тканях. Это также может дать возможность проводить исследования клеток, являющихся источником рака, т.е. нормальных клеток, в которых процесс трансформации был инициирован приобретением первой мутации, способствующей развитию рака [63], и помочь выявить общие черты среди различных типов рака, вызванных

общим онкогеном, с целью поиска терапевтических мишеней.

ИПСК особенно хорошо подходят для углубленных механистических исследований, поскольку они обеспечивают масштабируемый источник однородного клеточного материала, позволяющий проводить хорошо контролируемые эксперименты [64]. Поскольку они позволяют изучать фенотипы на молекулярном и клеточном уровне – фенотипы, которые более близки к механизмам заболевания, чем фенотипы на уровне органа или целого организма, – они предлагают редуccionистский подход к исследованиям основных механизмов опухолеобразования, реакции на лекарственные препараты и устойчивости к ним [65]. Влияние специфических генетических поражений на клеточный и молекулярный фенотип и взаимодействие между сопутствующими мутациями можно подробно изучить с помощью полногеномных молекулярных анализов, поскольку можно относительно легко получить большое количество клеток [66]. По той же причине возможны генетические и химические скрининги и другие высокопроизводительные анализы. Благодаря простоте субклонирования отдельных клеток, ИПСК легко поддаются введению точных генетических модификаций с помощью системы CRISPR–Cas9 (технология редактирования генома, позволяющая производить точечные изменения в ДНК) или других инструментов редактирования генома [67]. Таким образом, специфические мутации генов, по отдельности или в комбинациях, могут быть сконструированы в нормальных ИПСК или, наоборот, исправлены в раковых ИПСК, чтобы обеспечить комплементарные изогенные системы.

Перепрограммирование представляет собой клональный процесс, и теоретически можно получить ИПСК, включающие отдельные клоны на различных стадиях эволюции рака, в том числе доминирующие и второсте-

пенные клоны. Эта возможность обеспечивается путем перепрограммирования образца опухоли и последующей ретроспективной идентификации на основе распределения мутаций в исходной опухоли [68].

Существует также подход к моделированию многостадийного рака, который включает перспективное моделирование приобретения кооперативных событий в ИПСК, несущих предраковые или ранние генетические поражения. «ИПСК-подобная» линия из аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека сгенерировала предраковые поражения, напоминающие интраэпителиальную неоплазию поджелудочной железы у мышей, и прогрессировала до инвазивного рака [69]. Это указывает на то, что в некоторых случаях перепрограммирование может привести к клеткам, которые «возвращаются» к менее агрессивной стадии рака, возможно, путем изменения эпигенетического состояния исходных раковых клеток. Необходимы дополнительные исследования перепрограммирования рака, чтобы определить, является ли это распространенным явлением и отражает ли оно зависимость конкретных видов рака от эпигенетических аберраций.

ИПСК для разработки противораковых вакцин и иммунотерапии. Иммунотерапия рака, задействующая собственные иммунные клетки человека всё еще остается эффективным методом. ИПСК предлагают новый путь для разработки противораковых вакцин и иммунотерапии [70]. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) обладают потенциалом быть генетически модифицированными для продукции опухолеспецифических антигенов, способных индуцировать активацию иммунитета [71]. Данные ИПСК могут быть направленно дифференцированы в дендритные клетки, что является критически важным этапом для инициации и поддержания эффективного противоопухолевого иммунного ответа [72].

Затем полученные из ИПСК антигенпрезентирующие клетки можно использовать для стимуляции иммунной системы пациента, подготавливая ее к распознаванию и атаке раковых клеток, экспрессирующих специфические опухолевые антигены. Этот подход обещает разработку персонализированной иммунотерапии, нацеленной на уникальные характеристики раковых клеток каждого пациента [73].

Текущие проблемы и ограничения моделирования рака человека с помощью ИПСК. Наиболее значимыми уязвимыми процессами в создании моделей рака на основе ИПСК являются эффективность перепрограммирования злокачественных клеток и способность дифференцировать ИПСК в интересующий тип клеток. Несколько недавних исследований предполагают, что раковые клетки, как правило, более устойчивы к перепрограммированию, чем нормальные клетки [74]. Однако успешность создания линии ИПСК вполне может зависеть от типа рака, принимая во внимание, что линии ИПСК были успешно получены от нескольких пациентов с миелопролиферативной неоплазией [75].

Генетические аберрации способны оказывать существенное влияние, как позитивное, так и негативное, на результативность процесса репрограммирования. В частности, инактивация гена *TP53*, функционирующего как супрессор опухолевого роста, способствует оптимизации процесса репрограммирования. В то же время мутации, затрагивающие гены, входящие в сигнальный путь анемии Фанкони, демонстрируют ингибирующее воздействие на данный процесс [76; 77]. Нельзя исключать возможность того, что некоторые генетические поражения, связанные с раком, могут быть несовместимы с генерацией ИПСК, поскольку такие поражения могут влиять на пути, необходимые для индукции или поддержания плюрипотентности. Результативность процесса перепрограммирования

может варьироваться в зависимости от типа раковых клеток. Это может быть обусловлено биологическими особенностями клеток, такими как эпигенетические изменения, дефекты в механизмах ответа на повреждения ДНК, накопленные повреждения ДНК, нестабильность генома или индуцированное онкогенами клеточное старение. Также возможны технические трудности, связанные с проблемами диссоциации или стимуляции роста жизнеспособных раковых клеток из опухолевого образца. Неслучайно, первые модели рака, основанные на ИПСК, были разработаны для гематологических злокачественных опухолей и предраковых состояний [78; 79], поскольку раковые клетки в этих случаях легко извлекаются в виде отдельных клеток. Длительный рост *ex vivo*, необходимый для получения обычных линий раковых клеток, не является обязательным условием для перепрограммирования, но, несмотря на это, почти всегда требуется некоторое деление клеток [80; 81]. Вероятно, получение линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из определенных раковых тканей может быть затруднено или невозможно, и этиологические факторы этого явления остаются невыясненными. Усовершенствование стандартных протоколов подготовки опухолевых тканей для оптимизации выделения жизнеспособных клеток, а также разработка специализированных сред культивирования для стимуляции их пролиферации потенциально могут расширить спектр опухолей, пригодных для репрограммирования. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), высвобождаемые солидными опухолями в кровотоки, могут служить альтернативным и более доступным источником для клеточного репрограммирования, несмотря на их склонность к дифференцировке в зрелые клональные линии, что связано с метастатическим потенциалом ЦОК. Разработка инновационных методов репрограммирования, отличающихся высо-

кой эффективностью и использующих альтернативные факторы репрограммирования (например, LIN28, NANOG) или их комбинацию с факторами Яманаки, адаптированных к генетическому профилю конкретных типов рака, может способствовать преодолению существующих трудностей в процессе репрограммирования.

Вторым ограничивающим фактором является получение клеток определенного типа из ИПСК, что подразумевает их направленную дифференциацию с целью формирования определенной линии, которая в свою очередь сопровождается терминальной дифференциацией. Учитывая, что большинство, если не все, раковые заболевания возникают из тканеспецифичных стволовых и прогениторных клеток [82], для методики моделирования в основном требуется получить их на более ранней стадии развития, а не терминально дифференцированные функциональные типы клеток. Однако определение успешной дифференцировки клеток может быть затруднено из-за часто встречающейся аномальной экспрессии линейно-специфичных маркеров в раковых клетках. В связи с этим существует острая потребность в разработке усовершенствованных протоколов дифференцировки, характеризующихся высокой производительностью, возможностью масштабирования, использованием реагентов с четко определенным составом и в перспективе возможностью автоматизации [83]. Такие протоколы позволят более точно оценивать степень дифференцировки и получать более предсказуемые результаты в исследованиях.

Поскольку протоколы дифференциации ИПСК еще не до конца сформированы, общей проблемой моделирования заболеваний с помощью ИПСК является определение степени дифференцировки. Использование условных аллелей может, как минимум частично, нивелировать указанную проблему, обеспе-

чивая возможность введения специфических генетических изменений на более поздних этапах дифференцировки [84]. В качестве альтернативного подхода детальное поэтапное фенотипирование позволяет установить стадию дифференцировки, на которой впервые проявляется клеточный фенотип.

Еще одним фактором, усложняющим анализ, является то, что большинство методик дифференцировки генерируют клетки, находящиеся на менее зрелых стадиях развития, чем их естественные аналоги, демонстрируя характеристики, более близкие к эмбриональным или фетальным клеткам, нежели к зрелым типам клеток [85; 86]. Несмотря на постоянное совершенствование протоколов для контроля созревания клеток *in vitro*, параллельно необходимо проводить тщательную характеристику фенотипов производных клеточных типов, ассоциированных с заболеванием. Это позволит определить, какие характеристики зависят от созревания в процессе развития, а какие потенциально являются независимыми от него.

Анализ процессов перепрограммирования соматических клеток подчеркнул комплексность трансформации клеток, происходящей при формировании плюрипотентных стволовых клеток, включающей как детерминированные, так и вероятностные компоненты [87]. Данные исследования позволяют понять ключевую роль факторов транскрипции в регулировании экспрессии генов, значимость эпигенетических модификаций в определении клеточной судьбы и синергетическое взаимодействие между различными факторами, участвующими в перепрограммировании. Эти результаты согласуются с исследованиями, демонстрирующими, что факторы транскрипции, такие как Oct4, Sox2, Klf4 и c-Мус, играют решающую роль в инициации и поддержании плюрипотентности. Эпигенетические механизмы, включая модификации гистонов и метили-

рование ДНК, также критически важны для стабилизации состояния плюрипотентности и подавления экспрессии генов, характерных для дифференцированных клеток.

С ростом понимания механизмов перепрограммирования продолжают появляться новые методы эффективного и экономически выгодного получения ИПСК. Например, недавние исследования указывают на разработку максимально улучшенных протоколов перепрограммирования соматических клеток в будущем [88]. Что касается актуальности и перспектив, то, бесспорно, ИПСК являются мощным инструментом для изучения молекулярных механизмов опухолеобразования и разработки новых методов лечения рака. Возможность генерировать ИПСК из раковых клеток позволяет изучать опухоли отдельно взятых пациентов, что приводит к персонализированным методам лечения, которые могут быть более эффективными и иметь меньше побочных эффектов. ИПСК находят применение в создании инновационных иммунотерапевтических подходов, демонстрирующих значительный потенциал

в терапии отдельных онкологических заболеваний. Сверх того ИПСК предоставляют специализированную платформу для фармакологического скрининга и разработки новых противораковых терапевтических стратегий.

Выводы

Использование ИПСК в моделировании различных типов опухолевых клеток позволяет исследователям проверять эффективность и безопасность потенциальных новых противораковых препаратов перед их тестированием на животных моделях или клинических испытаниях на людях. Несмотря на все хорошие стороны, все еще остается много нерешенных моментов. Одной из этих проблем выступают опухолеродные свойства ИПСК, которые могут привести к образованию тератом или других типов опухолей. Кроме того, необходимо повысить эффективность генерации ИПСК, а также тщательно оценить безопасность и эффективность терапии на их основе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Медведев С.П. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, редактирование геномов и генетически кодируемые биосенсоры: синтез технологий для решения биомедицинских задач. *Гены и Клетки* 2020; 15 (S3): 141–142. EDN UIHCHX. / Medvedev S.P. Induced pluripotent stem cells, genome editing and genetically encoded biosensors: synthesis of technologies for solving biomedical problems. *Geni i Kletki* 2020; 15 (S3): 141–142. EDN UIHCHX (in Russian).
2. Miura K., Oiwa Y., Kawamura Y. Induced pluripotent stem cells from cancer-resistant naked mole-rats. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1319: 329–339. DOI: 10.1007/978-3-030-65943-1_13. PMID: 34424523.
3. Yagi M., Horng J.E., Hochedlinger K. Manipulating cell fate through reprogramming: approaches and applications. *Development.* 2024; 151 (19): dev203090. DOI: 10.1242/dev.203090. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39348466; PMCID: PMC11463964.
4. Nguyen R., Da Won Bae S., Qiao L., George J. Developing liver organoids from induced pluripotent stem cells (iPSCs): An alternative source of organoid generation for liver cancer research. *Cancer Lett.* 2021 Jun 28; 508: 13–17. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.03.017. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33771683.

5. Ковалев В.А., Южакова Е.А. Использование ИПСК для моделирования нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Гентингтона. *Forcipe* 2022; 5 (S3): 198–199. / Kovalev V.A., Yujakova E.A. The use of induced pluripotent stem cells for modeling neurodegenerative diseases using Huntington's disease as an example. *Forcipe* 2022; 5 (S3): 198–199 (in Russian).
6. Gania Z., Noorintan S.T., Septiari N.P.D.P., Fitriany D.S., Torizal F.G. Strategies for generating human pluripotent stem cell-derived-organoid culture for disease modeling, drug screening, and regenerative therapy. *Future Pharmacology*. 2022; 2 (3): 360–376. DOI: 10.3390/futurepharmacol2030025
7. Мележникова Н.О., Домнина А.П., Горячая Т.С., Петросян М.А. Клеточные технологии в фармакологических исследованиях. Настоящее и будущее. *Цитология* 2018; 60 (9): 673–678. DOI: 10.7868/S0041377118090023. EDN PHXPJF. / Meleznikova N.O., Domnina A.P., Goryachaya T.S., Petrosyan M.A. Cell technologies in pharmacological research. Present and future. *Citologiya* 2018; 60 (9): 673–678. DOI: 10.7868/S0041377118090023. EDN PHXPJF (in Russian).
8. Liu X., Li C., Zheng K. et al. Chromosomal aberration arises during somatic reprogramming to pluripotent stem cells. *Cell Div*. 2020; 15 (1): 12. DOI: 10.1186/s13008-020-00068-z. PMID: 33292330; PMCID: PMC7641821.
9. Uhlmann C., Nickel A.C., Picard D. et al. Progenitor cells derived from gene-engineered human induced pluripotent stem cells as synthetic cancer cell alternatives for in vitro pharmacology. *Biotechnol J*. 2022; 17 (6): e2100693. DOI: 10.1002/biot.202100693. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35334498.
10. Peng T., Ma X., Hua W. et al. Individualized patient tumor organoids faithfully preserve human brain tumor ecosystems and predict patient response to therapy. *Cell Stem Cell*. 2025; 32 (4): 652–669.e11. DOI: 10.1016/j.stem.2025.01.002. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39938519.
11. Wang H., Calvisi D.F., Chen X. Organoids for the study of liver cancer. *Semin Liver Dis*. 2021; 41 (1): 19–27. DOI: 10.1055/s-0040-1719176. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33764482; PMCID: PMC8522208.
12. Yao C., Yao R., Luo H., Shuai L. Germline specification from pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 74. DOI: 10.1186/s13287-022-02750-1. PMID: 35189957; PMCID: PMC8862564.
13. Ito K., Nagata K., Ohta S. et al. The oncogene-dependent resistance to reprogramming unveils cancer therapeutic targets. *Cell Rep*. 2022; 39 (4): 110721. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110721. PMID: 35476996.
14. Majumder B. et al. Predicting clinical response to anticancer drugs using an ex vivo platform that captures tumour heterogeneity. *Nature communications* 2015; 6 (1): 6169.
15. Gould S.E., Junttila M.R., de Sauvage F.J. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine* 2015; 21 (5): 431–439.
16. Day C.P., Merlino G., Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. *Cell*. 2015; 163 (1): 39–53. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.068. PMID: 26406370; PMCID: PMC4583714.
17. Calejo I., Heinrich M.A., Zambito G., Mezzanotte L., Prakash J., Moreira Teixeira L. Advancing tumor microenvironment research by combining organs-on-chips and biosensors. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1379: 171–203. DOI: 10.1007/978-3-031-04039-9_7. PMID: 35760992.
18. Chebelgerdi M., Behdarvand Dehkordi F. et al. Exploring the promising potential of induced pluripotent stem cells in cancer research and therapy. *Mol Cancer*. 2023; 22 (1): 189. DOI: 10.1186/s12943-023-01873-0. PMID: 38017433; PMCID: PMC10683363.

19. Sarker D.B., Xue Y., Mahmud F., Jocelyn J.A., Sang Q.A. Interconversion of cancer cells and induced pluripotent stem cells. *Cells* 2024; 13 (2): 125. DOI: 10.3390/cells13020125. PMID: 38247819; PMCID: PMC10814385.
20. Aldoghabchi A.F., Chong Z.X., Yeap S.K., Cheong S.K., Ho W.Y., Ong A.H.K. Stem cells for cancer therapy: Translating the uncertainties and possibilities of stem cell properties into opportunities for effective cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (2): 1012. DOI: 10.3390/ijms24021012. PMID: 36674525; PMCID: PMC9864033.
21. Marcoux P., Hwang J.W., Desterke C., Imeri J., Bennaceur-Griscelli A., Turhan A.G. Modeling RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Generation of lung progenitor cells (LPCs) from patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Cells* 2023; 12 (24): 2847. DOI: 10.3390/cells12242847. PMID: 38132167; PMCID: PMC10742233.
22. Ku C.C., Wuputra K., Pan J.B. et al. Generation of human stomach cancer iPSC-derived organoids induced by helicobacter pylori infection and their application to gastric cancer research. *Cells* 2022; 11 (2): 184. DOI: 10.3390/cells11020184. PMID: 35053302; PMCID: PMC8773924.
23. Wuputra K., Ku C.C., Kato K., Wu D.C., Saito S., Yokoyama K.K. Translational models of 3-D organoids and cancer stem cells in gastric cancer research. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12 (1): 492. DOI: 10.1186/s13287-021-02521-4. PMID: 34488885; PMCID: PMC8420044.
24. Lob J.K., Wang M.L., Cheong S.K. et al. The study of cancer cell in stromal environment through induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. *J Chin Med Assoc.* 2022; 85 (8): 821–830. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000759. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666590.
25. Wang T., Pine A.R., Kotini A.G. et al. Sequential CRISPR gene editing in human iPSCs charts the clonal evolution of myeloid leukemia and identifies early disease targets. *Cell Stem Cell.* 2021; 28 (6): 1074–1089.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2021.01.011. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33571445; PMCID: PMC8178190.
26. Schloo C., Kutscher L.M. Modeling brain and neural crest neoplasms with human pluripotent stem cells. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (7): 1225–1235. DOI: 10.1093/neuonc/noad034. PMID: 36757217; PMCID: PMC10326493.
27. Liu R., Qian K., Xiao Y., Jiang W. Generation of two induced pluripotent stem cell lines from blood cells of a prostate cancer patient carrying germline mutation in CHEK2. *Stem Cell Res.* 2021; 53: 102299. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102299. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33780728.
28. Blelloch R.H., Hochedlinger K., Yamada Y. et al. Nuclear cloning of embryonal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (39): 13985–90. DOI: 10.1073/pnas.0405015101. Epub 2004 Aug 11. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 28; 101 (39): 14305. PMID: 15306687; PMCID: PMC521109.
29. Roy N.S., Kumari M., Alam K. et al. Development of bioengineered 3D patient derived breast cancer organoid model focusing dynamic fibroblast-stem cell reciprocity. *Prog Biomed Eng (Bristol)* 2024; 7 (1). DOI: 10.1088/2516-1091/ad9dcb. PMID: 39662055.
30. Granados K., Poelchen J., Novak D., Utikal J. Cellular reprogramming-A model for melanoma cellular plasticity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (21): 8274. DOI: 10.3390/ijms21218274. PMID: 33167306; PMCID: PMC7663830.
31. Cerneckis J., Cai H., Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9 (1): 112. DOI: 10.1038/s41392-024-01809-0. PMID: 38670977; PMCID: PMC11053163.

32. Mo J., Anastasaki C., Chen Z. et al. Humanized neurofibroma model from induced pluripotent stem cells delineates tumor pathogenesis and developmental origins. *J Clin Invest.* 2021; 131 (1): e139807. DOI: 10.1172/JCI139807. PMID: 33108355; PMCID: PMC7773354.
33. Kim J.H., Hong J.H., Kang K.W. et al. Generation of the human pluripotent stem cell lines KUMi005-A from a patients with multiple myeloma. *Stem Cell Res.* 2022; 65: 102939. DOI: 10.1016/j.scr.2022.102939. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36332466.
34. Corominas-Faja B., Cufi S., Oliveras-Ferraro C. et al. Nuclear reprogramming of luminal-like breast cancer cells generates Sox2-overexpressing cancer stem-like cellular states harboring transcriptional activation of the mTOR pathway. *Cell Cycle* 2013; 12 (18): 3109–24. DOI: 10.4161/cc.26173. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23974095; PMCID: PMC3875684.
35. Becklin K.L., Draper G.M., Madden R.A. et al. Developing bottom-up induced pluripotent stem cell derived solid tumor models using precision genome editing technologies. *CRISPR J.* 2022; 5 (4): 517–535. DOI: 10.1089/crispr.2022.0032. PMID: 35972367; PMCID: PMC9529369.
36. Sidhu I., Barwe S.P., Pillai R.K., Gopalakrishnapillai A. Harnessing the power of induced pluripotent stem cells and gene editing technology: Therapeutic implications in hematological malignancies. *Cells* 2021; 10 (10): 2698. DOI: 10.3390/cells10102698. PMID: 34685678; PMCID: PMC8534597.
37. Guo T., Wei Q. Cell reprogramming techniques: Contributions to cancer therapy. *Cell Reprogram.* 2023; 25 (4): 142–153. DOI: 10.1089/cell.2023.0011. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37530737.
38. Tatwavedi D., Pellagatti A., Boulwood J. Recent advances in the application of induced pluripotent stem cell technology to the study of myeloid malignancies. *Adv Biol Regul.* 2024; 91: 100993. DOI: 10.1016/j.jbior.2023.100993. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37827894.
39. Takeuchi K., Tabe S., Takahashi K. et al. Incorporation of human iPSC-derived stromal cells creates a pancreatic cancer organoid with heterogeneous cancer-associated fibroblasts. *Cell Rep.* 2023; 42 (11): 113420. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113420. Epub 2023 Nov 12. PMID: 37955987.
40. Teliam G., Desterke C., Imeri J. et al. Modeling Global genomic instability in chronic myeloid leukemia (CML) using patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Cancers (Basel).* 2023; 15 (9): 2594. DOI: 10.3390/cancers15092594. PMID: 37174060; PMCID: PMC10177163.
41. Cerneckis J., Cai H., Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9 (1): 112. DOI: 10.1038/s41392-024-01809-0. PMID: 38670977; PMCID: PMC11053163.
42. He R., Weng Z., Liu Y. et al. Application of induced pluripotent stem cells in malignant solid tumors. *Stem Cell Rev Rep.* 2023; 19 (8): 2557–2575. DOI: 10.1007/s12015-023-10633-y. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37755647; PMCID: PMC10661832.
43. Deng W., Jacobson E.C., Collier A.J., Plath K. The transcription factor code in iPSC reprogramming. *Curr Opin Genet Dev.* 2021; 70: 89–96. DOI: 10.1016/j.gde.2021.06.003. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246082; PMCID: PMC9469655.
44. Shamsian A., Sabehnasagh R., Norouzy A. et al. Cancer cells as a new source of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13 (1): 459. DOI: 10.1186/s13287-022-03145-y. PMID: 36064437; PMCID: PMC9446809.
45. Giallongo S., Rebakova D., Raffaele M. et al. Redox and epigenetics in human pluripotent stem cells differentiation. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34 (4): 335–349. DOI: 10.1089/ars.2019.7983. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32567336.

46. Chen K., Li Y., Wang B. *et al.* Patient-derived models facilitate precision medicine in liver cancer by remodeling cell-matrix interaction. *Front Immunol.* 2023; 14: 1101324. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101324. PMID: 37215109; PMCID: PMC10192760.
47. Taguchi J., Shibata H., Kabata M. *et al.* DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 5041. DOI: 10.1038/s41467-021-25249-4. PMID: 34413299; PMCID: PMC8377058.
48. Tapia N., Schöler H.R. Molecular obstacles to clinical translation of iPSCs. *Cell Stem Cell.* 2016; 19 (3): 298–309. DOI: 10.1016/j.stem.2016.06.017. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27452174.
49. Krijger P.H., Di Stefano B., de Wit E. *et al.* Cell-of-origin-specific 3D genome structure acquired during somatic cell reprogramming. *Cell Stem Cell.* 2016; 18 (5): 597–610. DOI: 10.1016/j.stem.2016.01.007. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26971819; PMCID: PMC4858530.
50. Lan T., Luo M., Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2021; 14 (1): 195. DOI: 10.1186/s13045-021-01208-w. PMID: 34789315; PMCID: PMC8596342.
51. Zhu J., Adli M., Zou J.Y. *et al.* Genome-wide chromatin state transitions associated with developmental and environmental cues. *Cell* 2013; 152 (3): 642–54. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.033. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23333102; PMCID: PMC3563935.
52. Wu Y., Chen K., Xing G. *et al.* Phospholipid remodeling is critical for stem cell pluripotency by facilitating mesenchymal-to-epithelial transition. *Sci Adv.* 2019; 5 (11): eaax7525. DOI: 10.1126/sciadv.aax7525. PMID: 31807705; PMCID: PMC6881163.
53. Apostolou E., Hochedlinger K. Chromatin dynamics during cellular reprogramming. *Nature* 2013; 502 (7472): 462–71. DOI: 10.1038/nature12749. PMID: 24153299; PMCID: PMC4216318.
54. Cacchiarelli D., Trapnell C., Ziller M.J. *et al.* Integrative analyses of human reprogramming reveal dynamic nature of induced pluripotency. *Cell* 2015; 162 (2): 412–424. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.016. PMID: 26186193; PMCID: PMC4511597.
55. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663–76. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16904174.
56. Nefzger C.M., Rossello F.J., Chen J. *et al.* Cell Type of origin dictates the route to pluripotency. *Cell Rep.* 2017; 21 (10): 2649–2660. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.029. PMID: 29212013
57. Borkent M., Bennett B.D., Lackford B. *et al.* A serial shRNA screen for roadblocks to reprogramming identifies the protein modifier SUMO2. *Stem Cell Reports.* 2016; 6 (5): 704–716. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.02.004. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26947976; PMCID: PMC4939549.
58. Buckley S.M., Aranda-Orgilles B., Strikoudis A. *et al.* Regulation of pluripotency and cellular reprogramming by the ubiquitin-proteasome system. *Cell Stem Cell.* 2012; 11 (6): 783–98. DOI: 10.1016/j.stem.2012.09.011. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23103054; PMCID: PMC3549668.
59. Qin H., Diaz A., Blouin L. *et al.* Systematic identification of barriers to human iPSC generation. *Cell* 2014; 158 (2): 449–461. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.040. PMID: 25036638; PMCID: PMC4130998.
60. Ray A., Joshi J.M., Sundaravadivelu P.K. *et al.* An Overview on promising somatic cell sources utilized for the efficient generation of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17 (6): 1954–1974. DOI: 10.1007/s12015-021-10200-3. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100193.
61. Kytälä A., Moraghebi R., Valensisi C. *et al.* Genetic variability overrides the impact of parental cell type and determines ipsc differentiation potential. *Stem Cell Reports.* 2016; 6 (2): 200–12. DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.12.009. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26777058; PMCID: PMC4750096.

62. Fang Y.H., Wang S.P.H., Gao Z.H. *et al.* Efficient cardiac differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into induced pluripotent stem cells and their potential immune privilege. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2359. DOI: 10.3390/ijms21072359. PMID: 32235313; PMCID: PMC7177657.
63. Shamsian A., Sabehnasagh R., Norouzy A. *et al.* Cancer cells as a new source of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13 (1): 459. DOI: 10.1186/s13287-022-03145-y. PMID: 36064437; PMCID: PMC9446809.
64. Ghosh S., Nehme R., Barrett L.E. Greater genetic diversity is needed in human pluripotent stem cell models. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 7301. DOI: 10.1038/s41467-022-34940-z. PMID: 36435871; PMCID: PMC9701202.
65. Mishra H.K., Kalyuzhny A. Revolutionizing cancer treatments through stem cell-derived CAR T cells for immunotherapy: Opening new horizons for the future of oncology. *Cells* 2024; 13 (18): 1516. DOI: 10.3390/cells13181516. PMID: 39329700; PMCID: PMC11430090.
66. Aboul-Soud M.A.M., Alzabrani A.J., Mahmoud A. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) - roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening. *Cells* 2021; 10 (9): 2319. DOI: 10.3390/cells10092319. PMID: 34571968; PMCID: PMC8467501.
67. Sterneckert J.L., Reinhardt P., Schöler H.R. Investigating human disease using stem cell models. *Nat Rev Genet.* 2014; 15 (9): 625–39. DOI: 10.1038/nrg3764. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25069490.
68. Maruoka S., Ojima T., Iwamoto H. *et al.* Tumor RNA transfected DCs derived from iPS cells elicit cytotoxicity against cancer cells induced from colorectal cancer patients in vitro. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 3295. DOI: 10.1038/s41598-022-07305-1. PMID: 35228610; PMCID: PMC8885822.
69. Hassan G., Obara T., Afify S.M. *et al.* Different pancreatic cancer microenvironments convert iPSCs into cancer stem cells exhibiting distinct plasticity with altered gene expression of metabolic pathways. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41 (1): 29. DOI: 10.1186/s13046-021-02167-3. PMID: 35063003; PMCID: PMC8781112.
70. Huang K.C., Chen W.T., Chen J.Y. *et al.* Neoantigen-augmented iPSC cancer vaccine combined with radiotherapy promotes antitumor immunity in poorly immunogenic cancers. *NPJ Vaccines.* 2024; 9 (1): 95. DOI: 10.1038/s41541-024-00881-5. PMID: 38821980; PMCID: PMC11143272.
71. Sami A. Next generation stem cells and their implications in cancer therapy. *J Pak Med Assoc.* 2023; 73 (2): S98–S104. DOI: 10.47391/JPMA.AKUS-16. PMID: 36788400.
72. Li Y.R., Dunn Z.S., Zhou Y., Lee D., Yang L. Development of stem cell-derived immune cells for off-the-shelf cancer immunotherapies. *Cells* 2021; 10 (12): 3497. DOI: 10.3390/cells10123497. PMID: 34944002; PMCID: PMC8700013.
73. Wang R., Zhu T., Hou B., Huang X. An iPSC-derived exosome-pulsed dendritic cell vaccine boosts antitumor immunity in melanoma. *Mol Ther.* 2023; 31 (8): 2376–2390. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.06.005. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37312452; PMCID: PMC10422017.
74. Chakrabarty K., Shetty R., Argulwar S., Das D., Ghosh A. Induced pluripotent stem cell-based disease modeling and prospective immune therapy for coronavirus disease 2019. *Cytotherapy.* 2022; 24 (3): 235–248. DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.08.003. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34656419; PMCID: PMC8437760.
75. Kotini A.G., Carcamo S., Cruz-Rodriguez N. *et al.* Patient-derived ipscs faithfully represent the genetic diversity and cellular architecture of human acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Discov.* 2023; 4 (4): 318–335. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0167. PMID: 37067914; PMCID: PMC10320625.

76. Che Y.H., Lee H., Kim Y.J. New insights into the epitranscriptomic control of pluripotent stem cell fate. *Exp Mol Med.* 2022; 54 (10): 1643–1651. DOI: 10.1038/s12276-022-00824-x. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36266446; PMCID: PMC9636187.

77. Lange L., Esteban M.A., Schambach A. Back to pluripotency: fully chemically induced reboot of human somatic cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 244. DOI: 10.1038/s41392-022-01109-5. PMID: 35853857; PMCID: PMC9296443.

78. Doulatov S. iPSC models of leukemia come of age. *Blood Cancer Discov.* 2023; 4 (4): 252–253. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0041. PMID: 37067903; PMCID: PMC10320630.

79. Deslauriers A.G., Kotini A.G., Papapetrou E.P. Modeling leukemia stem cells with patient-derived induced pluripotent stem cells. *Methods Mol Biol.* 2021; 2185: 411–422. DOI: 10.1007/978-1-0716-0810-4_26. PMID: 33165864; PMCID: PMC7821974.

80. Scesa G., Adami R., Bottai D. iPSC Preparation and epigenetic memory: Does the tissue origin matter? *Cells* 2021; 10 (6): 1470. DOI: 10.3390/cells10061470. PMID: 34208270; PMCID: PMC8230744.

81. Li Y., Darabi R. Role of epigenetics in cellular reprogramming; from iPSCs to disease modeling and cell therapy. *J Cell Biochem.* 2022; 123 (2): 147–154. DOI: 10.1002/jcb.30164. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34668236; PMCID: PMC8860854.

82. Scesa G., Adami R., Bottai D. iPSC preparation and epigenetic memory: does the tissue origin matter? *Cells* 2021; 10 (6): 1470. DOI: 10.3390/cells10061470. PMID: 34208270; PMCID: PMC8230744.

83. Choi S.R., Yang Y., Huang K.Y., Kong H.J., Flick M.J., Han B. Engineering of biomaterials for tumor modeling. *Mater Today Adv.* 2020; 8: 100117. DOI: 10.1016/j.mtadv.2020.100117. Epub 2020 Nov 12. PMID: 34541484; PMCID: PMC8448271.

84. Pandelakis M., Delgado E., Ebrahimkhani M.R. CRISPR-based synthetic transcription factors *in vivo*: the future of therapeutic cellular programming. *Cell Syst.* 2020; 10 (1): 1–14. DOI: 10.1016/j.cels.2019.10.003. PMID: 31972154; PMCID: PMC7175797.

85. Polanco A., Kuang B., Yoon S. Bioprocess technologies that preserve the quality of iPSCs. *trends biotechnol.* 2020; 38 (10): 1128–1140. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.006. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32941792.

86. Reilly A., Doulatov S. Induced pluripotent stem cell models of myeloid malignancies and clonal evolution. *Stem Cell Res.* 2021; 52: 102195. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102195. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33592565; PMCID: PMC10115516.

87. Wilkinson A.C., Igarashi K.J., Nakauchi H. Haematopoietic stem cell self-renewal in vivo and ex vivo. *Nat Rev Genet.* 2020; 21 (9): 541–554. DOI: 10.1038/s41576-020-0241-0. Epub 2020 May 28. PMID: 32467607; PMCID: PMC7894993.

88. Kim Y., Jeong J., Choi D. Small-molecule-mediated reprogramming: a silver lining for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* 2020; 52 (2): 213–226. DOI: 10.1038/s12276-020-0383-3. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32080339; PMCID: PMC7062739.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кокаев Р.И. – вел общее руководство проектом, определил основные направления исследования и составил структуру обзора.

Мусаева И.И. – провела анализ существующих данных о применении индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в онкологии, подготовила раздел о текущем состоянии исследований.

Ислаев А.А.-Х. – исследовал методы получения и дифференцировки ИПСК, подготовил соответствующий раздел и сравнил с другими типами стволовых клеток.

Галаматова Х.А. – сосредоточилась на проблемах этики и безопасности использования ИПСК в изучении рака, подготовила информацию о регуляторных вопросах.

Вахаева Х.М. – обосновала перспективы применения ИПСК для персонализированной медицины в онкологии, предложила новые подходы к терапии.

Табалаева С.Г. – внесла вклад в обсуждение механизма действия ИПСК на клеточном уровне, включая молекулярные сигнальные пути.

Бубаева З.Х.-П. – провела систематический обзор литературы по использованию ИПСК в конкретных типах рака.

Дудагова Р.М. – участвовала в написании раздела о клинических испытаниях с использованием ИПСК, собрав данные о текущих исследованиях.

Тазбаева Р.С. – собрала данные о влиянии микроокружения опухолей на дифференцировку ИПСК и их взаимодействие с опухолевыми клетками.

Шапиянова М.Т. – редактировала текст, выявляя недочеты, отвечала за структурированность и последовательность утверждений и правильное оформление.

Кодзаева И.А. – собрала отзывы от других соавторов, участвовала в сборе информации, тщательном подборе источников литературы.

Карагодина Э.А. – подготовила раздел о современных подходах к анализу больших данных в контексте раковых исследований.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 23.04.2025

Одобрена: 06.06.2025

Принята к публикации: 10.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Проблемы и перспективы изучения раковых заболеваний на моделях индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Р.И. Кокаев, А.А. Ислаев, Х.А. Галаматова, Х.М. Вахаева, С.Г. Табалаева, З.Х.-П. Бубаева, Р.М. Дудагова, Р.С. Тазбаева, М.Т. Шапиянова, И.А. Кодзаева, И.И. Мусаева, Э.А. Карагодина // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 42–57. DOI: 10.17816/pmj42342-57

Please cite this article in English as: Kokaev R.I., Islaev A.A., Galamatova H.A., Vahaeva H.M., Tabalaeva S.G., Bubaeva Z.H-P., Dudagova R.M., Tazbaeva R.S., Shapiyanova M.T., Kodzaeva I.A., Musaeva I.I., Karagodina E.A. Problems and prospects for studying cancers on models of induced pluripotent stem cells. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 42-57. DOI: 10.17816/pmj42342-57

Научный обзор

УДК 616.36:615.065

DOI: 10.17816/pmj42358-74

ГЕПАТОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ (СОВЕЩАНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

С.В. Оковитый^{1,2}, К.Л. Райхельсон^{2,3*}, В.А. Ахмедов⁴, Л.Г. Вологжанина⁵, О.А. Гладков⁶, В.Р. Гречишникова⁷, Т.А. Деева⁷, А.И. Долгушина⁸, М.С. Жаркова⁷, И.В. Козлова⁹, Э.А. Кондрашина², М.В. Маевская⁷, Н.В. Марченко^{2,10}, Е.В. Пазенко^{2,3}, И.Ю. Пирогова¹¹, В.А. Приходько¹, М.К. Прашнова², Л.В. Тарасова¹², И.Б. Хлынов¹³, О.В. Хлынова⁵

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

²Санкт-Петербургский государственный университет,

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

⁴Омский государственный медицинский университет

© Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Гладков О.А., Гречишникова В.Р., Деева Т.А., Долгушина А.И., Жаркова М.С., Козлова И.В., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Пазенко Е.В., Пирогова И.Ю., В. А. Приходько, Прашнова М.К., Тарасова Л.В., Хлынов И.Б., Хлынова О.В., 2025

e-mail: kraikhelson@mail.ru

[Оковитый С.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4294-5531; Райхельсон К.Л.* (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-8821-6142; Ахмедов В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7603-8481; Вологжанина Л.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0003-3105-4645; Гладков О.А. – доктор медицинских наук, профессор, директор, главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области, ORCID: 0000-0003-1367-2079; Гречишникова В.Р. – аспирантка, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3851-626X; Деева Т.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ORCID: 0000-0002-3126-141X; Долгушина А.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-2569-1699; Жаркова М.С. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ORCID: 0000-0001-5939-1032; Козлова И.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, ORCID: 0000-0002-5056-4504; Кондрашина Э.А. – кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0002-0142-0264; Маевская М.В. – доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0001-8913-140X; Марченко Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ORCID: 0000-0002-6738-6417; Пазенко Е.В. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0002-7590-8932; Пирогова И.Ю. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1278-3746; Прашнова М.К. – кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0002-5402-8266; Приходько В.А. – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-4690-1811; Тарасова Л.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-1496-0689; Хлынов И.Б. – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ORCID: 0000-0002-0944-9811; Хлынова О.В. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4860-0112].

⁵Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
⁶Медицинский центр «Эвимед», г. Челябинск,
⁷Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
⁸Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,
⁹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
¹⁰Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,
¹¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва,
¹²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, г. Чебоксары,
¹³Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

HEPATOTROPIC THERAPY FOR DRUG-INDUCED LIVER INJURY (EXPERT MEETING)

**S.V. Okovityi^{1,2}, K.L. Raikhelson^{2,3*}, V.A. Akhmedov⁴, L.G. Vologzanina⁵, O.A. Gladkov⁶,
V.R. Grechishnikova⁷, T.A. Deeva⁷, A.I. Dolgushina⁸, M.S. Zharkova⁷, I.V. Kozlova⁹,
E.A. Kondrashina², M.V. Mayevskaya⁷, N.V. Marchenko^{2,10}, Ye.V. Pazenko^{2,3}, I.Yu. Pirogova¹¹,
V.A. Prikhodko¹, M.K. Prashnova², L.V. Tarasova¹², I.B. Khlynov¹³, O.V. Khlynova⁵**

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,

²Saint Petersburg State University,

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

⁴Omsk State Medical University,

⁵Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

⁶Medical Center "EVIMED", Chelyabinsk,

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

⁸South Ural State Medical University, Chelyabinsk,

⁹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

¹⁰Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician
A.M. Granov, Saint Petersburg,

¹¹People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow,

¹²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary,

¹³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

© Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Akhmedov V.A., Vologzanina L.G., Gladkov O.A., Grechishnikova V.R., Deeva T.A.,
Dolgushina A.I., Zharkova M.S., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Mayevskaya M.V., Marchenko N.V., Pazenko Ye.V.,
Pirogova I.Yu., Prikhodko V.A., Prashnova M.K., Tarasova L.V., Khlynov I.B., Khlynova O.V., 2025

e-mail: kraikhelson@mail.ru

[Okovityi S.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-4294-5531; Raikhelson K.L. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), ORCID: 0000-0002-8821-6142; Akhmedov V.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, ORCID: 0000-0002-7603-8481; Vologzanina L.G. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy №1, ORCID: 0000-0003-3105-4645; Gladkov O.A. – DSc (Medicine), Professor, Director, Chief External Specialist in Chemotherapy in the Chelyabinsk Region, ORCID: 0000-0003-1367-2079;

Grechishnikova V.R. – Postgraduate Student, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0002-3851-626X; Deeva T.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry of the Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, ORCID: 0000-0002-3126-141X; Dolgushina A.I. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, ORCID: 0000-0003-2569-1699; Zharkova M.S. – PhD (Medicine), Head of the Department of Hepatology of V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0001-5939-1032; Kozlova I.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, ORCID: 0000-0002-5056-4504; Kondrashina E.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0002-0142-0264; Mayevskaya M.V. – DSc (Medicine), Professor, ORCID: 0000-0001-8913-140X; Marchenko N.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Outpatient Center for Transplantation, Hepatology and Nephrology, ORCID: 0000-0002-6738-6417; Pazenko Ye.V. – PhD (Medicine), Researcher of the Scientific-Clinical and Educational Centre for Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0002-7590-8932; Pirogova I.Yu. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice, ORCID 0000-0003-1278-3746; Prashnova M.K. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0002-5402-8266; Prikhodko V.A. – PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-4690-1811; Tarasova L.V. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, ORCID: 0000-0003-1496-0689; Khlynov I.B. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-0944-9811; Khlynova O.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4860-0112].

Экспертным советом, объединившим специалистов в области гепатологии, были рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, оценивавших эффективность при лекарственных поражениях печени гепатотропных препаратов (адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты, орнитина, бикциклола, морфолина тиазотата, фосфолипидов, фиксированной комбинации инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота), глюкокортикоидов, а также экстракорпоральных методов детоксикации, проанализировано их включение в клинические рекомендации в различных странах.

Сформулированы показания к применению гепатотропных препаратов в зависимости от типа лекарственных поражений печени (гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный), а также при некоторых фенотипах лекарственных поражений печени.

Ключевые слова. Лекарственные поражения печени, лечение, холестатический тип, гепатоцеллюлярный тип, гепатотоксичность.

A joint council of experts in the field of hepatology reviewed the results of experimental and clinical studies evaluating the efficacy of hepatotropic drugs (ademetonine, ursodeoxycholic acid, ornithine, bicyclol, morpholinium tiazotate, phospholipids, a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid), glucocorticoids, extracorporeal detoxification methods in drug-induced liver injury (DILI); inclusion of these medications and treatment methods in clinical guidelines in various countries was analyzed.

Indications for the use of hepatotropic drugs were formulated depending on the pattern of DILI (hepatocellular, cholestatic, mixed), as well as in some DILI phenotypes.

Keywords. Drug-induced liver injury, treatment, cholestatic pattern, hepatocellular pattern, hepatotoxicity.

Совет экспертов, посвященный гепатотропной терапии при лекарственных поражениях печени (ЛПП), состоялся 17 мая 2025 г. Актуальность данной проблемы обусловлена распространенностью ЛПП, необходимостью уточнения показаний к назна-

чению различных гепатотропных средств, а также алгоритмизации их выбора для практикующих врачей.

ЛПП представляют собой повреждения печени, вызванные лекарственным средством (ЛС), включая малые синтетические молеку-

лы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические добавки и биологически активные добавки (БАД) [1; 2].

Выделяют различные клинико-лабораторные типы ЛПП (гепатоцеллюлярный, смешанный, холестатический). Их определяют на основании показателя R (соотношение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ, кратность к верхней границе нормы) и щелочной фосфатазы (ЩФ, кратность к верхней границе нормы). Гепатоцеллюлярный тип характеризуется преобладанием повышения активности АЛТ ($R \geq 5$), холестатический – активности ЩФ ($R \leq 2$), при смешанном – показатель R находится в пределах 2–5 [3; 4]. Тип ЛПП определяет спектр дифференциальной диагностики и во многом тактику лечения.

Основным методом лечения ЛПП является отмена подозреваемого ЛС, БАД или фитопродукта, за исключением случаев, когда подозреваемый агент назначен по жизненным показаниям, ему нет альтернативы и риск его отмены превышает пользу [5; 6].

Но в ряде клинических ситуаций следует рассматривать медикаментозную терапию ЛПП. Не существует универсальных средств, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых фенотипов ЛПП [1; 7]. Специфическим действием обладают ацетилцистеин и левокарнитин, которые повышают выживаемость при ЛПП, вызванных соответственно парацетамолом и вальпроатом [1; 8; 9]. Ряд ЛС продемонстрировал эффективность при различных типах и фенотипах ЛПП.

Экспертным советом было подчеркнуто, что универсальный донор метильных групп **адеметионин** (S-аденозилметионин, АМ) играет важную роль в патогенетической терапии ЛПП благодаря мультифакторному действию. Он участвует в синтезе фосфатидилхолина (стабилизация мембран гепатоцитов), метилировании ДНК/гистонов (транскрипционный контроль, регуляция

регенерации печени), конъюгации ксенобиотиков (ускорение их выведения), в детоксикации желчных кислот, служит предшественником глутатиона и восполняет его пул при оксидативном стрессе, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина (IL)-6), индуцирует синтез противовоспалительного IL-10, обладает антихолестатическим, антиапоптотическим, антифиброгенным эффектами [10; 11].

Способность АМ выступать как антихолестатический агент при ЛПП показана в систематическом обзоре, основанном на рандомизированных и нерандомизированных исследованиях, отражена в рекомендациях некоторых зарубежных профессиональных ассоциаций [12; 13]. Отечественные исследования свидетельствуют об эффективности АМ также и при смешанном фенотипе ЛПП [14].

Ряд ретроспективных исследований, посвященных оценке эффективности применения препарата у пациентов с колоректальным раком, получавших бевацизумаб, оксалиплатин, капецитабин, фторурацил, показал, что назначение АМ в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение всего курса химиотерапии (ХТ) значительно снижает уровни АЛТ, аспарагиновой трансаминазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЩФ и общего билирубина в сравнении с теми пациентами, кому препарат не назначался [15; 16]. Наиболее выраженное действие АМ оказывает на динамику маркеров холестаза (ЩФ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)), в меньшей степени – на общий билирубин, АЛТ и АСТ. Положительный феномен последствия препарата, включая снижение гепатогенной слабости/утомляемости и антидепрессивный эффект, может сохраняться на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии [17]. Положительные эффекты применения АМ были подтверждены в проспективном многоцентровом исследовании

P12-717 с участием 99 пациентов с онкологическими заболеваниями и ЛПП на фоне ХТ. Пошаговая терапия АМ (парентерально в дозе 400–800 мг/сут в течение двух недель, затем перорально в течение четырех недель в дозе 800–1600 мг/сут) привела к значимому снижению уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ уже к 14-му дню лечения, а также позволила добиться улучшения клинических показателей, провести ХТ в полном объеме, улучшить ее переносимость [14].

Использование АМ при ЛПП, индуцированных различными противоопухолевыми препаратами, в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение двух недель, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут длительностью до 3–6 месяцев одобрено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [18].

При обсуждении **урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) экспертами была отмечена плейотропность ее действия. УДХК обладает множеством эффектов, которые могут быть полезны при различных патогенетических механизмах повреждения печени: антихолестатическим, антиоксидантным, противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, антинекротическим, митопротекторным, снижающим стресс эндоплазматического ретикула [19]. Антихолестатический эффект УДХК связан прежде всего со стимуляцией клеточного эффлюкса токсичных липофильных желчных кислот, конкурентным снижением их всасывания в кишечнике. Антиоксидантное и противовоспалительное действие опосредовано нейтрализацией активных форм кислорода, стимуляцией эндогенных антиоксидантных систем и противовоспалительного пути транскрипционного фактора NRF2 (NF-erythroid 2 p45-related factor 2), индукцией синтеза ацетилцистеина и глутатиона. Антиапоптотическая активность реализуется за счет ингибирования каспазного каскада и регуляции сигналь-

ных путей апоптоза. УДХК модулирует экспрессию транспортеров и ферментов биотрансформации в различных органах детоксикации (не только печени, но и почках, кишечнике), что потенциально улучшает способность организма элиминировать гепатотоксичные эндо- и ксенобиотики [20].

Высокая эффективность УДХК при ряде холестатических заболеваний определила то, что многие годы применение УДХК рассматривалось прежде всего при холестатическом типе ЛПП [2; 20]. Так, при использовании в дозе 13–15 мг/кг УДХК снижала выраженность холестаза у пациентов с холестатическими и смешанными ЛПП, хотя при тяжелых формах не влияла на частоту летальных исходов и потребность в трансплантации печени [21]. Ряд клинических рекомендаций, разработанных в различных странах, рассматривает УДХК именно как возможное лечение холестатического ЛПП. В рекомендациях по лечению ЛПП, разработанных медицинскими ассоциациями Китая, УДХК и АМ рассматриваются как препараты, показанные при холестатическом типе [13]. Рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)), хотя и обсуждают недостаточность доказательной базы, но в связи с высоким профилем безопасности указывают на возможность применения УДХК при холестатическом ЛПП, сопровождающимся зудом [2].

В 2021 г. M. Robles-Diaz et al., проанализировав 33 публикации, включавших описание случаев и серий случаев применения УДХК при ЛПП, обнаружили ее положительное влияние и на гепатоцеллюлярный тип ЛПП, которое объяснили прежде всего антиапоптотическим и антиоксидантным эффектом [22]. У пациентов с гепатоцеллюлярным ЛПП, получавших УДХК в дозах от 10 до 40 мг/кг наблюдается полное или частичное улучшение клинических и биохимических

показателей в период от двух недель до пяти месяцев от начала лечения [20].

В различных исследованиях дозы УДХК колебались от 10 до 45 мг/кг/сут (максимально 1500 мг/сут) при широкой вариабельности длительности терапии. При этом отсутствовала корреляция между повышением доз УДХК и терапевтической эффективностью, также не наблюдалось побочных эффектов, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата [19; 23].

Орнитин является скоростью-лимитирующим интермедиатом орнотинового цикла, осуществляющего детоксификацию эндогенного аммиака в гепатоцитах, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и непрерывности клеточного цикла. Превращаясь в аргинин с последующим высвобождением оксида азота, орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [24]. Гипераммониемическая энцефалопатия при ЛПП может усугублять клиническую картину, а также снижать эффективность проводимой терапии. Орнитин входит в состав комплексной терапии печеночной энцефалопатии (ПЭ).

В клинических исследованиях получены данные эффективности орнитина для коррекции реакций гепатотоксичности, гипераммониемии и ПЭ, возникших в результате применения ряда ЛС. Так, показано влияние орнитина на проявления ПЭ при ЛПП, обусловленных метотрексатом и циклофосфамидом, и при отравлениях психотропными препаратами [25–27]. Описана возможность применения орнитина (10 г в виде однократной инфузии) для разрешения гипераммониемической энцефалопатии на фоне приема вальпроатов [28].

Положительный эффект орнитина при ХТ онкологических заболеваний показан в ряде работ, включавших пациентов с солидными опухолями и гемобластомами. Орнитин

в дозе от 9 до 20 г/сут (внутривенно или перорально) в течение восьми дней – восьми недель обеспечил ряд положительных эффектов: улучшение когнитивных функций, уменьшение слабости, снижение активности трансаминаз, уменьшение гипераммониемии, усиление антиоксидантной защиты [25; 29–31]. В работе, посвященной ХТ множественной миеломы, применение орнитина в режиме степ-терапии в течение 30 дней обеспечило снижение относительного риска развития ЛПП до 0,11 [32]. Курс орнитина (в дозе 15 г/сут, 20 дней), назначенный пациентам, получающим амбулаторно ХТ, позволил улучшить физический и психический компоненты качества жизни с восстановлением ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, астении, улучшением памяти, общего самочувствия [33].

Экспертами проанализированы доказательства эффективности **бициклола** (БЦ) при ЛПП. Он представляет собой синтетическое соединение на основе лигнана схизандрина С, получаемого из лимонника китайского (*Schizandra chinensis* (TURCZ.) BAILL.). Противовоспалительный и антиоксидантный механизм действия БЦ при ЛПП заключается в повышении экспрессии белков, необходимых для осуществления аутофагии (HSPs – heat shock proteins, AMPK – AMP-activated protein kinase), а также увеличении активности антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических путей транскрипционного фактора NRF2. Препарат способствует сохранению активности цитохромов P-450 (CYP2C6, -2C11, -3A1/2, -2E1), уменьшает выраженность оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, ингибирует реакции апоптоза, снижает образование ключевых медиаторов воспаления (NF-κB (nuclear factor κB), ФНО-α, IL-1β, трансформирующий фактор роста-β1, NLRP3-инфламмасом) [34; 35].

Результаты II фазы многоцентрового рандомизированного клинического иссле-

дования (РКИ) с участием 241 пациента с острым идиосинкразическим ЛПП показали снижение АЛТ уже на первой неделе применения БЦ. При этом доза 150 мг/сут была более эффективна, чем доза 75 мг/сут, а медиана времени до нормализации активности АЛТ составила для этих доз соответственно 16 и 29 дней [36]. Показана эффективность БЦ в лечении острого ЛПП, вызванного противотуберкулезными препаратами [37].

Пероральное назначение БЦ в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки в течение 3–6 месяцев одобрено (RUSSCO) в качестве средства лечения ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами [18].

Инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (ИММНЯК) – комбинированный препарат, действие которого, в первую очередь, направлено на коррекцию митохондриальной дисфункции, являющейся важным патогенетическим звеном развития ЛПП. Янтарная кислота (сукцинат) и никотинамид (витамин В₃) обеспечивают поддержание продукции энергии. Метионин участвует в небелковых синтезах и обезвреживании биогенных аминов и некоторых ЛС, увеличивая синтез восстановленного глутатиона. Меглюмин повышает растворимость липофильных компонентов и улучшает их проникновение через биомембраны. Инозин – предшественник макроэргических фосфатов, пуриновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот, агонист аденозиновых А2А-рецепторов, антагонист провоспалительного фактора NF-κB. Являясь сбалансированным инфузионным раствором, ИММНЯК оказывает объем-зависимое детоксигирующее действие [38; 39].

На фоне применения ИММНЯК было зарегистрировано снижение активности биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ) у пациентов с туберкулезом органов дыхания в сочетании с коморбидными состояниями, получавших противотуберкулезную тера-

пию, приведшую к развитию ЛПП [40; 41]. Сравнительная оценка эффективности ИММНЯК (400 мл в/в в течение 10 дней) и АМ (400 мг в/в в течение 10 дней) у пациентов с туберкулезом органов дыхания и ЛПП показала положительное влияние обоих препаратов на лабораторные маркеры гепатоцеллюлярного и холестатического повреждения печени. При этом максимальная эффективность АМ отмечалась при холестатическом, а ИММНЯК – при гепатоцеллюлярном типе [42]. Показано позитивное влияние ИММНЯК на лабораторные показатели холестаза и уровень трансаминаз при ЛПП вследствие антихеликобактерной терапии [43].

В ряде работ ИММНЯК был эффективен в профилактике ЛПП и оказывал положительное влияние на лабораторные маркеры гепатоцеллюлярного (АЛТ, АСТ) и холестатического (ЩФ, ГГТ) повреждения печени у онкологических пациентов, получающих ХТ [44; 45]. Отмечено повышение качества жизни у онкологических пациентов, получавших ИММНЯК (показателей социальной и физической активности, психического здоровья) [46]. При этом в экспериментальных работах не наблюдалось стимулирующее влияние ИММНЯК на рост опухолей, напротив, увеличивалась аддитивность по отношению к некоторым противоопухолевым препаратам (гемцитабин и др.) [47].

Способность **морфолина тиазота** корригировать оксидативный и нитрозативный стрессы является патогенетическим обоснованием его применения у пациентов с ЛПП. Морфолина тиазотат выступает в качестве скэвенджера активных форм кислорода и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза [48].

У пациентов, получавших пролонгированную антибактериальную терапию, морфо-

линия тиазотат оказывал гепатотропный эффект, снижал активность трансаминаз и уровень общего билирубина [49]. Применение морфолина тиазотата на фоне противотуберкулезной терапии приводило к уменьшению выраженности лекарственно-индуцированной гепатотоксичности. Наряду с этим наблюдалась редукция интенсивности оксидативного стресса (оцененная по выраженности хемилюминесценции, активностям супероксиддисмутазы, каталазы и миелопероксидазы) [50].

Терапия морфолина тиазотатом у пациентов с неходжкинскими лимфомами, получавших ХТ по протоколам R-CHOP (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, ритуксимаб), была ассоциирована со значимым снижением уровня трансаминаз. Дополнительным преимуществом морфолина тиазотата является его кардиопротективное действие, оцененное при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии у этих пациентов [51].

Фосфолипиды (ФЛ) индуцируют синтез эндогенных антиоксидантов и связывают токсичные метаболиты (в том числе продукты перекисного окисления липидов), способствуя уменьшению оксидативного повреждения мембран гепатоцитов и их органелл, и, встраиваясь в поврежденные мембраны печеночных клеток, восстанавливают их текучесть и активность Na^+/K^+ -АТФаз [52; 53]. В отношении их использования в лечении ЛППП отсутствует единая позиция, что связано как с разнообразием лекарственных форм этих препаратов, так и с высокой вариабельностью использовавшихся в исследованиях курсов терапии. Некоторые зарубежные ассоциации рекомендуют ФЛ (полиненасыщенные фосфатидилхолины) при гепатоцеллюлярном типе ЛППП легкой и средней степени тяжести, индуцированных, в первую очередь, противотуберкулезными средствами [13]. Согласно результатам трехлетнего ретроспективного многоцентрового исследования X. Lei et al,

парентеральное введение ФЛ (5–10 мл/сут для легких, 10–20 мл/сут для тяжелых и 30–40 мл/сут при критических ЛППП) приводило к нормализации уровня АЛТ у 34,97 % [54]. Метаанализ 2023 г., включивший 32 РКИ, показал возможность положительного влияния ФЛ на уровень общего билирубина при ЛППП [55]. Применение ФЛ у пациентов с раком желудка, имевших печеночную недостаточность еще до ХТ или тяжелое поражение печени на фоне лечения оксалиплатином или оксалиплатином и капецитабином, увеличило шестимесячную выживаемость без прогрессирования онкологической патологии [56]. ФЛ относятся к тем немногим ЛС, эффективность и безопасность которых исследовались при ЛППП на фоне беременности. В работе Л.К. Пальговой и соавт. их назначение в случае ЛППП, развившихся в первом триместре беременности, сопровождалось снижением активности АЛТ и АСТ на 58 % через четыре недели лечения (по сравнению с 28,2 % в группе контроля), а дальнейший прием ФЛ способствовал снижению частоты невынашивания беременности и развития гестоза [57].

Существуют патогенетические обоснования для использования **комбинированной гепатотропной терапии** в виде нефиксированных и фиксированных сочетаний препаратов, имеющих различные мишени и механизмы действия. Это потенциально позволяет расширить спектр их гепатотропного действия, уменьшить дозы и выраженность нежелательных реакций при сохранении клинического эффекта [39; 58]. Смешанный фенотип ЛППП представляет основную мишень для комбинированной терапии, при нем признается возможным использование двойных комбинаций гепатотропных средств, одно из которых доказало эффективность при гепатоцеллюлярном типе поражения, а второе – при холестатическом. Применение двух препаратов с противовоспалительным действием и с направ-

ленностью на гепатоцеллюлярный тип поражения не считается рациональным [59].

Опубликованные данные свидетельствуют об успешном применении комбинации глюкокортикоидов (ГК) с УДХК при лекарственно-индуцированном аутоиммунopodobном гепатите (ЛИ-АПГ) и поражении печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек [23; 60]. ФЛ в сочетании с БЦ значительно лучше снижали уровни сывороточных АЛТ, АСТ и ЩФ по сравнению с монотерапией ФЛ у пациентов с ЛПП, развившимся во время ХТ раком желудка [61]. Комбинация УДХК с АМ показала большую эффективность и лучшую безопасность в лечении холестатического и смешанного ЛПП, чем монотерапия АМ [18]. В сравнительном анализе данных 15 пациентов с тяжелым ЛПП терапия ГК в сочетании с УДХК приводила к более быстрому снижению уровней билирубина и трансаминаз с хорошим профилем безопасности [23].

В ходе дискуссии в отношении **терапии отдельных фенотипов ЛПП** эксперты отметили, что имеются убедительные доказательства эффективности ГК в лечении ЛПП с признаками гиперчувствительности и аутоиммунными проявлениями, обусловленные подавлением иммуноопосредованного эффекта. В связи с частой сложностью дифференцировки с истинным аутоиммунным гепатитом при ЛИ-АПГ целесообразно назначение преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела/сут на 1–2 месяца с последующим тщательным наблюдением за пациентом [1; 62].

Пероральное или парентеральное применение ГК также является эффективным при развитии ЛПП на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек [2].

Хронические холестатические фенотипы ЛПП, такие как вторичный склерозирующий холангит и синдром исчезающих желчных протоков, представляют собой проблему в ведении пациентов, и их терапия

четко не разработана. Однако УДХК продемонстрировала улучшение течения данных форм ЛПП в ряде исследований [60; 63].

Экстракорпоральные методы детоксикации (ЭМД) используются в лечении пациентов с печеночной недостаточностью, но показания к ним при ЛПП не стандартизированы. К возможным механизмам действия ЭМД при ЛПП относятся удаление экзо- и эндогенных токсикантов, модуляция иммунного ответа, замещение дефицитарных факторов [64].

Наибольший опыт накоплен по плазмаферезу (ПФ). Его использование ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с тяжелыми формами ЛПП, улучшением клинических и лабораторных показателей. Систематический обзор показал, что ПФ у пациентов с острой печеночной недостаточностью (ОПН) улучшает выживаемость без трансплантации печени в течение 30 и 90 дней [65].

Другими вариантами ЭМД, применявшимися при ОПН, в том числе вследствие ЛПП, являются гемодиализ, селективная плазмафильтрация, плазмодиализ, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)), система сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system, FPSA или Prometheus). Эффективность некоторых из них показана преимущественно в сериях случаев ОПН вследствие ЛПП, в том числе в сочетании с острым повреждением почек и тяжелым холестатическим поражением печени [64].

К основным ситуациям, когда ЭМД рассматриваются при ЛПП, относятся тяжелое, прогрессирующее или фульминантное поражение печени, отсутствие ответа на стандартную терапию [13; 66], иммуноопосредованное повреждение печени [66], перед трансплантацией печени [67]. В случае тяжелого (в том числе иммуноопосредованного)

поражения печени ЭМД могут остановить прогрессирование поражения печени и предотвратить нарастание ОПН и неблагоприятный исход [66]. По некоторым данным ПФ более эффективен, если он начат на ранних стадиях поражения печени, до развития необратимых изменений и выступает в качестве «терапии спасения» при тяжелых повреждениях печени [68]. Перед трансплантацией печени ЭМД используются в качестве методики bridge («моста»), которая позволяет выиграть время, стабилизировать состояние пациента и улучшить его прогноз [67].

Решение о проведении ЭМД принимается индивидуально в каждом конкретном случае на основании тяжести заболевания, эффективности других методов лечения и оценки потенциальной пользы и рисков процедуры. Выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента, поражения органов и систем, а также доступности метода в медицинском учреждении.

После детального обсуждения советами экспертов коллегиально была принята резолюция, состоящая из следующих ключевых пунктов.

РЕЗОЛЮЦИЯ

- Выбор гепатотропной терапии определяется типом и/или фенотипом ЛПП.

- Применение адеметионина (АМ) целесообразно при холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном типах ЛПП в дозе 5–12 мг/кг/сут парентерально длительно две недели или 800–1600 мг/сут перорально длительно 1–6 месяцев. Возможна ступенчатая терапия с первоначальным парентеральным введением и последующим пероральным приемом в течение 3–6 месяцев.

- При холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном типах ЛПП (и отсутствии признаков тяжелой печеночной недоста-

точности) может быть назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут в 2–3 приема перорально продолжительностью 6–12 месяцев и более.

- Применение орнитина показано пациентам с ЛПП и печеночной энцефалопатией любой формы и степени тяжести. Способ применения и доза зависят от тяжести ПЭ: при скрытой – назначается перорально в дозе 9–18 г/сут продолжительностью от двух до восьми недель; при явной – проводится парентеральная иницирующая терапия в дозе 10–20 г/сут (внутривенно, капельно) 8–14 дней с последующим переходом на пероральный прием. Орнитин также может использоваться при ЛПП, вызванных лекарственными средствами с высоким риском развития гипераммониемии.

- Использование бициклола возможно при гепатоцеллюлярном или смешанном типах ЛПП в дозе 75–150 мг/сут (в три приема) перорально до 12 недель с возможностью последующего перехода на прием 75 мг/сутки в три приема до 12 недель.

- При холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном типе ЛПП следует рассмотреть назначение ИММНЯК парентерально в дозе 400–800 мл/сут (внутривенно, капельно) в течение 4–12 дней.

- У пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП возможно проведение парентерального курса терапии фосфолипидами в дозе 250–1000 мг/сут (5–20 мл/сут, внутривенно, капельно) продолжительностью до 10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в три приема продолжительностью от четырех до 12 недель.

- При гепатоцеллюлярном и смешанном типах ЛПП, особенно возникшем на фоне препаратов, обладающих и гепато- и кардиотоксичностью, возможно назначение морфолина тиазотата в дозе 100 мг/сут (внутривенно, капельно) или 100–150 мг/сут

(внутримышечно) продолжительностью до пяти дней с последующим переходом на пероральный прием 300 мг/сут в три приема продолжительностью до 15 суток.

- Использование преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (или его аналогов в эквивалентных дозах) целесообразно при иммуноопосредованных фенотипах ЛПП: поражение печени при DRESS-синдроме (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит, ЛПП вследствие применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

- При комбинировании гепатотропных средств следует основываться на их механизмах действия. При смешанном типе ЛПП возможно использование двойных комбинаций гепатотропных средств, одно из которых эффективно при гепатоцеллюлярном типе, а второе – при холестатическом.

При холестатическом или смешанном типах ЛПП возможно комбинированное применение АМ с УДХК. Назначение двух гепатотропных препаратов с близким механизмом действия не является рациональным.

- Проведение ЭМД (плазмаферез, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ, селективная плазмофильтрация, использование молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы и системы сепарации и адсорбции фракционированной плазмы и другие) следует рассмотреть у пациентов с ЛПП, сопровождающимся печеночной недостаточностью, а также при холестатических фенотипах с выраженной клинической симптоматикой. Решение о проведении ЭМД принимается в индивидуальном порядке, а выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента и доступности в медицинском учреждении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology* 2019; 70 (6): 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
2. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology* 2023; 77: 1036–1065. DOI: 10.1002/hep.32689
3. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020. DOI: 10.56759/ojs8296
4. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced liver injury – types and phenotypes. *The New England Journal of Medicine* 2019; 381 (3): 264–273. DOI: 10.1056/NEJMr1816149
5. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019; 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 / Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injury (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology* 2019; 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 (in Russian).
6. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 174 (2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 / Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khllynova O.V. et al. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020; 174 (2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 (in Russian).

7. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116 (5): 878–898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259
8. Licata A., Minissale M.G., Stankevičiūtė S. et al. N-Acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: A comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 828565. DOI: 10.3389/fphar.2022.828565
9. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44 (7–8): 1287–1293. DOI: 10.1345/aph.1P135
10. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* 2013; 12 (2): 183–189.
11. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопревентивный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. *Терапия* 2024; 10 (3): 125–136. DOI: 10.18565/therapy.2024.3.125-136 / Prikbodko V.A., Okovity S.V. Chemopreventive and antitumor potential of ademetionine in chronic liver diseases. *Therapy* 2024; 10 (3): 125–136 DOI: 10.18565/therapy.2024.3.125-136 (in Russian).
12. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology* 2020; 12 (2): 46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
13. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). *Chinese Medical Association Tuberculosis Branch* 2024; 47 (11): 1069–1090. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338. PMID: 39497389
14. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы p12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2016; 27 (2): 142–156. / Snegovoy A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Final results of the prospective multicenter program p12-717 (use of Heptral in chronic liver disease caused by drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2016; 27 (2): 142–156 (in Russian).
15. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012; 20 (1): 135–139. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
16. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018; 130: 70–77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
17. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. Онкогематология 2020; 15 (4): 65–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81 / Larionova V.B., Snegovoy A.V. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncobematology* 2020; 15 (4): 65–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81 (in Russian).
18. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2023; 13 (3s2): 69–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82 / Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer therapy.

Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant tumors* 2023; 13 (3s2): 69–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82 (in Russian).

19. Bessone F., Hillotte G.L., Abumada N. et al. UDCA for drug-induced liver disease: Clinical and pathophysiological basis. *Seminars in Liver Disease* 2024; 44 (1): 1–22. DOI: 10.1055/s-0044-1779520

20. Bessone F., Hillotte G.L., Tamagnone N., Arnedillo D., Roma M.G. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: Role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2025; 13 (2): 162–168. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00325

21. Huang Y.S. S1881. The therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in drug-induced liver injury: Results of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 138 (5): S-809. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)63727-4

22. Robles-Díaz M., Nežić L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12: 744488. DOI: 10.3389/fphar.2021.744488

23. Wree A., Dechéne A., Herzer K. et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011; 84 (1): 54–59. DOI: 10.1159/000322298

24. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2019; 37 (1): 63–68. DOI: 10.1159/000491429

25. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum* 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019 / Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. *Consilium Medicum* 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019 (in Russian).

26. Скрытний И.Н., Маслова А.С., Скрытний Р.И. Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии. *Современная гастроэнтерология* 2018; (6): 29–34. DOI: 10.30978/MG-2018-6-29 / Skripnik I.N., Maslova A.S., Skripnik R.I. Effect of L-ornithine-L-aspartate on manifestations of minimal hepatic encephalopathy in the dynamics of cytostatic therapy. *Modern gastroenterology* 2018; (6): 29–34. DOI: 10.30978/MG-2018-6-29 (in Russian).

27. Остапенко Ю.Н., Иванов В.Б., Алехнович А.В., Ливанов А.С. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции. *Consilium Medicum* 2006; 8 (7): 10–13. / Ostapenko Yu.N., Ivanov V.B., Alekhnovich A.V., Livanov A.S. Hyperammonemia in acute poisoning with psychotropic drugs and the possibility of its correction. *Consilium Medicum* 2006; 8 (7): 10–13 (in Russian).

28. Yu-E Y., Zhi-Qin L., Hui L. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy treated by L-ornithine-L-aspartate: a case report. *Clin Med (Lond)* 2023; 23 (3): 271–274. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0137

29. Солдатова Г.С., Поспелова Т.И., Чечерина А.А. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67 (2): 300–301. / Soldatova G.S., Pospelova T.I., Checherina A.A. Hyperammonemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology* 2022; 67 (2): 300–301 (in Russian).

30. Мацисевская И.В. Опыт использования ОРНИТОКСА (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. *Клінічна Онкологія* 2011; 4 (4): 1–3. / Matsyshevskaya I.V. Experience of using ORNITOX (L-ornithine-L-aspartate) in the practice of the

chemotherapy department of the Vinnytsia Regional Clinical Oncology Dispensary to optimize chemotherapy. *Clinical Oncology* 2011; 4 (4): 1–3 (in Russian).

31. Scheller A., Jacob U., Keilbauer R. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat. Improvement of cytostatic tolerance by ornithine aspartate. *Der Bayerische Internist* 1998; (1): 54–60.

32. Maslova G.S., Skrypnyk R.I., Skrypnyk I.N. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple myeloma. *World of Medicine and Biology* 2021; 4 (78): 100–104. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104

33. Бриштель М.В. Применение препарата L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. Медицинские новости 2024; (3): 68–70. / Brishtel M.V. Use of the drug L-ornithine-L-aspartate (Gepa-Merz) for the treatment of hepatotoxicity in the treatment of malignant neoplasms. *Medical news* 2024; (3): 68–70 (in Russian).

34. Zhao T., Mao L., Yu Z. et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol.* 2021; 91: 107308. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107308

35. Yao X.M., Wang B.L., Gu Y., Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. *Yao Xue Xue Bao.* 2011; 46 (6): 656–663.

36. Tang J., Gu J., Chu N. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022; 42 (8): 1803–1813. DOI: 10.1111/liv.15290

37. Du Y., Gu J., Yang Y. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2024; 28 (1): 6–12. DOI: 10.5588/ijtld.23.0038

38. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч 2. Архивъ внутренней медицины 2016; 6 (3): 8–18. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18 / Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 2. *Archives of Internal Medicine* 2016; 6 (3): 8–18. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18 (in Russian).

39. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2022; 240. / Okovity S.V., Prikhodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. Hepatoprotectors: A guide for physicians. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media 2022; 240 (in Russian).

40. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57 (7–8): 31–37. / Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in a day hospital of a tuberculosis dispensary. *Antibiotics and chemotherapy* 2012; 57 (7–8): 31–37 (in Russian).

41. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза. Антибиотики и химиотерапия 2022; 67 (11–12): 46–50. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50 / Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Pavlenko E.P., Talikova E.V. Some features of therapy of modern comorbid tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy* 2022; 67 (11–12): 46–50. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50 (in Russian).

42. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных

туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия 2013; 58 (1–2): 13–18. / *Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I.* Comparative efficacy of clinical use of reamberin, remaxol and ademetionine in patients with respiratory tuberculosis with drug-induced liver damage. *Antibiotics and Chemotherapy* 2013; 58 (1–2): 13–18 (in Russian).

43. *Сас Е.И., Гриневич В.Б.* Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский совет 2019; (3): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88 / *Sas E.I., Grinevich V.B.* Multicomponent infusion hepatoprotectors in leukaemic liver disease. *Medical Council* 2019; (3): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88 (in Russian).

44. *Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А.* Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2020; 9 (6): 39–44. DOI: 10.17116/onkolog2020906139 / *Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A.* Experience of using remaxol in polychemotherapy of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020; 9 (6): 39–44. DOI: 10.17116/onkolog2020906139 (in Russian).

45. *Туманян С.В., Верещак М.А., Горошинская И.А. и др.* Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. Анестезиология и реаниматология 2022; 5: 46–52. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205146 / *Tumanyan S.V., Vereshchak M.A., Goroshinskaya I.A. et al.* Functional state of the liver and prevention of endogenous intoxication syndrome in oncogynecological patients operated under multimodal anesthesia. *Anesthesiology and Reanimatology* 2022; 5: 46–52. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205146 (in Russian).

46. *Конопатцова О.М., Аверьянова С.В.* Применение ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015; 4 (6): 35–37. / *Konopatskova O.M., Averyanova S.V.* Accompanying therapy polychemotherapy during breast cancer. Experience of remaxol. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2015; 4 (6): 35–37 (in Russian).

47. *Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б. и др.* Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 76 (5): 18–22. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22 / *Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Venediktova Yu.B. et al.* Experimental study of remaxol as a maintenance therapy drug in traditional and high-dose tumor chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology* 2013; 76 (5): 18–22. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22 (in Russian).

48. *Приходько В.А., Оковитый С.В.* Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. Медицинский совет 2024; 18 (23): 94–103. DOI: 10.21518/ms2024-517 / *Prikbodko V.A., Okovity S.V.* Possibilities of using morpholinium thiazotate as a pharmacotherapy for hepatocardial continuum conditions. *Medical Council* 2024; 18 (23): 94–103. DOI: 10.21518/ms2024-517 (in Russian).

49. *Гречканев Г.О., Чурикова М.С.* Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. Поликлиника 2012; (4–1): 67–70. / *Grechkanev G.O., Churikova M.S.* Effect of the drug Thiotriazolin® on the functional activity of the liver, lipid peroxidation and the antioxidant system of the blood in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs, receiving long-term antibacterial therapy. *Poliklinika* 2012; (4–1): 67–70 (in Russian).

50. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2013; (2): 72–78. / Shovkun L.A., Kampos E.D., Romantseva N.E. Hepatoprotective and antioxidant effects of thiotriazoline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Fundamental Medicine and Biology* 2013; (2): 72–78 (in Russian).

51. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. Российский кардиологический журнал 2023; 28 (1): 5304. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5304 / Koltsov A.V., Tyrenko V.V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology* 2023; 28 (1): 5304. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5304 (in Russian).

52. Liu Y.H., Da R.F., Xu H.B., Jiang Y., Xie H.P. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with anti-tuberculosis agents-induced liver injury. *J Prac Hepatol.* 2021; 24 (02): 228–231. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020

53. Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L. Regression of liver steatosis following phosphatidylcholine administration: A review of molecular and metabolic pathways involved. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 797923. DOI: 10.3389/fphar.2022.797923

54. Lei X., Zhang J., Xu Q. et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. *Journal of International Medical Research* 2021; 49 (8): 3000605211039810. DOI: 10.1177/03000605211039810

55. Li C., Yang X., Quan Y., Wu A., Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102 (50): e36538. DOI: 10.1097/MD.00000000000036538

56. Lei P., Cao L., Zhang H. et al. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. *Transl Oncol.* 2024; 43: 101911. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101911

57. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2017; 66 (2): 14–23. DOI: 10.17816/JOWD66214-23 / Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. Use of essential phospholipids in the treatment of drug-induced liver damage during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2017; 66 (2): 14–23. DOI: 10.17816/JOWD66214-23 (in Russian).

58. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2022; (7): 5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-2023-7-5-20 / Okovity S.V., Raikbelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy of liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022; (7): 5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-2023-7-5-20 (in Russian).

59. Mao Y., Ma S., Liu C. et al. Technology committee on DILI prevention, management, Chinese Medical Biotechnology Association; study group on drug-induced liver disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatology International* 2024; 18 (2): 384–419. DOI: 10.1007/s12072-023-10633-7

60. Onishi S., Tajika M., Bando H. et al. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2020; 14 (1): 230. DOI: 10.1186/s13256-020-02541-3

61. Wu J., Xie L. X., Xiu J. Short-term efficacy of polyene phosphatidylcholine and bicyclol combination in treatment of gastric cancer patients with chemotherapy-induced liver injury. *J. Prac Hepatol.* 2020; 23 (5): 666–669. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016

62. Björnsson E.S., Medina-Caliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun.* 2022; 6 (8): 1895–1909. DOI: 10.1002/hep4.1959

63. Xie W., Wang Q., Gao Y., Pan C.Q. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report. *BMC Gastroenterology* 2018; 18: 142. DOI: 10.1186/s12876-018-0869-9

64. Кутенов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2024; 2: 110–116. / Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Boyarintsev V.V. Extracorporeal methods of detoxification in patients with liver failure: thirty years later. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin* 2024; 2: 110–116 (in Russian).

65. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26: 219–245. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219

66. Riveiro-Barciela M., Muñoz-Couselo E., Fernandez-Sojo J., Diaz-Mejia N., Parra-López R., Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J Hepatol.* 2019; 70 (3): 564–566. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.020

67. Aydemir S., Ustundag Y., Bayraktaroglu T., Tekin I.O., Peksoy I., Unal A.U. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2005; 20 (4): 235–8. DOI: 10.1002/jca.20063

68. Rong J., Xie Z., Chen E., Ma S., Zhang S., Zhao Y. Fructus psoraleae-induced severe liver injury and treatment with two artificial liver support systems: A case series study. *Ther. Apher. Dial.* 2020; 24: 324–332. DOI: 10.1111/1744-9987.13438

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен. Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 30.05.2025

Одобрена: 06.06.2025

Принята к публикации: 10.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов) / С.В. Оковитый, К.Л. Райхельсон, В.А. Ахмедов, Л.Г. Вологжанина, О.А. Гладков, В.Р. Гречишникова, Т.А. Деева, А.И. Долгушина, М.С. Жаркова, И.В. Козлова, Э.А. Кондрашина, М.В. Маевская, Н.В. Марченко, Е.В. Пазенко, И.Ю. Пирогова, В.А. Приходько, М.К. Прашнова, Л.В. Тарасова, И.Б. Хлынов, О.В. Хлынова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 58–74. DOI: 10.17816/pmj42358-74

Please cite this article in English as: Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Akhmedov V.A., Vologzanina L.G., Gladkov O.A., Grechishnikova V.R., Deeva T.A., Dolgushina A.I., Zharkova M.S., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Mayevskaya M.V., Marchenko N.V., Pazenko Ye.V., Pirogova I.Yu., Prihodko V.A., Prashnova M.K., Tarasova L.V., Khlynov I.B., Khlynova O.V. Hepatotrophic therapy for drug-induced liver injury (expert meeting). *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 58–74. DOI: 10.17816/pmj42358-74

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК [618.3: 618.4]: 616.147.17-007.64-035.2-055.26 (045)

DOI: 10.17816/pmj42375-85

ГЕМОРРОЙ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ: ФАКТОРЫ РИСКА

А.В. Романовская, А.В. Паршин*, И.А. Аржаева, К.М. Карагёзян

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Российская Федерация*

HEMORRHOIDS IN PREGNANT AND POSTPARTUM WOMEN: RISK FACTORS

A.V. Romanovskaya, A.V. Parsbin*, I.A. Arzhaeva, K.M. Karagyozyan

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Russian Federation

Цель. Изучение основных факторов риска и симптомов геморроя у родильниц в послеродовом отделении перинатального центра Саратовской области за период 2021–2022 гг. путем анонимного анкетирования.

Материалы и методы. Пациентки были распределены на три группы по признаку получения терапии прогестероном в течение последней беременности. В I группе беременные и родильницы не получали гормональную терапию ($n = 114$). Во II группу были отнесены беременные и родильницы, получавшие во время беременности прогестерон на протяжении не более одного триместра ($n = 64$). В III группу включены беременные и родильницы, беременность которых наступила в результате ЭКО. Они получали терапию прогестероном в течение двух триместров и более ($n = 36$).

© Романовская А.В., Паршин А.В., Аржаева И.А., Карагёзян К.М., 2025

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Романовская А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, директор клиники акушерства и гинекологии, главный внештатный гинеколог Министерства здравоохранения Саратовской области, ORCID: 0000-0003-4736-2749; Паршин А.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8793-4786; Аржаева И.А. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета; Карагёзян К.М. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета].

© Romanovskaya A.V., Parshin A.V., Arzhaeva I.A., Karagyozyan K.M., 2025

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Romanovskaya A.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, the Director of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Chief External Gynecology Consultant to the Ministry of Health of the Saratov Region, ORCID: 0000-0003-4736-2749; Parshin A.V. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0001-8793-4786; Arzhaeva I.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine; Karagyozyan K.M. – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine]

Результаты. На основании проведенного исследования, выявлено, что симптомы геморроя статистически чаще встречались у родильниц III группы, которые длительно получали гормональную терапию прогестероном – более двух триместров. Наиболее значимыми факторами риска развития геморроя у беременных и родильниц были: естественное родоразрешение; количество родов – три и более; длительный прием гестагенов; склонность к запорам; наследственность,отягощенная по геморроидальной и варикозной болезни.

Выводы. К сожалению, проблема геморроя у беременных и родильниц все еще остается актуальной, равно как и проблема междисциплинарного контроля проктологических жалоб у беременных и родильниц. Большинство врачей не дает рекомендаций по имеющейся у женщин симптоматике.

Ключевые слова. Беременные, родильницы, геморрой, факторы риска, геморроидальная болезнь.

Objective. To investigate the main risk factors and symptoms of hemorrhoids in maternity patients in the postpartum department of the PC of the Saratov region for the period from 2021 to 2022 by means of anonymous questionnaire.

Materials and methods. Patients were categorized into 3 groups according to receipt of progesterone therapy during the last pregnancy: In Group I, pregnant and postpartum women did not receive hormonal therapy (n=114). Group II included pregnant and postpartum women who received progesterone during their pregnancy for not more than 1 trimester (n=64). Group III consisted of pregnant and postpartum women whose pregnancy resulted from IVF. They received progesterone therapy for 2 or more trimesters (n=36).

Results. The study revealed that hemorrhoid symptoms were statistically more frequent in the women from group III, who had received progesterone hormone therapy for more than 2 trimesters. The most significant risk factors for the development of hemorrhoids in pregnant and postpartum women were: natural delivery; the number of births 3 and more; prolonged gestagens intake; tendency to constipation; positive family history of hemorrhoidal and varicose diseases.

Conclusions. Unfortunately, hemorrhoids in pregnant and postpartum women is still an urgent problem of interdisciplinary control of proctologic complaints in pregnant and postpartum women. Most physicians do not give recommendations on the present symptomatology in women.

Keywords. Pregnant women, postpartum women, hemorrhoids, risk factors, hemorrhoidal disease.

ВВЕДЕНИЕ

Беременность – особое состояние женского организма, связанное с риском развития различных заболеваний. Гестационный сахарный диабет, гестозы и другие опасные нозологии создают угрозу для жизни матери и плода [1]. Профилактика и лечение подобных осложнений беременности возложены на женскую консультацию, где во время диспансеризации беременная пациентка будет обязательно осмотрена акушером-гинекологом, терапевтом, офтальмологом, оториноларингологом и стоматологом. Посещение врачей других специальностей происходит по показаниям, с учетом сопутствующей патологии.

Геморроидальная болезнь, в отличие от вышеперечисленных состояний, может развиться у любого человека. Геморроидальные

сплетения обеспечивают основные функции прямой кишки: удержание каловых масс и дефекацию. Основными факторами патологии при беременности являются: дисгормональная перестройка (гиперпрогестеронемия); функциональное расстройство стенок вен; повышение внутрибрюшного давления, увеличение объема циркулирующей крови [2]. Наиболее часто геморрой развивается в третьем триместре беременности, так как этот период характеризуется максимальным влиянием всех звеньев патогенеза. Прогестерон как главный гормон беременности в том числе влияет на гладкие мышцы венозной стенки и кишечника, вызывая их расслабление. Свой вклад вносит увеличение объема циркулирующей крови и повышение внутрибрюшного давления. Совокупность этих факторов негативно влияет на крово-

обращение в кавернозных тельцах [3; 4]. Наиболее часто геморрой развивается в третьем триместре беременности, так как этот период характеризуется максимальным влиянием всех звеньев патогенеза [5].

Развивающаяся гиперплазия геморроидальных узлов ведет к появлению таких симптомов, как зуд, жжение, боль, выделение крови, появление опухолевидного образования в аноректальной области. Особенности физиологического состояния беременности и родов можно рассматривать как отдельные факторы риска развития геморроя. Симптомы геморроя у беременных женщин встречаются чаще, чем у небеременных [6].

Геморрой – широко распространенное аноректальное заболевание, представляющее серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. Беременность, не являясь основным патогенетическим фактором геморроя, часто способствует действию основных факторов риска геморроидальной болезни [7–9]. По данным некоторых исследований, заболеваемость геморроем среди беременных и родильниц составляет от 15 до 41 %, а в некоторых популяциях до 85 %. Отмечено увеличение распространенности с увеличением возраста и паритетом родов [10; 11].

Нужно уточнить, что геморрой не представляет непосредственной угрозы для жизни матери и плода, но при этом может существенно ухудшать качество жизни беременных и родильниц [12]. Постоянные зуд, боль, кровотечение негативно сказываются на психоэмоциональном состоянии женщины, нарушая моральный и физический комфорт, осложняют отношения с новорожденным [13].

Угроза материнству требует от нас более подробного исследования данного вопроса для лучшей диагностики и лечения. Объективную оценку распространенности геморроидальной болезни среди беременных и родильниц затрудняет деликатность и интимность проблемы, ведь часто женщины

не упоминают о жалобах такого рода в разговоре с лечащим врачом и все это приводит к тяжелым последствиям.

Цель исследования – изучение основных факторов риска и симптомов геморроя у родильниц в послеродовом отделении перинатального центра Саратовской области за период 2021–2022 гг. путем анонимного анкетирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными факторами развития геморроя при беременности являются: дисгормональная перестройка (гиперпрогестеронемия); функциональное расстройство стенок вен; повышение внутрибрюшного давления; увеличение объема циркулирующей крови. При этом необходимо упомянуть, что наиболее часто геморрой развивается в третьем триместре беременности, так как этот период характеризуется максимальным влиянием всех звеньев патогенеза. В исследовании приняли участие 214 человек.

Критериями включения в исследование стали: наличие одноплодной беременности; отсутствие тяжелых форм экстрагенитальной патологии; отсутствие до беременности геморроидальной болезни; возраст пациенток от 25 до 40 лет; отсутствие опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациенток; добровольное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения из исследования: наличие многоплодной беременности; присутствие тяжелых форм экстрагенитальной патологии; возраст пациенток до 25 лет и старше 40; опухоли ЖКТ у пациенток.

В ходе исследования пациентки были распределены на три группы по признаку получения терапии прогестероном в течение последней беременности. В I группе родильницы не получали гормональную терапию

($n = 114$). Во II группу были отнесены родильницы, получавшие во время беременности прогестерон ($n = 64$). В III группы включены родильницы, беременность которых наступила в результате ЭКО ($n = 36$). Препаратами прогестерона, которые принимали пациентки в течение последней беременности, были утрожестан и дюфастон. Во II группе 71,9% принимали утрожестан, 28,1% – дюфастон. В III группе все пациентки принимали утрожестан. Пациентки III группы получали более продолжительную гормональную терапию (табл. 1).

Необходимо упомянуть, что естественный способ родоразрешения также является предрасполагающим фактором для развития геморроя. Мы отметили, что естественный способ родоразрешения превалировал в I и II

группах. Рассматривая патологии последней беременности, нами выявлено: рвота при беременности превалировала в III группе; угроза прерывания беременности выявлялась во всех группах пациенток; пациентки II и III групп получали гормональную терапию.

В ходе статистической обработки данных были применены методы непараметрического анализа. Для оценки достоверности различий использовался критерий Краскела – Уоллиса, а при последующем попарном сравнении применяют критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости p -value принимали равным 0,05. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Таблица 1

Характер гормональной терапии

Лечение пациенток					
Характеристика течения последней беременности		Группа 1 ($n = 114$), абс. (%)	Группа 2 ($n = 64$), абс. (%)	Группа 3 ($n = 36$), абс. (%)	p
Прием препаратов железа во время последней беременности		50 (43,8)	42 (65,6)	18 (50)	$p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,519$ $p_3 = 0,126$
Прием гормональной терапии, направленной на сохранение беременности		0 (0)	64 (100)	36 (100)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,000$
Вид гормональной терапии	Утрожестан	0 (0)	46 (71,9)	36 (100)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 1,000$
	Дюфастон	0 (0)	18 (28,1)	0 (0)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,000$ $p_3 < 0,001$
Триместр, в котором пациентка принимала гормональную терапию	Только первый триместр	0 (0)	41 (64)	0 (0)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,000$ $p_3 < 0,001$
	Только второй триместр	0 (0)	15 (23,4)	0 (0)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,000$ $p_3 < 0,003$
	Только третий триместр	0 (0)	8 (13,6)	0 (0)	$p_1 = 0,003$ $p_2 = 1,000$ $p_3 = 0,086$
	На протяжении двух и более триместров	0 (0)	0 (0)	36 (100)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 2, во всех трех группах большинство женщин имеет 1–2 беременности в анамнезе, а также 1–2 родов. При сборе анамнеза по поводу экстрагенитальной патологии был сделан акцент на наличие варикозной болезни вен нижних конечностей. В I группе данная патология встречалась у 12 (10,5 %), во II группе у 7 (10,9 %), в III группе у 2 (5,6 %) женщин.

В табл. 3 и рис. 1 представлена характеристика течения последней беременности. В I группе преимущественным способом родоразрешения были роды через естественные родовые пути (91,2 %), в то время как в III группе все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения (100 %).

Пациенткам было предложено субъективно оценить наличие и тяжесть тошноты и рвоты. Как видно из данных табл. 4, симптомы присутствовали у половины пациенток из I и II группы, а также почти у 80 % пациенток из III группы. Угроза прерывания беременности была у 12 женщин (10,5 %) в I группе, 28 (43,8 %) во II группе, 10 (27,7 %) в III группе.

При оценке факторов риска возникновения геморроя (табл. 5) определено: 1) на основании данных анализа наследственности выявлено наличие варикозной болезни вен нижних конечностей и/или геморроидальной болезни у родственников первой линии в I группе у 78 (68,4 %) женщин, во II группе – у 46 (71,9 %) и в III группе – у 28 (77,8 %); 2) предрасполагающими или разрешающими факторами геморроя являются недостаточное количество пищевых волокон, в диете.

Таблица 2

Гинекологический анамнез и наличие экстрагенитальной патологии

Анамнез жизни		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Гинекологический анамнез					
Количество беременностей в анамнезе (с учетом последней беременности)	0–1	66 (57,8)	30 (46,8)	26 (72,1)	$p_1 = 0,157$ $p_2 = 0,124$ $p_3 = 0,015$
	3–4	30 (26,2)	22 (34,3)	10 (27,7)	$p_1 = 0,257$ $p_2 = 0,863$ $p_3 = 0,498$
	5–6	18 (15,8)	10 (15,6)	0 (0)	$p_1 = 0,977$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,013$
	7 и более	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)	$p_1 = 0,058$ $p_2 = 1,000$ $p_3 = 0,284$
Количество родов (с учетом последних родов)	1–2	80 (70,2)	42 (65,6)	36 (100)	$p_1 = 0,531$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	3–4	34 (29,7)	12 (34,3)	0 (0)	$p_1 = 0,036$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,013$
Экстрагенитальная патология					
Варикозная болезнь вен нижних конечностей		12 (10,5)	7 (11)	2 (5,6)	$p_1 = 0,933$ $p_2 = 0,372$ $p_3 = 0,367$

Характеристика течения последней беременности

Характеристика течения последней беременности		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Срок постановки на учет в женской консультации	Первый триместр	99 (86,8)	58 (90,6)	36 (100)	$p_1 = 0,453$ $p_2 = 0,022$ $p_3 = 0,059$
	Второй триместр	15 (13,2)	6 (9,4)	0 (0)	$p_1 = 0,453$ $p_2 = 0,022$ $p_3 = 0,059$
	Третий триместр	0 (0)	0 (0)	0 (0)	$p_1 = 1,000$ $p_2 = 1,000$ $p_3 = 1,000$
Способ родоразрешения последней беременности	Операция кесарева сечения	10 (8,7)	16 (25)	36 (100)	$p_1 = 0,004$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	Естественные	104 (91,2)	48 (75)	0 (0)	$p_1 = 0,004$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

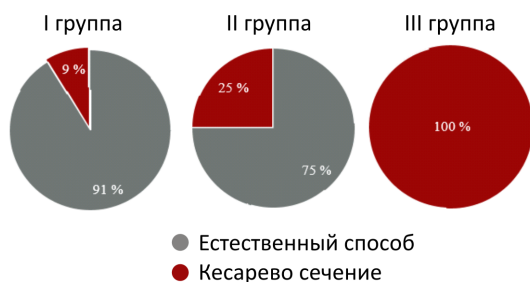


Рис. 1. Способ родоразрешения у пациенток I–III групп

Пациенткам было предложено оценить, какую часть от их дневного рациона составляют овощи и фрукты. Обращает на себя внимание, что в рационе примерно половины родильниц из I и II группы было не более 10 % клетчатки. В свою очередь, у 72 % пациенток III группы овощи и фрукты составляют от 10 до 40 % от дневного рациона.

В табл. 6 представлены факторы риска развития геморроя, связанные с актом дефекации. Около половины пациенток во всех трех группах проводят в туалете больше 5 мин. Как средство личной гигиены после акта дефекации пациентки I и II группы наиболее часто используют туалетную бумагу – 46 (40,4 %) и 32 (50 %) соответственно.

В III группе с почти одинаковой частотой пациентки применяют туалетную бумагу (14 (38,9 %)) и подмывание (16 (44,4 %)).

Далее пациенткам были заданы вопросы для выявления симптомов геморроя (рис. 2). Независимо от группы, чаще всего на протяжении последней беременности женщин беспокоило чувство наполненности в прямой кишке без позыва к дефекации: в I группе – у 42 (36,8 %) женщин, во II – у 32 (50 %), в III – у 26 (72,2 %). Вторым по частоте симптом, с которым столкнулись родильницы, – наличие «шишки» в области заднего прохода: в I группе – 30 (26,3 %) человек, во II – 20 (31,3 %), в III – 20 (55,5 %). Важно отметить, что наиболее часто симптомы геморроя беспокоили пациенток, беременность которых наступила в результате ЭКО. Зуд, жжение и боль в заднем проходе отмечали 12 (33,3 %) из них, а кровь на туалетной бумаге – 10 (27,7 %).

В ходе исследования было также отмечено, что данные симптомы геморроя не беспокоили большинство пациенток (в I группе таковых было 66 (57,9 %) женщин, во II – 38 (59,4 %), в III – 26 (72,2 %)) до настоящей беременности (табл. 7).

Таблица 4

Патология последней беременности

Характеристика течения последней беременности		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Рвота беременных (по субъективной оценке пациенток)	Рвота отсутствовала	56 (49,1)	32 (50)	8 (22,2)	$p_1 = 0,911$ $p_2 = 0,005$ $p_3 = 0,007$
	Незначительная (тошнота, рвота 1–2 раза по утрам, длительностью не более одного триместра)	36 (31,6)	12 (18,8)	12 (33,3)	$p_1 = 0,065$ $p_2 = 0,845$ $p_3 = 0,102$
	Умеренно выраженная (тошнота, рвота 3–5 раз в сутки, длительностью не более одного триместра)	12 (10,5)	14 (21,9)	10 (27,7)	$p_1 = 0,040$ $p_2 = 0,011$ $p_3 = 0,508$
	Значительно нарушала качество жизни (тошнота, рвота более 5 раз в сутки, длительность более одного триместра)	10 (8,7)	6 (9,4)	6 (16,6)	$p_1 = 0,893$ $p_2 = 0,181$ $p_3 = 0,282$
Угроза прерывания беременности		12 (10,5)	28 (43,8)	10 (27,7)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,011$ $p_3 = 0,115$

Таблица 5

Факторы риска возникновения геморроя

Факторы риска возникновения геморроя		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Наследственность					
Варикозная и/или геморроидальная болезнь у родственников I линии		78 (68,4)	46 (71,9)	28 (77,8)	$p_1 = 0,631$ $p_2 = 0,283$ $p_3 = 0,519$
Рацион					
Объем овощей и фруктов в рационе (по субъективной оценке пациенток)	До 10 % от дневного рациона	56 (49,1)	38 (59,4)	8 (22,2)	$p_1 = 0,189$ $p_2 = 0,005$ $p_3 < 0,001$
	От 10 % до 40 % дневного рациона	38 (33,3)	16 (25)	26 (72,2)	$p_1 = 0,246$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	Более 40 % дневного рациона	20 (17,5)	10 (15,6)	2 (5,6)	$p_1 = 0,743$ $p_2 = 0,077$ $p_3 = 0,137$

Были рассмотрены вопросы интимности и деликатности проблемы, нашедшие отражения в табл. 8. Как показывает проведенное исследование, в каждой группе лишь не более 1/3 пациенток обследовались ранее

у врача-проктолога. Ввиду интимности проблемы, по нашим данным, по этой проблеме пациентки чаще обращаются к врачам-проктологам женщинам, нежели к мужчинам (статически подтверждено математической

Таблица 6

Характеристика акта дефекации

Параметр		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Частота дефекации	1–2 раза в день	92 (80,7)	60 (93,9)	28 (77,8)	$p_1 = 0,019$ $p_2 = 0,703$ $p_3 = 0,019$
	Один раз в 3 дня	16 (14)	0 (0)	4 (11,1)	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,653$ $p_3 = 0,007$
	Реже одного раза в 3 дня	6 (5,3)	4 (6,35)	4 (11,1)	$p_1 = 0,784$ $p_2 = 0,221$ $p_3 = 0,390$
Дефекация в одно и то же время		36 (31,6)	32 (50)	22 (61,1)	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,285$
Пациентка берет в туалет телефон/книгу		40 (35,1)	12 (18,8)	18 (50)	$p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,110$ $p_3 = 0,002$
Пациентка проводит в туалете больше 5 мин		60 (52,6)	26 (40,6)	16 (44,4)	$p_1 = 0,124$ $p_2 = 0,392$ $p_3 = 0,711$
Используют после акта дефекации	Туалетная бумага	46 (40,4)	32 (50)	14 (38,9)	$p_1 = 0,214$ $p_2 = 0,876$ $p_3 = 0,285$
	Влажные салфетки	32 (28,1)	14 (21,9)	6 (16,7)	$p_1 = 0,365$ $p_2 = 0,171$ $p_3 = 0,532$
Подмывание		36 (31,8)	30 (28,1)	16 (44,4)	$p_1 = 0,043$ $p_2 = 0,158$ $p_3 = 0,815$

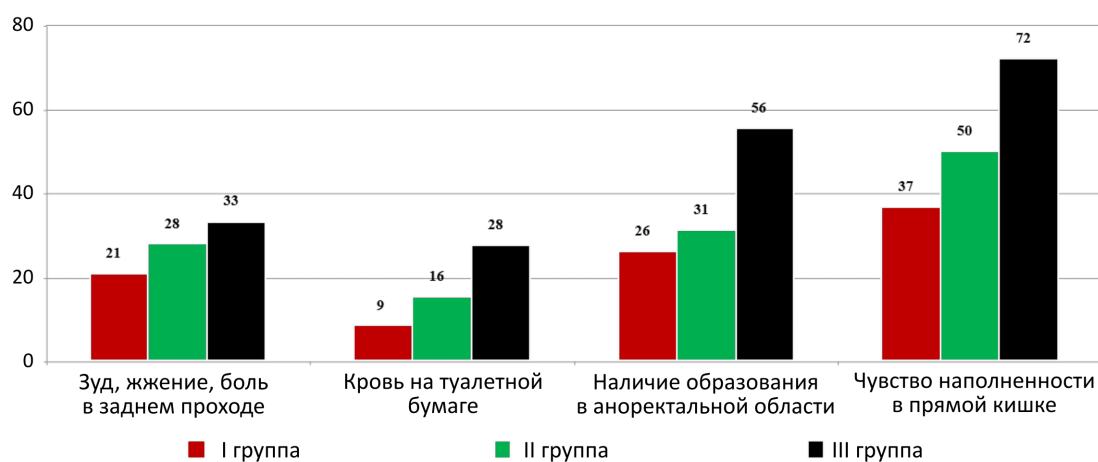


Рис. 2. Характеристики симптомов геморроя среди рожениц, % от количества в группе

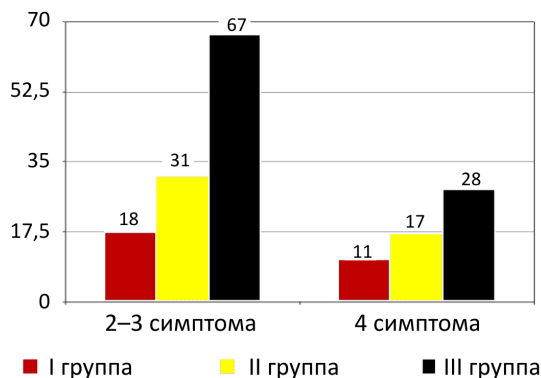


Рис. 3. Распространение количества симптомов геморроя среди рожениц, %

обработкой результатов). Но стоит отметить, что пациентки всех групп здраво оценивают проблему возможного возникновения геморроя и в большинстве случаев согласились бы на оперативное вмешательство с целью устранения недуга.

Родильницам также был задан вопрос, спрашивал ли их врач в женской консультации о характере питания, характере стула, наличии дискомфорта в заднем проходе (рис. 4). По мнению опрошенных, в женских консультациях по данной теме беседуют крайне неудовлетворительно и не вникают в столь интимную проблему.

Таблица 7

Проктологические жалобы до настоящей беременности

Показатель		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Данные жалобы беспокоили до беременности	Да	8 (7)	6 (9,4)	4 (11,1)	$p_1 = 0,576$ $p_2 = 0,430$ $p_3 = 0,782$
	Нет	66 (57,9)	38 (59,4)	26 (72,2)	$p_1 = 0,848$ $p_2 = 0,124$ $p_3 = 0,199$
	Затруднялись ответить	40 (35,1)	20 (31,3)	6 (16,7)	$p_1 = 0,604$ $p_2 = 0,037$ $p_3 = 0,111$

Таблица 8

Консультация с врачами по поводу возможных проктологических жалоб

Параметр		Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
В женской консультации акушер-гинеколог/ терапевт задавал вопросы о характере питания, характере стула, наличии дискомфорта в заднем проходе		42 (36,8)	14 (21,9)	8 (22,2)	$p_1 = 0,040$ $p_2 = 0,105$ $p_3 = 0,968$
Действия акушера-гинеколога/ терапевта в женской консультации при выявлении вышеперечисленных жалоб	Акушер-гинеколог/ терапевт не давал рекомендаций по поводу имеющихся жалоб	110 (96,5)	62 (96,9)	30 (83,3)	$p_1 = 0,892$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,017$
	Акушер-гинеколог/ терапевт рекомендовал посетить проктолога	2 (1,8)	0 (0)	4 (11,1)	$p_1 = 0,287$ $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,007$
	Акушер-гинеколог/ терапевт самостоятельно назначил лечения от геморроя	2 (1,8)	2 (3,1)	2 (5,6)	$p_1 = 0,554$ $p_2 = 0,218$ $p_3 = 0,552$
	Акушер-гинеколог/ терапевт рекомендовал дожидаться родов	0 (0)	0 (0)	0 (0)	$p_1 = 1,000$ $p_2 = 1,000$ $p_3 = 1,000$

Параметр	Группа 1 (n = 114), абс. (%)	Группа 2 (n = 64), абс. (%)	Группа 3 (n = 36), абс. (%)	p
Пациентка обследовалась ранее у проктолога	10 (8,8)	8 (12,5)	8 (22,2)	$p_1 = 0,429$ $p_2 = 0,031$ $p_3 = 0,204$
Для пациентки важно, чтобы врачом-проктологом была женщина	32 (28)	8 (12,5)	18 (50)	$p_1 = 0,017$ $p_2 = 0,015$ $p_3 < 0,001$
В случае обоснованной врачом-проктологом необходимости пациентка согласилась бы на оперативное лечение геморроя во время беременности	76 (66,6)	42 (65,6)	18 (50)	$p_1 = 0,888$ $p_2 = 0,072$ $p_3 = 0,126$



Рис. 4. Консультация врачей

Выводы

На основании проведенного исследования выявлено, что симптомы геморроя статистически чаще встречались у рожениц III группы, которые, в свою очередь, статисти-

чески дольше получали гормональную терапию прогестероном – более двух триместров. Наиболее значимыми факторами риска развития геморроя у беременных и рожениц были: естественное родоразрешение; количество родов три и более; длительный прием гестагенов; склонность к запору; наследственность, отягощенная по геморроидальной и варикозной болезни. Остается актуальной проблема междисциплинарного контроля акушерами-гинекологами проктологических жалоб у беременных и рожениц, так как большинство врачей, к сожалению, не дает рекомендаций касательно имеющейся симптоматики у пациенток. Также значима междисциплинарная проблема контроля акушерами-гинекологами проктологических жалоб у беременных: во всех трех группах значительное большинство врачей не давало рекомендаций касательно имеющейся ректальной клиники у женщин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Howell E.A. Lack of patient preparation for the postpartum period and patients' satisfaction with their obstetric clinicians. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115 (2,1): 284–289.
2. Shin G.H., Toto E.L., Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: Constipation and fecal incontinence. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110: 521–529.
3. Poskus T., Sabonyte-Balsaitiene Z., Jakubauskiene L. et al. Preventing hemorrhoids during pregnancy: a multicenter, randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22: 374–377.

4. Anne F. Peery *et al.* Risk Factors for Hemorrhoids on screening colonoscopy. *PLoS One*. 2015; 10 (9): 137–141.
5. Abramowitz L., Sobhani I., Benifla J.L. *et al.* Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (5): 650–655.
6. Juan C. Vazquez. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid*. 2010; 1411.
7. Kuronen M., Hantunen S., Alanne L. *et al.* Pregnancy, puerperium and perinatal constipation – an observational hybrid survey on pregnant and postpartum women and their age-matched non-pregnant controls. *BJOG* 2021; 128 (6): 1057–1064.
8. Bader Hamza Shirah *et al.* Hemorrhoids during pregnancy: Sitz bath vs. anorectal cream: A comparative prospective study of two conservative treatment protocols. *Women and Birth*. 2018; 31 (4): 272–277.
9. Ferdinande K., Dorreman Y., Roelens K. *et al.* Anorectal symptoms during pregnancy and postpartum: A prospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2018; 20 (12): 1109–1116.
10. Quijano C.E., Abalos E. Conservative management of symptomatic and or complicated haemorrhoids in pregnancy and the puerperium. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 3: 004–077.
11. Buzinskiene D., Sabonyte-Balsaitiene Z., Poskus T. Perianal diseases in pregnancy and after childbirth: frequency, risk factors, impact on women's quality of life and treatment methods. *Front Surg* 2002; 9: 788–823.
12. Jakubauskas M., Poskus T. Evaluation and management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63: 420–424.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Романовская А.В., Паршин А.В., Аржаева И.А., Карагёзян К.М. – концепция и дизайн исследования.

Романовская А.В., Паршин А.В., Аржаева И.А., Карагёзян К.М. – сбор и обработка материала.

Романовская А.В., Паршин А.В., Аржаева И.А., Карагёзян К.М. – статистическая обработка.

Романовская А.В., Паршин А.В., Аржаева И.А., Карагёзян К.М. – редактирование.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Медицинского университета «Реавиз», протокол № 9 от 10.09.2023. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 20.07.2024

Одобрена: 08.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Геморрой у беременных и родильниц: факторы риска / А.В. Романовская, А.В. Паршин, И.А. Аржаева, К.М. Карагёзян // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 75–85. DOI: 10.17816/pmj42375-85

Please cite this article in English as: Romanovskaya A.V., Parshin A.V., Arzhaeva I.A., Karagoyzyan K.M. Hemorrhoids in pregnant and postpartum women: risk factors. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 75-85. DOI: 10.17816/pmj42375-85

Научная статья

УДК 616.453

DOI: 10.17816/pmj42386-95

К ВОПРОСУ ОБ АДРЕНАЛЭКТОМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

А.В. Кривошеев*, Т.А. Бритвин, Х.Г. Бабаева

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф. Владимирского, Российская Федерация*

ON THE ISSUE OF ADRENALECTOMY USING VIDEOENDOSCOPIC APPROACHES IN ADRENOCORTICAL CANCER

A.V. Krivosheev*, T.A. Britvin, Kh.G. Babaeva

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Russian Federation

Цель. Оценить результаты адrenaлэктомии с использованием эндоскопических доступов при хирургическом лечении адренокортикального рака.

Материалы и методы. С 1998 по 2024 г. изучены результаты хирургического лечения 58 больных адренокортикальным раком I–III стадии. Было проведено одноцентровое ретроспективное контролируемое когортное исследование. Основную группу составили 23 пациента, которым адrenaлэктомия выполнялась с использованием видеоэндоскопических доступов. Изучались интра- и послеоперационные осложнения, показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов. В группу сравнения включены 35 пациентов, которым операция была выполнена из традиционного «открытого» доступа.

Результаты. Медиана размера опухоли у больных основной группы составила 4,8 [3,7; 6,1] см, максимальный размер опухоли 13 см. В группе сравнения эти показатели составили 8 [6; 12] см и 19 см. Интраоперационных осложнений, а также случаев нарушения целостности капсулы опухоли не было в обеих группах. При анализе послеоперационных осложнений у 2 больных основной группы наблюдались осложнения I класса по шкале Clavien – Dindo. В группе сравнения: четыре осложнения I класса, одно – IIIb класса, еще одно – V класса. У всех пациентов при морфологическом исследовании подтвержден статус резекции R0. В исследуемой группе медиана индекса Weiss составила 4 [4; 5] балла, ме-

© Кривошеев А.В., Бритвин Т.А., Бабаева Х.Г., 2025

e-mail: alexeyk275@gmail.com

[Кривошеев А.В. (*контактное лицо) – младший научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии, ORCID: 0000-0003-3643-6810; Бритвин Т.А. – доктор медицинских наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6160-1342; Бабаева Х.Г. – младший научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии, ORCID: 0009-0008-7360-3335].

© Krivosheev A.V., Britvin T.A., Babaeva Kh.G., 2025

e-mail: alexeyk275@gmail.com

[Krivosheev A.V. (*contact person) – Junior Researcher of the Department of Surgical Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3643-6810; Britvin T.A. – DSc (Medicine), Head of the Department of Surgical Endocrinology, ORCID: 0000-0001-6160-1342; Babaeva Kh.G. – Junior Researcher of the Department of Surgical Endocrinology, ORCID: 0009-0008-7360-3335].

диана уровня экспрессии Ki67 12 % [7; 19,5]. В группе сравнения эти показатели были выше – 6 [5; 6] баллов и 22 % [11,5; 26]. При анализе отдаленных результатов в исследуемой группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 77 %, общая 5-летняя выживаемость – 83 %, в группе «открытых» операций отдаленные результаты были значимо хуже: 51 % ($p = 0,046$) и 64 % ($p = 0,037$) соответственно.

Выводы. Видеоэндоскопические операции можно рассматривать в качестве эффективного метода лечения больных аденокортикальным раком при отсутствии признаков инвазии в окружающие органы и метастазов в регионарных лимфоузлах (при стадиях T1-3N0M0 по ENSAT). Размер опухоли в этих случаях не имеет решающего значения при выборе хирургического доступа, что подтверждается отсутствием случаев нерадикальной резекции, удовлетворительными непосредственными результатами и показателями выживаемости пациентов исследуемой группы даже при опухолях более 6 см.

Ключевые слова. Аденокортикальный рак, хирургическое лечение, адреналэктомия, видеоэндоскопические доступы.

Objective. To evaluate the results of adrenalectomies which were performed using endoscopic approach in surgical treatment of adrenocortical cancer.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 58 patients with stage I-III adrenocortical cancer were studied from 1998 to 2024. A single-center retrospective controlled cohort study was conducted. The main group consisted of 23 patients who underwent adrenalectomy using video endoscopic access. Intra- and postoperative complications, disease-free and overall survival rates of patients were studied. The comparison group included 35 patients whose surgical treatment was performed via the traditional "open" approach.

Results. The median tumor size in patients of the main group was 4.8 cm [3.7; 6.1], and the maximum tumor size was 13 cm. In the comparison group, these parameters were 8 cm [6; 12] and 19 cm. There were neither intraoperative complications, nor cases of tumor capsule integrity disruption in both groups. While analyzing postoperative complications, grade I complications according to the Clavien-Dindo classification were revealed in 2 patients of the main group. In the comparison group 4 patients had grade I complications, 1 patient had grade IIIb complication, and grade V complication developed in 1 case. Morphological examination confirmed the resection status of R0 in all patients. In the study group, the median Weiss index was 4 [4; 5] points, and the median Ki67 expression level was 12% [7; 19.5]. In the comparison group, these indicators were higher – 6 [5; 6] points and 22% [11.5; 26]. The 5-year disease-free survival rate in the main group was 77 %, the overall 5-year survival rate was 83 %, and in the "open" surgery group, long-term outcomes were significantly worse: 51% ($p=0.046$) and 64% ($p=0.037$), respectively.

Conclusions. Video-endoscopic surgery can be considered as an effective method of treatment for patients with adrenocortical cancer, if there is no invasion into adjacent organs or regional lymph nodes metastases (in stage T1-3N0M0 according to ENSAT). Moreover, the tumor size in these cases is not a crucial factor when selecting the surgical approach. The absence of non-radical resections, satisfactory immediate results, favorable survival rates in patients of the study group with tumors more than 6 cm in size, confirmed this fact.

Keywords. Adrenocortical cancer, surgical treatment, adrenalectomy, videoendoscopic approaches.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день безальтернативным методом лечения больных аденокортикальным раком (АКР), потенциально обещающим полное излечение от заболевания, остается хирургический метод, при этом ведущим клиническим фактором прогноза является радикальность операции (R0-резекция) [1; 2].

Внедрение эндовидеохирургических технологий стало новым этапом в развитии хирургии надпочечников. Впервые лапароскопическую адреналэктомию выполнил M. Gagner в 1992 г. [3]. В последующем автор сообщил о 97 случаях выполнения лапароскопической адреналэктомии с нулевой летальностью, отсутствием рецидива гормональных нарушений и частотой конверсии 3 % [4]. В 1995 г. S. Mercan et al. опубликовали

опыт использования ретроперитонеального доступа у 8 пациентов [5]. Преимущества видеоэндоскопических доступов были убедительно доказаны в работах многих авторов [6–11]. Тем не менее в связи с потенциально более высокой вероятностью повреждения капсулы опухоли и нерадикальностью резекции возможность использования эндоскопических хирургических технологий при АКР до настоящего времени активно дискутируется. Кроме того, при отсутствии признаков локальной инвазии и/или регионарных метастазов, по мнению многих авторов, важным фактором в выборе хирургического доступа является размер опухоли, при этом четкого понимания, при каком размере опухоли операцию из эндоскопического доступа делать не допустимо, в сообществе эндокринных хирургов и онкологов нет.

В работе С.И. Емельянова и соавт. проведен анализ результатов хирургического лечения больных АКР с использованием эндовидеохирургических операций и пациентов с доброкачественными опухолями надпочечников [12]. Авторы делают вывод, что лапароскопическая адреналэктомия при АКР I стадии (опухоль менее 5 см) обеспечивает высокий уровень безопасности оперативного вмешательства, однако небольшое число наблюдений ($n = 9$) и отсутствие отдаленных результатов лечения не позволяет рассматривать эту работу в качестве аргумента «за» видеоэндоскопическую адреналэктомию при АКР. В более крупном исследовании D. Brix et al., основанном на анализе результатов хирургического лечения 152 больных АКР I–III стадии, медиана размера опухоли, удаленной с использованием видеоэндоскопических доступов, составила 6,2 см, при этом не выявлено статистически значимых различий между частотой нерадикальной резекции (R1) и нарушением целостности капсулы опухоли в группах больных, оперирован-

ных с использованием «открытого» и лапароскопического доступа. Показатели безрецидивной и общей выживаемости в этих группах также не различались [13]. Напротив, в исследовании B. Miller et al. при анализе схожей когорты пациентов (156 больных АКР I–III стадии) показаны худшие результаты для эндоскопического доступа: частота положительного края резекции (R1) или разрыва капсулы опухоли при была на 14 % выше, чем в группе «открытой» адреналэктомии, показатели общей выживаемости больных после открытой адреналэктомии, как и безрецидивный период, были выше [14]. Средний размер опухоли в группе пациентов, которым выполнена эндоскопическая адреналэктомия, составил 7,4 см. В более поздних исследованиях также не отмечается единого мнения о возможности использования видеоэндоскопических доступов в хирургии АКР и пограничном размере опухоли, при котором это целесообразно. Так, в работе J.J. Hue et al. при анализе результатов хирургического лечения 999 пациентов (пациенты разделены на группы в зависимости от размера первичной опухоли: менее 5 см, 5–10 см, более 10 см) показано, что не прослеживается влияния размера опухоли на выживаемость, однако больший размер опухоли коррелирует с большей частотой конверсии и нерадикальной резекции (R1) в группе видеоэндоскопических доступов и, соответственно, неблагоприятным прогнозом. Авторами представлен вывод, что эндоскопические технологии хирургического лечения АКР могут быть использованы при размере опухоли менее 5 см [15]. В работе Л.П. Котельниковой и соавт. при анализе отдаленных результатов хирургического лечения 15 пациентов показано статистически значимое отсутствие корреляции показателей однолетней общей выживаемости и выбранного хирургического доступа [16]. В работе K. Wu

et al. (44 пациента, АКР I–II стадии) результаты хирургического лечения при использовании видеоэндоскопического доступа в сравнении с «открытым» были статистически значимо хуже: местный рецидив опухоли и канцероматоз развивались на 20 % чаще, период без прогрессирования заболевания был меньше. Тем не менее 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах значимо не различались [17]. В исследовании D. Kastelan et al. при анализе схожей по количеству наблюдений группы больных АКР (46 пациентов АКР I–III стадии) статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости также не выявлено, однако в группе видеоэндоскопических операций медиана размера опухоли была меньше (75 и 120 мм соответственно). Кроме того, опухоли имели более благоприятные клинико-морфологические характеристики: доля локализованных форм была выше, медиана индекса Ki67 меньше [18].

В метаанализе E. Mpraili et al. (1171 пациент) при сравнении эндоскопических и «открытых» доступов статистически значимых различий в показателях частоты нерадикальной резекции (R1), общей и безрецидивной выживаемости не получено [19]. В метаанализе (2207 наблюдений) X. Hu et al. показано, что при выполнении лапароскопической адреналэктомии нерадикальная резекция и канцероматоз брюшины наблюдались чаще, безрецидивный период был меньше, при этом показатели общей и безрецидивной выживаемости статистически значимо не различались [20].

Российские и зарубежные клинические рекомендации регламентируют использование видеоэндоскопических доступов при АКР в следующих клинических ситуациях: размер опухоли менее 6 см, I и II стадия заболевания по ENSAT (отсутствие признаков инвазии опухоли в окружающие структуры),

достаточный опыт подобных вмешательств у хирурга и лечебного учреждения.

Таким образом, в связи с немногочисленностью исследований по данной тематике, различиями их дизайна, сравнительно небольшим числом пациентов, включенных в исследования, влиянием на результат технических аспектов операции и личного опыта конкретного хирурга, сложно сделать однозначное заключение о применимости эндоскопических доступов при хирургическом лечении АКР, что и послужило основанием для проведения собственного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровом ретроспективном контролируемом когортном исследовании за период с 1998 по 2024 г. изучены непосредственные результаты хирургического лечения 58 больных адренокортикальным раком I–III стадии и показатели выживаемости этих пациентов. Основную группу составили 23 пациента (18 женщин и 5 мужчин), у которых адреналэктомия выполнялась с использованием видеоэндоскопических доступов (боковой лапароскопический – 21, ретроперитонеоскопический – 2). Медиана возраста пациентов составила 46 [39; 58] лет. В 56 % (13/23) случаев опухоль имела правостороннюю локализацию, в 44 % (10/23) располагалась слева. В большинстве случаев (83 %, 19/23) опухоль была нефункционирующей, в 3 – выявлена гиперсекреция кортизола с развитием синдрома Кушинга, еще в одном – гиперсекреция альдостерона с развитием синдрома Кона. В группу сравнения были включены 35 (9 мужчин и 26 женщин) пациентов, которым операция выполнена из «открытого» доступа – торакофренолапаротомия. Медиана возраста пациентов составила 50

[41; 62] лет. В 54 % (19/35) случаев опухоль располагалась справа, левосторонняя локализация встречалась в 46 % (16/35). В 57 % (20/35) случаев опухоль была гормонально неактивной. Среди гормонально активных АКР, доля которых составила 43 % (15/35), практически все опухоли были кортизол-продуцирующими, за исключением одного случая, в котором наблюдался синдром вирилизации. Во всех случаях проведено гистологическое и ИГХ-исследование, с обсуждением результатов и вынесением коллегиального заключения патологов. Осложнения хирургического лечения оценены с использованием шкалы Clavien – Dindo. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью средств Microsoft Office Excel (пакет Office 365 от 2020 г.) и программы IBM SPSS Statistics 20. Оценка распределения количественных переменных проводилась с помощью построения гистограмм. Меры центральной тенденции количественных данных оценивались определением медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля (Q_{25} – Q_{75})). Для качественных переменных рассчитывались абсолютные и относительные частоты, для выявления различий переменных в рассматриваемых группах, использовали точный критерий Фишера для таблиц 2×2. Анализ выживаемости проведен методом множительных оценок Каплана – Мейера. Различия считались статистически значимыми, если вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) была меньше 0,05. Время до наступления события при анализе общей выживаемости рассматривалось как период от даты операции до даты смерти от заболевания или последнего контакта. Наступлением события считали смерть пациента от заболевания. Время до наступления события при анализе безрецидивной выживаемости рассматривалось как период от даты операции до даты выявления местного

рецидива опухоли и/или отдаленных метастазов или последнего контакта. Наступлением события считали диагностированный местный рецидив опухоли и/или отдаленные метастазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Размер опухоли у больных основной группы варьировался от 2 до 13 см (медиана составила 4,8 см [3,7; 6,1]). У большинства пациентов ($n = 21$, 91 %) выполнен стандартный объем операции – адреналэктомия с удалением периадреналовой клетчатки. В 2 наблюдениях (9 %) адреналэктомия дополнена лимфодиссекцией (паракавальная, лимфодиссекция ворот почки), еще в одном – краевой резекцией печени.

Размер опухоли у пациентов группы сравнения варьировался от 2,5 до 19 см (медиана составила 8 см [6; 12]). У большинства ($n = 32$, 92 %) выполнен стандартный объем операции – адреналэктомия с удалением периадреналовой клетчатки. В 8 % случаев осуществлена расширенная адреналэктомия: в 2 наблюдениях адреналэктомия дополнена краевой резекцией печени, еще в одном – парааортальной лимфодиссекцией.

Интраоперационных осложнений, а также случаев нарушения целостности капсулы опухоли не было в обеих группах. При анализе послеоперационных осложнений у 2 человек в основной группе наблюдались осложнения I класса по шкале Clavien – Dindo. В группе сравнения осложнения после операции развивались чаще (17 %) и были более тяжелыми: 4 осложнения I класса, одно осложнение класса IIIb (послеоперационное кровотечение), в одном случае в раннем послеоперационном периоде развился острый коронарный синдром, что повлекло смерть пациента (V класс по шкале Clavien – Dindo). Всем пациентам, включенным в исследование, проведено радикальное хирур-

гическое лечение, что подтверждено при морфологическом исследовании – статус резекции R0. В исследуемой группе преобладали пациенты с локализованными формами АКР: 65 % (15/23) имели I–II стадию заболевания, 35 % (8/23) – III стадию. При этом случаев инвазии в окружающие органы (T4 согласно классификации ENSAT) не зафиксировано. В группе сравнения доля пациентов с локализованными формами АКР была меньше и составила 54 % (19/35), доля опухолей с микроскопической экстраадrenalной инвазией составила 46 %, случаев инвазии в окружающие органы также не зафиксировано.

В исследуемой группе индекс Weiss варьировался в пределах 3–6, медиана составила 4 [4; 5] балла. Медиана уровня экспрессии Ki67 составила 12 % [7; 19,5], при этом максимальное значение составило 47 %, ми-

нимальное 3 %. В группе сравнения медиана уровня экспрессии Ki67 была выше и составила 22 % [11,5; 26], минимальное значение 7 %, максимальное 41 %. Медиана индекса Weiss также была выше и составила 6 [5; 6] баллов (таблица).

При анализе отдаленных результатов в исследуемой группе общая 5-летняя выживаемость равнялась 83 %, безрецидивная выживаемость – 77 %, в то время как в группе сравнения эти показатели были статистически значимо ниже: 64 % ($p = 0,037$) и 51 % ($p = 0,046$) соответственно (рисунок).

Таким образом, всем больным в обеих группах были выполнены радикальные операции (R0 – резекции). У пациентов, оперированных с использованием видеоэндоскопических доступов, послеоперационные осложнения развивались реже, а их тяжесть была менее значительной. В группе пациентов,

Характеристики основной группы пациентов и группы сравнения

Характеристика	Видеоэндоскопический доступ		«Открытый» доступ		Уровень значимости различий p
Количество пациентов	$n = 23$		$n = 35$		
Пол	М = 5	Ж = 18	М = 9	Ж = 26	0,492
Медиана возраста, лет	46 [39; 58]		50 [41; 62]		0,326
Сторона	П = 13 (56 %)	Л = 10 (44 %)	П = 19 (54 %)	Л = 10 (44 %)	0,547
Гормональная активность, абс. (%)	ГНО = 19 (83) СИК = 3 (13) ПГА = 1 (4)		ГНО = 20 (57) СИК = 14 (40) ВС = 1 (3)		0,481
Медиана размера опухоли, см	4,8 [3,7; 6,1]		8 [6; 12]		0,153
Осложнения (категория по шкале Clavien – Dindo), абс. (%)	I – 2 (9)		I – 4 (11) IIIb – 1 (3) V – 1 (3)		0,631
Стадия ENSAT, абс. (%)	I–II = 15 (65)	III = 8 (35)	I–II = 19 (54)	III = 16 (46)	0,510
Медиана индекса Weiss, (баллы)	4 [4; 5]		6 [5; 6]		0,243
Медиана уровня экспрессии Ki67, %	12 [7; 19,5]		22 [11,5; 26]		0,071
Безрецидивная пятилетняя выживаемость, %	77		83		0,046
Общая пятилетняя выживаемость, %	51		64		0,037

Примечание: ГНО – гормонально неактивная опухоль, СИК – синдром Иценко – Кушинга, ВС – вирильный синдром.

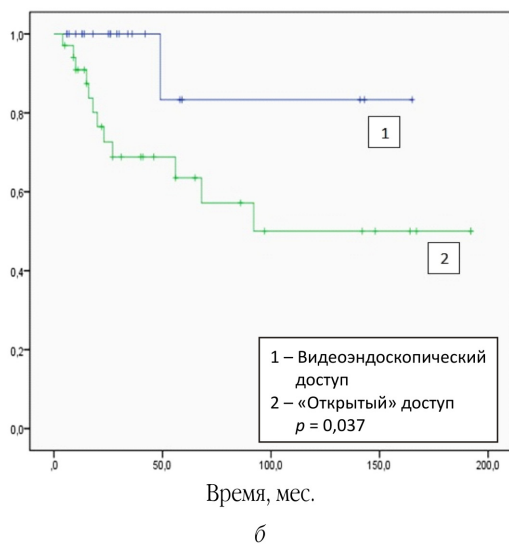
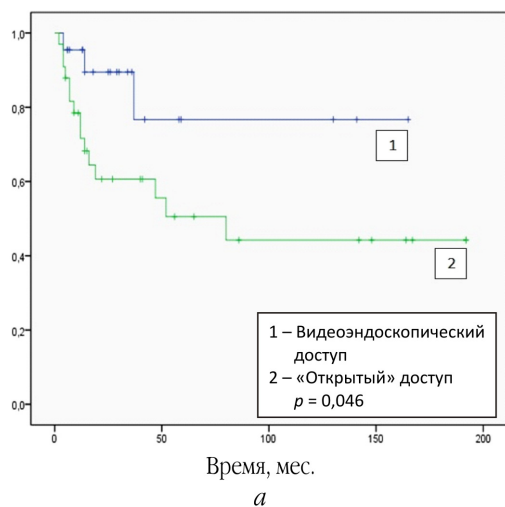


Рис. Выживаемость: *a* – безрецидивная; *б* – общая

оперированных с использованием видеоэндоскопических доступов, показатели общей и безрецидивной выживаемости были значительно выше, что, вероятно, обусловлено более благоприятными морфологическими факторами прогноза (уровень экспрессии Ki67 и индекс Weiss), а не выбранным доступом. По нашему мнению, при условии выполнения радикальной операции решающим

фактором, определяющим прогноз заболевания, являются биологические особенности опухоли, что отражается такими морфологическими факторами, как индекс Weiss, и уровень Ki67. Как было указано выше, российские и зарубежные клинические рекомендации регламентируют использование видеоэндоскопических доступов при АКР размером менее 6 см при отсутствии признаков инвазии опухоли в окружающие структуры (I–II стадия заболевания по ENSAT). В нашей работе, как и в ряде работ других авторов, описаны случаи выполнения радикальных операций при размере опухоли более 6 см [13; 15; 18] с благоприятным исходом хирургического лечения. В связи с этим, по нашему мнению, размер опухоли не имеет решающего значения при выборе хирургического доступа, а фактором, ограничивающим использование видеоэндоскопических операций при АКР, являются признаки макроскопической локальной инвазии и регионарные метастазы (T4N0–1M0), что затрудняет радикальное удаление опухоли.

Выводы

Видеоэндоскопические операции можно рассматривать в качестве эффективного метода лечения больных аденокортикальным раком при отсутствии инвазии в окружающие органы и метастазов в регионарных лимфоузлах (при стадиях T1–T3N0M0 по ENSAT). Размер опухоли в этих случаях не имеет решающего значения при выборе хирургического доступа, что подтверждается отсутствием случаев нерадикальной резекции, удовлетворительными непосредственными результатами и показателями выживаемости пациентов, оперированных с использованием видеоэндоскопических технологий даже при опухолях размером 6 см и более.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Fassnacht M., Assie G., Baudin E., Eisenhofer G., Fouchardiere C., Haak H.R., de Krijger R., Porpiglia F., Terzolo M., Berruti A. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1476–1490. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
2. Libé R., Borget I., Ronchi C.L., Zaggia B., Kroiss M., Kerkhofs T., Bertherat J., Volante M., Quinkler M., Chabre O., Bala M., Tabarin A., Beuschlein F., Vezzosi D., Deutschbein T., Borson-Chazot F., Hermesen I., Stell A., Fottner C., Lebouilleux S., Hahner S., Mannelli M., Berruti A., Haak H., Terzolo M., Fassnacht M., Baudin E. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015; 26 (10): 2119–2125. DOI: 10.1093/annonc/mdv329
3. Gagner M., Lacroix A., Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992; 327 (14): 1033. DOI: 10.1056/NEJM199210013271417. PMID: 1387700.
4. Gagner M., Pomp A., Heniford B.T., Pharand D., Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg.* 1997; 226 (3): 238–46; discussion 246–7. DOI: 10.1097/00000658-199709000-00003. PMID: 9339930; PMCID: PMC1191015.
5. Mercan S., Seven R., Ozarmagan S., Tezelman S. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery.* 1995; 118 (6): 1071–5; discussion 1075–6. DOI: 10.1016/s0039-6060(05)80116-3. PMID: 7491525.
6. Nakanishi H., Miangul S., Wang R., El Haddad J., El Ghazal N., Abdulsalam F.A., Matar R.H., Than C.A., Johnson B.E., Chen H. Open versus laparoscopic surgery in the management of adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30 (2): 994–1005. DOI: 10.1245/s10434-022-12711-w. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36344710.
7. Мужиков С.П., Еременко М.Ю., Барышев А.Г. Сравнительная оценка методов адреналэктомий. Московский хирургический журнал 2021; (2): 12–17. / Muzhikov S.P., Eretenko M.I., Baryshev A.G. Comparative evaluation of adrenalectomy methods. *Moscow Surgical Journal* 2021; (2): 12–17 (in Russian).
8. Шихмагомедов Ш.Ш., Федоров Е.А., Чинчук И.К., Реброва Д.В., Щербakov И.Е., Черников Р.А., Краснов Л.М., Згода Е.А., Русаков В.Ф., Слепцов И.В. Опыт применения различных доступов для хирургического лечения заболеваний надпочечников. Таврический медико-биологический вестник 2022; 25 (3): 131–135. / Shikmagomedov S.S., Fedorov E.A., Chinchuk I.K., Rebrova D.V., Shcherbakov I.E., Chernikov R.A., Krasnov L.M., Zgoda E.A., Rusakov V.F., Sleptsov I.V. Experience of various approaches use for adrenal surgery. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2022; 25 (3): 131–135 (in Russian).
9. Котельникова Л.П., Федачук А.Н., Мокина Г.Ю. «Открытые» адреналэктомии в эпоху видеозендоскопических технологий. Таврический медико-биологический вестник 2021; 24 (2): 59–65. / Kotelnikova L.P., Fedachuk A.N., Mokina G. Yu. “Open” adrenalectomies in the age of video endoscopic technologies. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2021; 24 (2): 59–65 (in Russian).
10. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Блюмина С.Г. Эндовидеохирургическая адреналэктомия: возможности оперативных вмешательств и их результаты. Таврический медико-биологический вестник 2021; 24 (2): 109–117. / Romashchenko P.N., Maistrenko N.A.,

Blumina S.G. Endovideosurgical adrenalectomy: opportunities of surgical intervention and their results. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2021; 24 (2): 109–117 (in Russian).

11. *Zhao J., Ma W., Xie J., Dai J., Huang X., Fang C., He W., Sun F.* Laparoscopic treatment of large adrenal tumor is safe and effective? A single center experiences. *J Invest Surg.* 2021; 34 (9): 957–962. DOI: 10.1080/08941939.2020.1719243. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32036714.

12. *Емельянов С.И., Курганов И.А., Вельшер Л.З., Богданов Д.Ю.* Лапароскопическая адреналэктомия у пациентов с адренокортикальным раком. Эндоскопическая хирургия 2011; 17 (3): 27–32. / *Emel'ianov S.I., Kurganov I.A., Vel'sher L.Z., Bogdanov D.Iu.* Laparoscopic adrenalectomy in patients with adrenocortical cancer. *Endoscopic Surgery* 2011; 17 (3): 27–32 (in Russian).

13. *Brix D., Allolio B., Fenske W., Agha A., Dralle H., Jurowich C., Langer P., Mussack T., Nies C., Riedmiller H., Spahn M., Weismann D., Habner S., Fassnacht M.* German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010; 58 (4): 609–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.024. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20580485.

14. *Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D., Doherty G.M.* Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery.* 2012; 152 (6): 1150–7. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.024. PMID: 23158185.

15. *Hue J.J., Bingmer K., Zhao H., Ammori J.B., Wilhelm S.M., Towe C.W., Rothermel L.D.* Re-assessing the impact of tumor size on operative approach in adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol.* 2021; 123 (5): 1238–1245. DOI: 10.1002/jso.26418. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577722.

16. *Котельникова Л.П., Федачук А.Н.* Результаты хирургического лечения адренокортикального рака. Казанский медицинский журнал 2024; 105 (4): 560–566. DOI: 10.17816/KMJ630263 / *Kotelnikova L.P., Fedachuk A.* Results of surgical treatment of adrenocortical cancer. *Kazan medical journal* 2024; 105 (4): 560–566. DOI: 10.17816/KMJ630263 (in Russian).

17. *Wu K., Liu Z., Liang J., Tang Y., Zou Z., Zhou C., Zhang F., Lu Y.* Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized (stage 1/2) adrenocortical carcinoma: Experience at a single, high-volume center. *Surgery.* 2018; 164 (6): 1325–1329. DOI: 10.1016/j.surg.2018.07.026. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30266443.

18. *Kastelan D., Knezevic N., Zibar Tomsic K., Alduk A.M., Kakarigi L., Kastelan M., Coric M., Skoric-Polovina T., Solak M., Kraljevic I., Balasko A., Gnjidic M., Dusek T.* Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020; 93 (4): 404–408. DOI: 10.1111/cen.14251. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32421867.

19. *Mpaili E., Moris D., Tsilimigras D.I., Oikonomou D., Pawlik T.M., Schizas D., Papalampros A., Felekouras E., Dimitroulis D.* Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized/locally advanced primary adrenocortical carcinoma (ENSAT I–III) in adults: Is margin-free resection the key surgical factor that dictates outcome? A review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28 (4): 408–414. DOI: 10.1089/lap.2017.0546. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29319399.

20. *Hu X., Yang W.X., Shao Y.X., Dou W.C., Xiong S.C., Li X.* Minimally invasive versus open adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (10): 3858–3869. DOI: 10.1245/s10434-020-08454-1. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32277316.

Финансирование. Исследование выполнено по гос. заданию Министерства здравоохранения Московской области (Приказ МЗ МО от 08.09.2023 № 666) в рамках темы НИР «Совершенствование диагностики, хирургического и комбинированного лечения опухолей надпочечников». Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кривошеев А.В. – сбор, обработка и анализ клинических данных, написание и редактирование текста.

Бритвин Т.А. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование текста.

Бабаева Х.Г. – сбор, обработка и анализ клинических данных, редактирование текста.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Протокол исследования, информированное согласие пациентов на использование биологического материала в научных целях, обработка персональных данных и данных медицинского обследования одобрены этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от 13.06.2024 (выписка из протокола заседания №10).

Поступила: 08.08.2024

Одобрена: 09.04.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Кривошеев, А.В. К вопросу об адреналэктомии с использованием видеоэндоскопических доступов при адренокортикальном раке / А.В. Кривошеев, Т.А. Бритвин, Х.Г. Бабаева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 86–95. DOI: 10.17816/pmj42386-95

Please cite this article in English as: Krivosheev A.V., Britvin T.A., Babaeva Kh.G. On the issue of adrenalectomy using videoendoscopic approaches in adrenocortical cancer. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 86-95. DOI: 10.17816/pmj42386-95

Научная статья

УДК 616.711-007.5-053.6-07

DOI: 10.17816/pmj42396-108

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ ТОПОГРАФИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФОТОГРАММЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА У ПОДРОСТКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**И.Д. Шитоев^{1,2}, С.В. Муравьев³, Ю.В. Каракулова³, Г.З. Клоян^{2,3*},
П.Н. Чайников³, М.А. Ковалев³**

¹Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

²Йорд Тех, г. Пермь,

³Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF COMPUTER OPTICAL TOPOGRAPHY AND CLINICAL PHOTOGRAMMETRY IN ASSESSING SPINAL DEFORMITY IN ADOLESCENTS: RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY

**I.D. Shitoev^{1,2}, S.V. Muravyev³, Yu.V. Karakulova³, G.Z. Kloyan^{2,3*},
P.N. Chainikov³, M.A. Kovalev³**

¹Perm National Research Polytechnic University,

²Yord Tech, Perm,

³Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

© Шитоев И.Д., Муравьев С.В., Каракулова Ю.В., Клоян Г.З., Чайников П.Н., Ковалев М.А., 2025
e-mail: kloyang@mail.ru

[Шитоев И.Д. – ассистент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики; генеральный директор, ORCID: 0000-0002-6391-9271; Муравьев С.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-3342-4710; Каракулова Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-7536-2060; Клоян Г.З. (*контактное лицо) – биомеханик, преподаватель кафедры медицинской информатики и управления в медицинских системах, ORCID: 0000-0001-6615-8159; Чайников П.Н. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой спортивной медицины, лечебной, физической культуры и здоровья, ORCID: 0000-0002-3158-2969; Ковалев М.А. – ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-2873-1553].

© Shitoev I.D., Muravyev S.V., Karakulova Yu.V., Kloyan G.Z., Chainikov P.N., Kovalev M.A., 2025
e-mail: kloyang@mail.ru

[Shitoev I.D. – Assistant of the Department of Computational Mathematics, Mechanics, Biomechanics; CEO, ORCID: 0000-0002-6391-9271; Muravyev S.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine with a Course in Medical and Social Expertise, ORCID: 0000-0002-3342-4710; Karakulova Yu.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-7536-2060; Kloyan G.Z. (*contact person) – Biomechanist, Lecturer of the Department of Medical Informatics and Management in Medical Systems, ORCID: 0000-0001-6615-8159; Chainikov P.N. – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Sports Medicine, Therapeutic Physical Education and Health, ORCID: 0000-0002-3158-2969; Kovalev M.A. – Resident of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0003-2873-1553].

Цель. Изучить диагностическую репрезентативность клинической фотограмметрии ScolView™ в сравнении с результатами компьютерной оптической топографии.

Материалы и методы. В качестве материала исследования выступили протоколы функционирования компьютерной оптической топографии и ScolView™ 160 испытуемых обоего пола (средний возраст $8 \pm 0,78$ года).

Результаты. Несмотря на отличные физические принципы методов, выходные данные ScolView™ обладают значительным количеством достоверных корреляционных связей, которые поддаются логической клинической интерпретации. Данные исследования обнаружили в общей сложности 54 достоверных критерия Спирмена в диапазоне 0,712–0,800 при сравнении выходных данных обоих методов в трех плоскостях.

Выводы. Проведенная работа является пионерской и в то же время проспективной – в целях более глубокого анализа выходных данных ScolView™ с сегрегацией испытуемых на группы сравнения в зависимости тяжести деформации позвоночника.

Ключевые слова: сколиоз, многоплоскостная деформация позвоночника, фотограмметрия, компьютерная оптическая топография, ScolView™.

Objective. To study the diagnostic representativeness of ScolView™ clinical photogrammetry compared to the results of computer optical topography.

Materials and methods. The study material included protocols for the functioning of computer optical topography and ScolView™ for 160 participants of both sexes with an average age of 8 ± 0.78 years.

Results. Despite the excellent physical principles of the methods, the ScolView™ outputs have a significant number of reliable correlations that lend themselves to logical clinical interpretation. The study data determined a total of 54 reliable Spearman criteria in the range of 0,712–0,800 when comparing the output data of both methods in three planes.

Conclusions. The work carried out is pioneering and at the same time prospective – for the purpose of a deeper analysis of the output data of ScolView™ with the segregation of the participants into comparison groups depending on the severity of spinal deformity.

Keywords. Scoliosis, multilane spinal deformity, photogrammetry, computer optical topography, ScolView™.

ВВЕДЕНИЕ

Объективная оценка выраженности деформации позвоночника – актуальная задача современного этапа развития детской травматологии-ортопедии [1]. Это связано с тем, что задачи такой оценки лежат в базовых принципах диагностических мероприятий в вертебродологии, которые можно изложить таким образом:

1. Принцип безопасности – диктует необходимость снижения лучевой нагрузки в ходе рутинного рентгенографического исследования [2].

2. Принцип высокой точности – обеспечивает своевременное выявление отклонений объективных показателей, свидетельствующих о характере динамики течения патологического процесса [3].

3. Принцип снижения квалификационных требований к оператору диагностической установки – имеет в большей степени экономический эффект за счет последующего снижения затрат на обучение персонала и возможность расширения объема исследований за счет повышения пропускной способности диагностической установки [4].

Эти «три кита» диктуют необходимость разработки новых диагностических инструментов.

Современные инструменты в диагностике деформации позвоночника у детей [5] представлены двумя основными группами, в равной степени обладающими недостатками, не позволяющими им быть максимально широко интегрированными в лечебно-диагностический процесс.

Первая группа – лучевые методы. Прежде всего это рентгенография позвоночника – «золотой стандарт» в диагностике деформаций позвоночника [5]. Именно благодаря данному методу возникла классическая номенклатура классификации деформаций позвоночника в зависимости от полученных угловых величин (по Коббу и Чаклину) [6], которые позволяют сегрегировать конкретные клинические случаи по группам в зависимости от степени тяжести патологического процесса. Технологически близкими к рутинной рентгенографии считаются мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография и EOS-сканирование (Цифровая рентгенографическая система EOS, EOS Imaging, Франция), по существу являющаяся низкодозовым методом рентгеновской визуализации.

Вторая группа методов диагностики – оптические методы, построенные на анализе изображений дорсальной поверхности тела человека с наложенными теневыми «полосами», которые искажаются в зависимости от особенностей деформации этой поверхности. Передовыми диагностическими установками в этой области являются компьютерная оптическая топография (далее КОТ, КомОТ, ТОДП, ООО «МЕСТОС», г. Новосибирск) [7] и система DIERS (DIERS International GmbH, Schlangenbad, Germany) [8; 9]. Оба этих метода обнаружили свою точность в многочисленных сравнительных исследованиях [3; 10], в которых эталонными выступали методы рентгенографии, что полностью подтверждает соответствие как оптических топографических, так и рентгенографических методов диагностики принципу «точности» [11]. В то же время принцип «снижения квалификационных требований» к оператору рентгеновских и оптических топографических установок в полной мере применен быть не может, поскольку каждая из них требует участия медицинских кадров высокого уровня профессиональной подготовки [12]. Заключительный принцип безопасности в полной мере подхо-

дит для описания оптической топографии, не связанной, в отличие от рентгенографии, с лучевой нагрузкой на пациента.

Все эти положения, описывающие современный этап развития методов диагностики деформации позвоночника, находящиеся в русле современных тенденций развития науки и техники, требуют разработки новых – прежде всего цифровых и легкодоступных – инструментов для диагностики деформации позвоночника. Таким перспективным методом может стать фотограмметрия [13] – метод пространственной оценки трехмерной модели частей или всего тела, воспроизведенной из серии фотоснимков с разных ракурсов.

Ранее нами [14] сообщалось о разработке нового перспективного продукта – программного обеспечения для персонального телекоммуникационного устройства (смартфона) *ScoView*[™] для клинической фотограмметрии туловища, а именно дорсальной его поверхности. Этот цифровой продукт обладает функционалом для построения трехмерного изображения тела человека путем регистрации фиксированных на поверхности трехмерной модели реперных точек, посредством оценки пространственных взаимоотношений которых определяются геометрические характеристики позвоночного столба.

Цель исследования – изучить диагностическую репрезентативность клинической фотограмметрии *ScoView*[™] в сравнении с результатами компьютерной оптической топографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работы была проведена в рамках мониторингового исследования совокупности испытуемых – школьников младшего школьного возраста (1–3-й классы, средний возраст $8 \pm 0,78$ года). Генеральная совокупность испытуемых составила 166 человек, при этом девочек было 86,

а мальчиков – 80. До проведения исследования были получены информированные согласия на диагностическое вмешательство от всех родителей испытуемых. Предметом исследования выступили обезличенные протоколы, полученные по результатам использования методов, описанных ниже.

Всем детям была выполнена клиническая фотограмметрия *ScolView*[™]. Построение трехмерного изображения проводилась на основании 120 снимков, полученных с разного ракурса. По результатам построения трехмерной модели были идентифицированы следующие реперные точки (рис. 1): N_0 – срединная точка задней поверхности шеи, N_1 – левая точка задней поверхности шеи, N_2 – правая точка задней поверхности шеи, A_1 – точка левой подмышечной впадины, A_2 – точка правой подмышечной впадины, S_1 – точка левого плечевого сустава, S_2 – точка правого плечевого сустава, G_0 – вершина грудного кифоза, G_1 – угол левой лопатки, G_2 – угол правой лопатки, W_0 – вершина поясничного кифоза, W_1 – левая точка талии, W_2 – правая точка талии, B_1 – левая точка ягодич, B_2 – правая точка ягодич, O – вершина ягодичной складки.

В результате идентификации парных реперных точек были оценены пространственные характеристики отрезков, образованных ими по отношению к горизонту: ε/ε' – угол положения линии ягодич, ζ/ζ' – угол положения линии талии, ι/ι' – угол положения линии лопаток, ν/ν' – угол положения линии подмышечных впадин, ξ/ξ' – угол положения линии плеч, τ/τ' – угол положения линии шеи. Обозначение без символа «'» – положение отрезка в фронтальной плоскости (перекос), обозначение с символом «'» – положение отрезка в горизонтальной плоскости (ротация).

Важно отметить, что, помимо указанных точек, *ScolView*[™] идентифицирует линию позвоночника – кривую N_0O – соответствующую линию, соединяющую проекции остистых отростков позвонков, которая была стратифицирована на 17 равных сегментов (далее – V -сегмент), которые были обозначены как V_0-V_1 , V_2-V_3 , V_3-V_4 , V_4-V_5 , V_5-V_6 , V_6-V_7 , V_7-V_8 , V_8-V_9 , V_9-V_{10} , $V_{10}-V_{11}$, $V_{11}-V_{12}$, $V_{12}-V_{13}$, $V_{13}-V_{14}$, $V_{14}-V_{15}$, $V_{15}-V_{16}$, $V_{16}-V_{17}$, $V_{17}-V_{18}$, где расположение точки V_0 совпадает с положением N_0 , а O – V_{18} соответственно. Для оценки ротации отдельных позвонков в горизонтальной

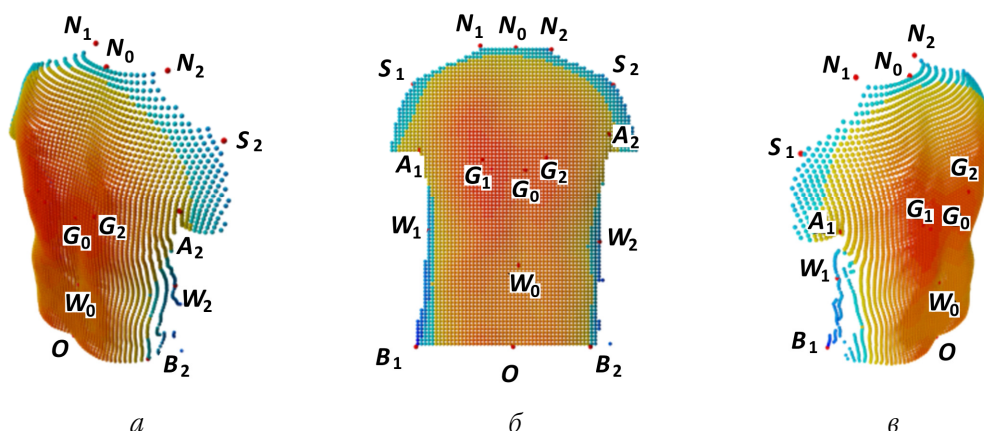


Рис. 1. Образцы трехмерных изображений дорсальной поверхности тела человека, порождаемых *ScolView*[™], где красным отмечены реперные точки; а, в – вид полупрофиль справа/слева (косая проекция) соответственно; б – вид анфас (прямая проекция сзади). Здесь и далее: градиентом цвета (от красного до синего) выделена «высота» точек поверхности объекта (переднезадний размер трехмерной модели – от большего к меньшему соответственно)

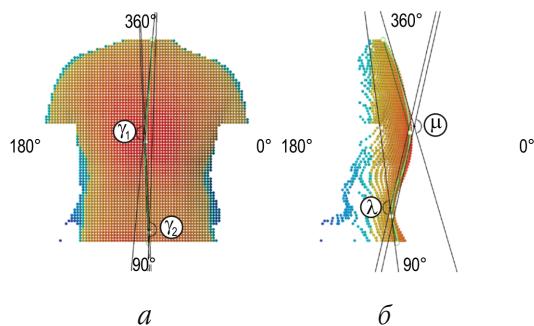


Рис. 2. Образцы трехмерных изображений дорсальной поверхности тела человека, порождаемых *ScolView*[™], где зеленым указана кривая N_0O ; а, б – вид в фронтальной и сагиттальной плоскости (вид сзади и сбоку соответственно), символами указаны углы деформации линии позвоночника (далее в тексте)

плоскости, были отложены перпендикуляры P_nV_n от каждой точки V_n (где $0 \leq n \leq 18$, n – порядковый номер V-сегмента – в рострально-каудальном направлении, P_n – точка пересечения отложенного перпендикуляра с N_0O) к отрезку N_0O (V_0V_{18}). Следует отметить, что в этом случае длина перпендикуляров, отложенных от V_0 и V_{18} , равна нулю, а V_0 и V_{18} совпадают с расположением N_0 и O соответственно. Таким образом, были рассчитаны углы ротации каждого сегмента: в грудной (θ_n) и поясничной (η_n) дугах кривой N_0O . Следует отметить, что номенклатурное соотношение дуг к грудному и поясничному отделу позвоночника было условным, поскольку сегрегация углов ротации V-сегментов строилась по принципу их принадлежности к «верхней» (грудной) и «нижней» (поясничной) части кривой N_0O , разделенной точкой ее пересечения с отрезком N_0O .

Дополнительным пулом выходных данных *ScolView*[™], свидетельствующих о деформации позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях, стали значения углов деформации кривой N_0O во фронтальной и сагиттальной плоскостях (вид сзади и сбоку соответственно). В качестве примера, указанные углы представлены на рис. 2.

Углы, которые удалось обнаружить при анализе пространственного расположения кривой N_0O , указывают на топографические особенности линии позвоночника. Подробная интерпретация обозначений этих углов представлена в табл. 1.

Совокупный объем выходных данных *ScolView*[™], описывающий пространственное взаимоотношение реперных точек, представлен 123 показателями, которые будут наименованы при наличии достоверных корреляционных связей с отдельными результатами, полученными при помощи КОТ.

В качестве эталонного инструмента использовалась компьютерная оптическая топография. В настоящем исследовании изучались базовые показатели КОТ.

В качестве метода статистической оценки (Statistica 12.0) корреляционных связей был выбран непараметрический критерий Спирмена (S_r). Достоверным считали значение $p \leq 0,05$. В качестве обоснования выбора метода статической оценки следует заметить, что типичные критерии оценки аналитической надежности метода оказались неприменимы для сравнения, поскольку технологии использованных методов кардинально разнятся, будучи объединенными исключительно предметом изучения – рельефом дорсальной поверхности туловища человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты в исследовании целесообразно рассматривать последовательно, относительно данных *ScolView*[™], которые были разделены на четыре основные группы: данные координат реперных точек, данные фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостей соответственно.

При оценке корреляционных связей координат отдельных реперных точек и отрезков, образованных парными реперными точками, был обнаружен ряд логичных достоверных значений критерия.

Таблица 1

**Углы, описывающие топографические особенности кривой N_0O ,
идентифицируемые на трехмерной модели тела человека при помощи *ScolView*[™]**

№ п/п	Условное обозначение	Интерпретация
1	γ_1	Угол бокового отклонения позвоночного столба в грудном отделе позвоночника во фронтальной плоскости
2	γ_2	Угол бокового отклонения позвоночного столба в поясничном отделе позвоночника во фронтальной плоскости
3	χ	Угол перехода бокового отклонения позвоночного столба в грудном и поясничном отделе
4	FB	Фронтальный баланс – отношение значений бокового отклонения позвоночного столба в грудном отделе к аналогичному в поясничном отделе
5	μ	Угол грудного кифоза
6	λ	Угол поясничного лордоза
7	ψ	Угол перехода грудного кифоза и поясничного лордоза
8	SB	Сагиттальный баланс – отношение значений угла грудного кифоза к углу поясничного лордоза

Примечание: углы χ , ψ образованы лучами смежных углов в соответствующей плоскости.

Таким образом, оказалось, что значение «глубины» вершины поясничного лордоза достоверно отрицательно коррелирует с показателем вертикальной ориентации туловища во фронтальной плоскости ($p = -0,667$). Это подтверждается тем, что чем менее был выражен поясничный лордоз, тем в большей степени была вертикализована ось тела у испытуемых. Аналогично значение «высоты» этой же точки достоверно отрицательно коррелировало с величиной кифоза ($p = -0,72$) и показателем смещения границы перехода «кифоз/лордоз» относительно 45° ($p = -0,717$). Это обосновывается тем, что более роstralное положение поясничного лордоза обеспечивает меньшую выраженность грудного кифоза и в принципе смещает топографию перехода грудного кифоза в поясничный лордоз.

Значение «глубины» отрезка, образованного точками обеих подмышечных впадин, обладало достоверно положительной корреляцией с показателями реберной асимметрии ($p = 0,748$), что, в свою очередь, обеспечило достоверную корреляционную

связь с данными выраженности поворота тазового пояса ($p = 0,714$). Такое явление объясняется тем, что большее значение «глубины» отрезка A_1A_2 напрямую связано с асимметрией плечевого пояса, что могло быть компенсировано контрротацией тазового пояса конечностей.

Ожидаемой находкой проведенного анализа оказался достоверный коэффициент корреляции ($p = 0,75$) между «высотой» отрезка, образованного точками дорсальной поверхности шеи в наиболее «узкой» его части и значением вертикальной ориентации туловища в сагиттальной плоскости.

В то же время «высоты» отрезков, образованных парными точками подмышечных впадин и углов лопаток достоверно отрицательно коррелировали со значением отклонения линии остистых отростков от средней линии как вправо, так и влево ($p = -0,8$; $-0,82$ и $p = -0,694$; $-0,698$). Вероятно, это связано с тем, что увеличение отклонения линии остистых отростков в большей степени связано с ротацией, а не перекосом отдельных точек на

поверхности трехмерной модели тела. Этот тезис в полной мере подтверждается достоверной положительной корреляционной связью между значением «высоты» парного отрезка, образованного углами лопаток, и показателями перекоса линии углов лопаток относительно горизонтали ($p = 0,683$) и поворота углов лопаток ($p = 0,7$).

Кроме этого, «высота» положения отрезка, образованного точками дорсальной поверхности туловища на уровне самой «узкой» его части – между правой и левой точкой талии, достоверно положительно ($p = 0,667$) коррелировала со значением перекоса линии тазового пояса относительно горизонтали, что вполне ожидаемо в связи со значительной анатомической близостью этих объектов. К тому же «длина» этих же парных точек имела достоверную положительную корреляционную связь ($p = 0,767$) со значением разворота плечевого пояса относительно таза, тогда как обнаружение достоверной отрицательной корреляционной связи ($p = -0,667$) между величиной «длины» отрезка, образованного «точками ягодич», стало неожиданным и на первый взгляд не имело логичного объяснения.

При оценке корреляционных связей показателей *ScolView*[™], свидетельствующих о деформации позвоночника в фронтальной плоскости (перекос отрезков, образованных парными точками), также были обнаружены достоверные значения критерия Спирмена.

Максимально репрезентативными в этом аспекте оценки *ScolView*[™] стали достоверные корреляционные связи, обнаруженные в отношении показателей отклонения линии остистых отростков – как вправо, так и влево. Так, значения углов перекоса линии, соединяющей подмышечные впадины и углы лопаток, достоверно положительно коррелировали с отклонением линии остистых отростков влево ($p = 0,809$; $0,82$), а отрезки, соединяющие точки плечевых суставов и точки N_1 и N_2 соответственно, – с отклонением линии ос-

тистых отростков вправо ($p = 0,749$; $0,822$). Такие связи могут быть интерпретированы возникновением асимметрии поясов конечностей при развитии трехплоскостной деформации позвоночника, что в полной мере подтверждается наличием достоверной отрицательной корреляционной связи ($p = -0,683$) между показателем поворота тазового пояса и значением перекоса отрезка, соединяющего точки плечевых суставов.

Наиболее информативными с позиции предмета исследования стали корреляции значений, свидетельствующих о деформации линии позвоночника – кривой N_0O в фронтальной и сагиттальной плоскости.

Оказалось, что значение угла бокового отклонения позвоночного столба в грудном отделе во фронтальной плоскости достоверно положительно коррелировало ($p = 0,7$) с величиной показателя реберной и мышечной асимметрии, что логично объясняется общим происхождением этих величин. В то же время значение угла бокового отклонения позвоночного столба в поясничном отделе во фронтальной плоскости обладало достоверной отрицательной корреляционной связью ($p = -0,805$) с величиной перекоса линии углов лопаток относительно горизонтали. Это связано с контрторсией туловища, что логично объясняет достоверное положительное значение критерия Спирмена ($p = 0,731$), обнаруженное между величиной перекоса углов лопаток и значением фронтального баланса. Это же значение – коэффициент фронтального баланса – обладало достоверной положительной корреляционной связью ($p = 0,757$) с показателем вертикальной ориентации туловища (во фронтальной плоскости) и отрицательной ($p = -0,74$) – с величиной поворота углов лопаток. Всё это подтверждает значение коэффициентов отношений величин дуг как интегративного показателя деформации позвоночника.

При оценке параметров линии позвоночника в сагиттальной плоскости были об-

наружены достоверные отрицательные корреляционные связи ($p = -0,767; -0,683$) между величиной грудного кифоза и показателями вертикальной ориентации туловища – как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях, что объясняется ожидаемой более значительной вертикализацией туловища при менее выраженном грудном кифозе. Довольно необычной находкой стала достоверная отрицательная корреляционная связь ($p = -0,75$) между величиной угла перехода грудного кифоза в поясничный лордоз и показателем поворота тазового пояса, что отчасти может быть связано с усугублением поворота пояса конечностей при увеличении выраженности сколиоза. Самой очевидной находкой, не требующей логического подтверждения, стала достоверная положительная корреляционная связь ($p = 0,75$) между значениями поясничного лордоза как при использовании *ScoView*[™], так и при оценке результатов КОТ. Очередным показателем, подтвердившим свою интегральную функцию, стала величина сагиттального баланса, которая обладала достоверными отрицательными корреляционными связями со значениями вертикальной ориентации туловища во фронтальной плоскости ($p = -0,833$), величиной грудного кифоза ($p = -0,783$) и смещения границы перехода «кифоз/лордоз» относительно 45° ($p = -0,783$).

При оценке корреляционных связей выходных данных *ScoView*[™], свидетельствующих о нарушении геометрии трехмерного объекта в горизонтальной плоскости, целесообразно последовательное описание связей отдельных признаков, анатомически явно не связанных с позвоночным столбом, и показателей, непосредственно относящихся к структуре позвоночного столба.

Так, к первой группе таких показателей относится значение ротации линии ягодич, которое обнаружило достоверную положительную корреляционную связь ($p = 0,694$) с величиной отклонения линии остистых от-

ростков от средней линии вправо. В то же время угол ротации линии лопаток достоверно положительно коррелировал ($p = 0,883$) со значениями перекоса линии тазового пояса относительно горизонтали. В свою очередь угол ротации линии шеи обладал достоверными положительными корреляционными связями с показателями вертикальной ориентации туловища во фронтальной плоскости ($p = 0,867$) и значением перекоса линии углов лопаток относительно горизонтали ($p = 0,75$), а достоверной отрицательной – с величиной поворота углов лопаток ($p = -0,667$). Таким образом, данные корреляционные взаимодействия описывают закономерные явления сочетанного нарушения гармоничной геометрии рельефа поверхности спины, которые в то же время являются проявлением сбалансированных биомеханических явлений, поддерживающих вертикальную ориентацию туловища.

Вторая группа показателей – углы ротации V-сегментов и абсолютные значения протяженности перпендикуляров $P_n V_n$, которые напрямую свидетельствуют о ротационных изменениях позвоночного столба и требуют более пристального внимания к собственным достоверным корреляционным связям с выходными данными КОТ. Так, значение угла ротации η_{10-12} обладало достоверными положительными корреляционными связями с величиной отклонения линии остистых отростков влево ($p = 0,822; 0,73; 0,73$), тогда как показатель η_6 достоверно положительно коррелировал со значением вертикальной ориентации туловища ($p = 0,667$). В свою очередь угол θ_9 демонстрировал достоверную положительную корреляционную связь ($p = 0,782; 0,782$) с величинами перекоса плечевого пояса конечностей и в том числе линии углов лопаток относительно горизонтали. В то же время угол θ_{10} имел достоверную положительную корреляционную связь ($p = 0,678$) с показателем вертикальной ориентации туловища во фронтальной плоскости, а значения углов θ_{13-14} – как и ряд

углов η ранее – с показателем отклонения линии остистых отростков влево ($p = 0,833; 0,8$), а угол θ_{13} , кроме этого, – с аналогичным показателем «вправо» ($p = 0,767$). Все эти корреляции свидетельствуют о явной связи между логически близкими показателями КОТ и *ScoView*[™], указывающими на деформацию проекции позвоночного столба на трехмерном изображении объекта исследования.

Как и значения углов ротации V-сегментов, величины перпендикуляров $P_n V_n$ обладали достаточным объемом корреляционных связей с показателями КОТ, которые указывают на репрезентативность *ScoView*[™] в идентификации деформации позвоночника. Наиболее значимыми с этой позиции оказались значения протяженности перпендикуляров $P_1 V_1, P_4 V_4 - P_{10} V_{10}$, которые обладали достоверной корреляционной связью с величиной перегиба линии углов лопаток относительно горизонтали ($p = 0,75; 0,75; 0,833; 0,717; 0,817; 0,82; 0,8; 0,733$), что логично объясняется усугублением асимметрии пояса верхних конечностей при нарастании величины сколиотической дуги. Этим же объясняется обнаруженная достоверная корреляционная связь между протяженностью $P_9 V_9$ и показателем вертикальной ориентации туловища во фронтальной плоскости ($p = 0,667$). С позиции математического происхождения абсолютной величины перпендикуляров $P_n V_n$ логичными оказались достоверные корреляционные связи значений величины грудного кифоза ($p = 0,71; 0,753; 0,793; 0,833$) и смещения границы перехода «кифоз/лордоз» относительно 45° ($p = 0,7; 0,733; 0,744; 0,835$) с размерами перпендикуляров $P_4 V_4 - P_5 V_5, P_9 V_9 - P_{10} V_{10}$, поскольку нарастание длины этих размеров логично связано с повышением выраженности грудного кифоза. Поэтому же значение величины поясничного лордоза обладали достоверной положительной корреляционной связью ($p = 0,767$) с протяженностью перпендикуляра $P_{14} V_{14}$, а отрицательной ($p = -0,7$) – с аналогичным значением $P_6 V_6$.

Завершающим фактом описания корреляционных связей показателей деформации позвоночного столба в горизонтальной плоскости стало обнаружение очередной отрицательной корреляционной связи ($p = -0,167$) между анатомически близкими показателями – поворотом углов лопаток и протяженностью перпендикуляра $P_6 V_6$. Эти данные указывают на менее выраженный поворот плечевого пояса у испытуемых с уплощением грудного кифоза.

Накопленный мировой опыт применения фотограмметрии с точки зрения ее прикладного использования в оценке деформации позвоночника в полной мере не позволяет экстраполировать полученные в настоящем исследовании результаты на итоги работы других групп ученых. Это связано с тем, что их выводы относительно фрагментарны и описывают единичные вехи нарушения геометрии позвоночного столба с позиции современной теории этиопатогенеза [15] сколиоза как многоплоскостной деформации позвоночника. Все современные результаты разработки проблемы фотограмметрической оценки деформации позвоночника можно резюмировать выдающимися работами бразильских исследователей. Так, по результатам метаанализа, осуществленного сотрудниками университета Риу-Гранди-ду-Сул (UFRGS, г. Риу-Гранде, Бразилия), было показано, что метод фотограмметрии демонстрирует наиболее валидные по отношению к рентгенографическому методу исследования значения угла Кобба и показатели ротации позвоночника. Единственным недостатком данного факта стало то, что эта оценка проводилась исключительно при изучении параметров шейного отдела позвоночника [16]. Эта же группа ученых оценивала чувствительность и специфичность фотограмметрии при анализе торсии туловища, а чувствительность и специфичность метода подтверждалось с помощью сколиометра. Несмотря на относительно высокие результаты оценки (чувствительность и специфичность фо-

тограмметрического метода при оценке торсии была выше 83 и 78 % соответственно) [17], недостатком проведенного исследования стала относительная неточность. Это связано с тем, что предметом изучения стал реберный гиббус, который в большей степени формируется за счет деформации реберной части грудной клетки [18].

Всё это позволяет трактовать полученные результаты функционирования *ScolView*TM как пионерские, что, однако, затрудняет экстраполяцию полученных данных в область практической медицины при отсутствии надежного инструмента для оценки валидности. В то же время на основании проведенного масштабного корреляционного анализа можно свидетельствовать, что выходные данные *ScolView*TM действительно репрезентативны.

Это подтверждается множественными корреляционными связями с отдельными результатами КОТ. Поэтому для систематизации полученных данных целесообразной кажется оценка полученных корреляционных связей в разрезе их сегрегации относительно трех плоскостей деформации позвоночника.

Таким образом, все полученные достоверные значения критерия Спирмена были распределены на группы (табл. 2), а в каждой из групп оценивалось его среднее значение и количество достоверных значений данного критерия на основании принадлежности показателей той или иной плоскости. Следует отметить, что такой маневр был осуществлен исключительно для обеспечения наглядности (рис. 3), сведения из табл. 2 не включают в себя данные об отдельных пока-

Таблица 2

Общие сведения критериев Спирмена S_r , полученных при корреляционном анализе выходных данных КОТ и *ScolView*TM

Показатель плоскости SV/КОТ	Плоскость								
	фронтальная			сагиттальная			горизонтальная		
	M	m	n	M	m	n	M	m	n
Фронтальная	0,770	0,043	9	-	-	0	0,712	0,040	2
Сагиттальная	0,800	0,047	2	0,750	0,047	4	0,750	-	1
Горизонтальная	0,773	0,059	22	0,749	0,055	11	0,756	0,102	3

Примечание: M – среднее значение; m – среднее квадратичное отклонение; n – количество достоверных значений критерия Спирмена в группе.

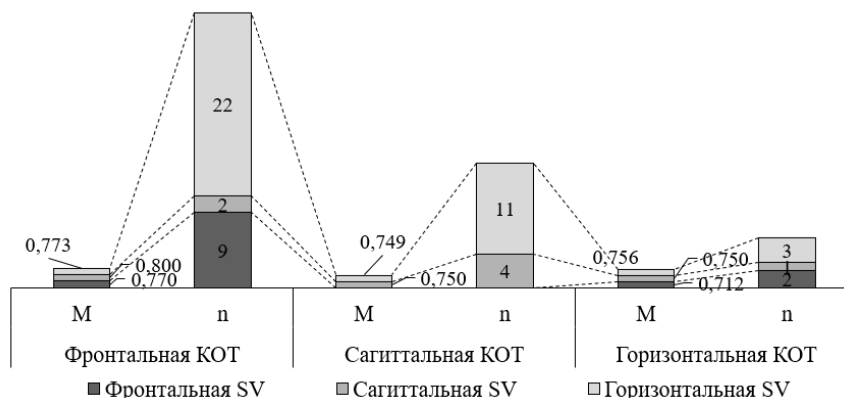


Рис. 3. Средние значения и количество достоверных значений критерия Спирмена S_r в отношении выходных данных КОТ и *ScolView*TM

зателях пространственного расположения реперных точек и отрезков, образованных парными реперными точками, поскольку таковые являются нативными, а их координаты обеспечивают возникновение иных интегративных показателей.

Резюмируя проведенную работу, следует отметить, что средним значением критерия Спирмена при оценке корреляционных связей стала величина $0,758 \pm 0,025$, что весьма обнадеживает в перспективе широкого внедрения метода фотограмметрии в рутинный мониторинг динамики деформации позвоночника популяционных групп.

Выводы

Фотограмметрия – сравнительно новый метод в клинической медицине, который

только начинает свою интеграцию в клинической практике. Наиболее перспективной отраслью клинической медицины для использования метода фотограмметрии является травматология-ортопедия, а именно детская вертебрология, специалисты в области которой должны быть заинтересованы в появлении новых и валидных инструментов для диагностики деформации позвоночного столба. Таким инструментом может стать разработанное программное обеспечение *ScolView*[™], которое, однако, требует широкого проспективного исследования с сегрегацией испытуемых на группы сравнения и выделения специфических клинических признаков с последующей подготовкой практических рекомендаций по применению фотограмметрии в клинической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Муравьев С.В., Черкасова В.Г., Чайников П.Н., Мехоношина О.О., Ковалев М.А., Гуцин М.О. Отдельные нейрофизиологические аспекты этиопатогенеза юношеского идиопатического сколиоза. Пермский медицинский журнал 2019; XXXV (4): 39–45. DOI: 10.17816/pmj36439%45 / *Muravyov S.V., Cherkasova V.G., Chaïnikov P.N., Mekhonoshina O.O., Kovalev M.A., Guschin M.O.* Particular neurophysiological aspects of etiopathogenesis of juvenile idiopathic scoliosis. *Perm Medical Journal* 2019; XXXV (4): 39–45. DOI: 10.17816/pmj36439%45 (in Russian).
2. Кардинов А.И. Как рентген изменил мир (к 125-летию со дня открытия рентгеновских лучей). Таврический медико-биологический вестник 2020; 23 (4): 57–64. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-57-64 / *Kradinov A.I.* World's changes through 125 anniversary X-ray discovery. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik* 2020; 23 (4): 57–64. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-57-64 (in Russian).
3. Сернадский В.Н. Цифровая медицина для детской ортопедии. Главный врач Юга России 2018; 4 (63): 64–65. / *Sernadsky V.N.* Tsifrovaia meditsina dlia detskoï ortopedii. *Glavnyi Vrach Iuga Rossii* 2018; 4 (63): 64–65 (in Russian).
4. Репринцева Е.В. Оценка уровня квалификации и сертифицированности врачебного персонала в системах здравоохранения центрального Черноземья. Азимут научных исследований: экономика и управление 2019; 8 (1): 279–281. / *Reprintseva E.V.* Assessment of the qualification and certification level of medical staff in the health systems of the central chernozem region. *Azimuth of Scientific Research: Economics and Administration* 2019; 8 (1): 279–281 (in Russian).
5. Колчин Д.В. Ранняя диагностика диспластических и врожденных сколиозов. Гений ортопедии 2012; (1): 54–59. / *Kolchin D.V.* Early diagnostics of dysplastic and congenital scoliosis. *Genij Ortopedii* 2012; (1): 54–59 (in Russian).

6. Кокушин Д.Н., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Барт В.А., Богатырев Т.Б. Анализ анатомо-антропометрических параметров позвонков у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke v с применением 3D-КТ-навигации. Хирургия позвоночника 2016; 13 (3): 49–59. DOI: 10.14531/ss2016.3.49-59 / Kokushin D.N., Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Bart V.A., Bogatyrev T.B. 3D-CT analysis of anatomical and anthropometric parameters of vertebrae in children with Lenke type V idiopathic scoliosis. *Spine Surgery* 2016; 13 (3): 49–59. DOI: 10.14531/ss2016.3.49-59 (in Russian).
7. Шнайдер Л.С., Сарнадский В.Н., Павлов В.В. Лучевой и оптический методы оценки позвоночно-тазовых взаимоотношений у пациентов с врожденным вывихом бедра. Хирургия позвоночника 2019; 16 (1): 63–69. DOI: 10.14531/ss2019.1.63-69 / Shnaider L.S., Sarnadsky V.N., Pavlov V.V. Radiological and optical methods for assessing the spino-pelvic relationships in patients with congenital hip dislocation. *Spine Surgery* 2019; 16 (1): 63–69. DOI: 10.14531/ss2019.1.63-69 (in Russian).
8. Авдеева М.В., Кренева Ю.А., Панов В.П., Филатов В.Н., Мельцер А.В., Карасаева Л.А. Факторы риска развития и прогрессирования дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника по результатам скринингового обследования жителей Санкт-Петербурга. Анализ риска здоровью 2019; (1): 125–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.14 / Avdeeva M.V., Kreneva Yu.A., Panov V.P., Filatov V.N., Mel'tser A.V., Karasaeva L.A. Risk factors that cause development and progression of degenerative and dystrophic diseases in the spinal column as per results obtained during screening tests on people living in Saint Petersburg. *Health Risk Analysis* 2019; (1): 125–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.14 (in Russian).
9. Колесников В.Н., Шандыбина Н.Д., Эриум С.С. Экология человека: сбережение нации как стратегия успешного развития. Управленческое консультирование 2018; (2): 73–79. DOI: 10.22394/1726-1139-2018-2-73-79 / Kolesnikov V.N., Shandybina N.D., Erium S.S. Human ecology: Saving the nation as a strategy for successful development. *Administrative Consulting* 2018; (2): 73–79. DOI: 10.22394/1726-1139-2018-2-73-79 (in Russian).
10. Сарнадский В.Н. Цифровая медицина для детской ортопедии. Главный врач Юга России 2021; (1): 46. / Sernadsky V.N. Digital medicine for pediatric orthopedics. *Glavnyi Vrach Luga Rossii* 2021; (1): 46 (in Russian).
11. Кокушин Д.Н., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Барт В.А., Богатырев Т.Б. Анализ анатомо-антропометрических параметров позвонков у детей с идиопатическим сколиозом типа Lenke v с применением 3D-КТ-навигации. Хирургия позвоночника 2016; 13 (3): 49–59. DOI: 10.14531/ss2016.3.49-59 / Kokushin D.N., Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Bart V.A., Bogatyrev T.B. 3D-CT analysis of anatomical and anthropometric parameters of vertebrae in children with Lenke type V idiopathic scoliosis. *Spine Surgery* 2016; 13 (3): 49–59. DOI: 10.14531/ss2016.3.49-59 (in Russian).
12. Betsch M., Wild M., Große B., Rapp W., Horstmann T. The effect of simulating leg length inequality on spinal posture and pelvic position: a dynamic rasterstereographic analysis. *Eur. Spine J.* 2012; 21 (4): 691–697. DOI: 10.1007/s00586-011-1912-5
13. DeLorenzo L., Linden A.V., Bergmann P.J., Wagner G.P., Siler C.D., Irschick D.J. Using 3D-digital photogrammetry to examine scaling of the body axis in burrowing skinks. *J. Morphol.* 2020; 281 (11): 1382–1390. DOI: 10.1002/jmor.21253
14. Шитоев И.Д., Муравьев С.В., Каракулова Ю.В., Печерский В.И., Никитин В.Н., Клоян Г.З. Эволюция оптической диагностики деформаций позвоночника. Методы и перспективы развития (обзор литературы). Гений ортопедии 2022; 28 (5): 734–744. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-5-734-744 / Shitoev I.D., Muravev S.V., Karakulova Yu.V., Pecherskiy V.I., Nikitin V.N., Kloyan G.Z. Evolution of optical diagnosis of spinal deformity. Methods and

future development (literature review). *Genij Ortopedii* 2022; 28 (5): 734–744. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-5-734-744 (in Russian).

15. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю. Идиопатический сколиоз: диагностика, патогенез. СПб.: Человек 2009; 336. / *Dudin M.G., Pinchuk D.Iu.* Idiopathic scoliosis: Diagnosis and pathogenesis. Saint Petersburg: Chelovek 2009; 336 (in Russian).

16. Pivotto L.R., Navarro I.J.R.L., Candotti C.T. Radiography and photogrammetry-based methods of assessing cervical spine posture in the sagittal plane: A systematic review with meta-analysis. *Gait Posture* 2021; 84: 357–367. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2020.12.033

17. Maddaluno M.L.M., Ferreira A.P.A., Tavares A.C.L.C., Meziat-Filho N., Ferreira A.S. Craniocervical posture assessed with photogrammetry and the accuracy of palpation methods for locating the seventh cervical spinous process: a cross-sectional study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2021; 44 (3): 196–204. DOI: 10.1016/j.jmpt.2020.07.012

18. Wise C.A., Sepich D., Ushiki A., Khansbour A.M., Kidane Y.H., Makki N., Gurnett C.A., Gray R.S., Rios J.J., Abituv N., Solnica-Krezel L. The cartilage matrisome in adolescent idiopathic scoliosis. *Bone Res.* 2020; 8: 13. DOI: 10.1038/s41413-020-0089-0

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Шитоев И.Д. – идея статьи, построение дизайна, математическое моделирование, подготовка текста статьи.

Муравьев С.В. – разработка концепции исследования, выполнение практической части, оценка полученных результатов, подготовка текста статьи.

Каракулова Ю.В. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Клюян Г.З. – выполнение анализа биомеханических данных, подготовка текста статьи.

Чайников П.Н. – сбор данных о пациенте, набор материала.

Ковалев М.А. – сбор данных о пациенте, набор материала.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол ЛЭК №4 от 21.05.2025. Перед началом исследования все пациенты дали согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 13.12.2024

Одобрена: 23.05.2025

Принята к публикации: 06.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сравнительная эффективность компьютерной оптической топографии и клинической фотограмметрии в оценке деформации позвоночника у подростков: результаты проспективного исследования / И.Д. Шитоев, С.В. Муравьев, Ю.В. Каракулова Ю.В., Г.З. Клюян, П.Н. Чайников, М.А. Ковалев// Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 96–108. DOI: 10.17816/pmj42396-108

Please cite this article in English as: Shitoev I.D., Muravyev S.V., Karakulova Yu.V., Kloyan G.Z., Chainikov P.N., Kovalev M.A. Comparative effectiveness of computer optical topography and clinical photogrammetry in assessing spinal deformity in adolescents: results of a prospective study. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 96-108. DOI: 10.17816/pmj42396-108

Научная статья

УДК 616-08-031.84

DOI: 10.17816/pmj423109-119

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОРФИРИНОВ ПРИ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ ОЖОГОВЫХ РАН

**Д.В. Квашнина¹*, И.Ю. Широкова¹, Н.А. Белянина¹, С.А. Сырбу², Н.Ш. Лебедева²,
Ж.В. Боева¹, А.А. Бурашникова¹, О.В. Ковалишена¹, Н.В. Саперкин¹, Д.К. Лазарев¹**

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,

²Институт химии растворов имени Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново,
Российская Федерация

© Квашнина Д.В., Широкова И.Ю., Белянина Н.А., Сырбу С.А., Лебедева Н.Ш., Боева Ж.В., Бурашникова А.А.,
Ковалишена О.В., Саперкин Н.В., Лазарев Д.К., 2025

e-mail: daria_tsariova@mail.ru

[Квашнина Д.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0001-9317-4816; Широкова И.Ю. – кандидат медицинских наук, врач-бактериолог, заведующая бактериологической лабораторией Университетской клиники, ORCID: 0000-0002-8387-6344; Белянина Н.А. – биолог бактериологической лаборатории Университетской клиники, ORCID: 0000-0002-8578-3600; Сырбу С.А. – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией «Новые материалы на основе макроциклических соединений», ORCID: 0000-0003-1482-2809; Лебедева Н.Ш. – доктор химических наук, доцент, заведующая лабораторией «Физическая химия супрамолекулярных систем на основе макроциклических соединений и полимеров», ORCID: 0000-0001-7260-3239; Боева Ж.В. – лаборант научно-исследовательского отдела, ORCID: 0009-0008-6594-4471; Бурашникова А.А. – лаборант научно-исследовательского отдела, ORCID: 0009-0009-7102-4791; Ковалишена О.В. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-9595-547X; Саперкин Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-3629-4712; Лазарев Д.К. – студент, ORCID: 0009-0002-2069-5367].

© Kvashnina D.V., Shirokova I.Yu., Belyanina N.A., Syrbu S.A., Lebedeva N.Sh., Boeva Zh.V., Burashnikova A.A.,
Kovalishena O.V., Saperkin N.V., Lazarev D.K., 2025

e-mail: daria_tsariova@mail.ru

[Kvashnina D.V. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, ORCID: 0000-0001-9317-4816; Shirokova I.Yu. – PhD (Medicine), Bacteriologist, Head of the Bacteriological Laboratory of the University Clinic, ORCID: 0000-0002-8387-6344; Belyanina N.A. – Biologist of the Bacteriological Laboratory of the University Clinic, ORCID: 0000-0002-8578-3600; Syrbu S.A. – DSc (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory "New Materials Based on Macrocyclic Compounds", ORCID: 0000-0003-1482-2809; Lebedeva N.Sh. – DSc (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory "Physical Chemistry of Supramolecular Systems Based on Macrocyclic Compounds and Polymers", ORCID: 0000-0001-7260-3239; Boeva Zh.V. – Laboratory Assistant of the Research Department, ORCID: 0009-0008-6594-4471; Burashnikova A.A. – Laboratory Assistant of the Research Department, ORCID: 0009-0009-7102-4791; Kovalishena O.V. – DSc (Medicine), Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, ORCID: 0000-0002-9595-547X; Saperkin N.V. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, ORCID: 0000-0002-3629-4712; Lazarev D.K. – Student, ORCID: 0009-0002-2069-5367].

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECT OF PORPHYRINS IN ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF BURN WOUNDS

D.V. Kvasbnina¹, I.Yu. Shirokova¹, N.A. Belyanina¹, S.A. Syrбу², N.Sh. Lebedeva², Zh.V. Boeva¹, A.A. Burashnikova¹, O.V. Kovalishena¹, N.V. Saperkin¹, D.K. Lazarev¹*

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod,

²G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russian Federation

Цель. Изучение и оценка влияния порфиринов на микробную обсемененность инфицированной ожоговой раны у экспериментальных животных при антимикробной фотодинамической инактивации (ФДИ).

Материалы и методы. Объекты: несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты: остатки бензоксазола (O-por), N-метил бензимидазола (N-por) и бензотиазола (S-por). Исследование проведено на животных – белых беспородных крысах линии Wistar массой 250–300 г (самцы, $n = 20$), которым был сформирован контактный ожог III степени, контаминированный тест-культурой *S. aureus* ATCC 29213. Животных разделили на четыре группы: № 1 – ФДИ с O-por ($n = 5$); № 2 – ФДИ с S-por ($n = 5$); № 3 – ФДИ с N-por ($n = 5$); № 4 (контрольная) – ФДИ с 0,9 % стерильным раствором натрия хлорида ($n = 5$). Параметры ФДИ: источник света – светодиодная LED-лампа (белый свет), максимальная мощность 20 Вт, световой поток в максимуме 1500–1800 Лм, время фотооблучения 10 мин. Проводилось два сеанса ФДИ. Микробная обсемененность ран изучалась в микробиологических исследованиях раневого отделяемого. Результаты микробиологического исследования носили качественный (выделение возбудителя инфекции, его идентификация) и количественный характер (определение количества колониеобразующих единиц (КОЕ/мл)). Для оценки эффективности ФДИ вычисляли значения коэффициента логарифмического снижения КОЕ выделенных микроорганизмов. Статистическая обработка данных проводилась в среде R 4.2.1 (Rstudio 1.1.463).

Результаты. Для всех изучаемых соединений произошло снижение титра микроорганизмов после первого и второго сеанса ФДИ. Изменение обсемененности раны в сторону очищения от возбудителя за первый день эксперимента было статистически значимо для всех тестируемых соединений порфирина (O-por, $p = 0,0126$; S-por, $p = 0,0377$; N-por, $p = 0,0128$) в сравнении с данными контрольной группы. По показателю все три типа порфиринов показали эффективность ≥ 90 %. Показатель логарифмического снижения КОЕ варьировался от 1 до 2 в зависимости от соединения порфиринов, что соответствует инактивации от 90 до 99 % микроорганизмов в биоматериале.

Выводы. Наибольшее и статистически значимое снижение количества микроорганизмов наблюдалось в группах животных, у которых применялись фотосенсибилизаторы с гетероциклическим фрагментами бензимидазола (N-por) и бензотиазола (S-por), показатели логарифмического снижения КОЕ составляли 2 ($p = 0,0065$) и 1,3 ($p = 0,0232$) соответственно.

Ключевые слова. Антимикробная фотодинамическая инактивация, фотохимия, порфирины, антибиотикорезистентность, раневая инфекция, животные.

Objective. To study and evaluate the effect of porphyrins on the microbial contamination of infected burn wounds in experimental animals during antimicrobial photodynamic inactivation (PDI).

Materials and methods. Objects: asymmetric water-soluble porphyrins containing heterocyclic fragments on the periphery of the porphyrin cycle: benzoxazole residues (O-por), N-methyl benzimidazole (N-por) and benzothiazole (S-por). Animals: white mongrel Wistar rats weighing 250–300 g. (males, $n=20$), which received a III-degree contact burn contaminated with a test strain of *S. aureus* ATCC 29213. All animals are divided

into four groups: No. 1 - PDI with O-por ($n=5$); No.2 – PDI with S-por ($n=5$); No. 3 – PDI with N-por ($n=5$); No. 4 (control) – PDI with 0.9% sterile sodium chloride solution ($n=5$). PDI parameters: LED light source (white light), maximum power: 20 W, maximum luminous flux: 1500-1800 lm, photo-irradiation time: 10 minutes. Two PDI sessions were conducted. Microbial contamination of wounds was studied in microbiological examination of wound discharge. The results of the microbiological study were qualitative (isolation of the causative agent of infection, its identification) and quantitative (determination of the number of colony-forming units (CFU/ml)). To evaluate the effectiveness of PDI, the values of the coefficient of logarithmic decrease in CFU of isolated microorganisms were calculated. Statistical data processing was performed in the R 4.2.1 environment (Rstudio 1.1.463).

Results. There was a decrease in the titer of microorganisms after the first and second sessions of PDI for all the studied compounds. The change in wound contamination towards pathogen clearance on the first day of the experiment was statistically significant for all porphyrin compounds tested (O-por $p=0.0126$; S-por $p=0.0377$; N-por $p=0.0128$) compared with the control group. According to the indicator, all three types of porphyrins showed an efficiency of $\geq 90\%$. The logarithmic decrease in CFU ranged from 1 to 2 depending on the porphyrin compound, which corresponds to the inactivation of 90 to 99% of microorganisms in the biomaterial.

Conclusions. The largest and statistically significant decrease in the number of microorganisms was observed in the groups of animals in which photosensitizers with heterocyclic fragments of benzimidazole (N-por) and benzothiazole (S-por) were used, the indicators of logarithmic decrease in CFU was 2 ($p=0.0065$) and 1.3 ($p=0.0232$), respectively.

Keywords. Antimicrobial photodynamic inactivation, photochemistry, porphyrin, antibiotic resistance, wound infection, animals.

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к антибиотикам является глобальной проблемой здравоохранения¹. Эта угроза становится особенно актуальной в контексте лечения раневых инфекций, когда традиционные антимикробные методы, такие как антибиотикотерапия, уже не всегда эффективны. В связи с этим возрастает необходимость поиска новых подходов к этиотропному лечению и преодолению резистентности к антимикробным препаратам, например, переключение внимание на альтернативные методы.

Одним из таких методов, интерес к которым сильно возрос за последнее время, является антимикробная фотодинамическая терапия [1; 2], основой которой является антимикробная фотодинамическая инактивация (ФДИ). Принцип антимикробной ФДИ основан на динамическом взаимодействии

между фотосенсибилизатором, светом с определенной длиной волны и молекулярным кислородом, что способствует избирательному разрушению микробных клеток. Суть метода состоит в том, что микроорганизмы накапливают определенные фотосенсибилизаторы, в результате чего они становятся чувствительными к воздействию света соответствующей длины волны. В сенсibilизированных клетках развивается фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов – высокоактивных биологических окислителей, которые являются цитотоксичными для большинства микроорганизмов [2; 3].

Возможность преодоления множественной лекарственной устойчивости, минимизация повреждения здоровых тканей и отсутствие убедительных данных о развитии нечувствительности к этому виду воздействия являются преимуществами метода [3; 4].

Осознание того, что ФДИ является ценным инструментом для борьбы с возбудителями инфекционных болезней, дало новый

¹ World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, World Health Organization 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

импульс в разработке препаратов фотосенсибилизаторов, способных эффективно инактивировать бактерии в планктонной и биопленочной формах в условиях низкой токсичности для клеток млекопитающих. За прошедшие годы было изучено несколько классов новых фотосенсибилизаторов: содержащие макроциклические ядра тетрапирролов (такие как порфирины, фталоцианины, хлорины и бактериохлорины), тексафирины, фенотиазины (класс метиленового синего), наночастицы, фуллерены и другие [3; 5; 6]. Тем не менее порфирины являются одними из наиболее широко используемых [5; 6].

Порфирины обладают интересными особенностями и преимуществами для антимикробной ФДИ, а именно низкой темновой токсичностью *in vitro* или *in vivo*, высокой эффективностью для внутриклеточной генерации активных форм кислорода, структурной универсальностью, позволяющей модулировать их характеристики, способствуя биодоступности и взаимодействию с клеточными структурами [6; 7].

Для обоснования дальнейшего изучения и применения соединений моногетерилзамещенных порфиринов для лечения инфицированных ран проведен эксперимент на животных.

Цель исследования – изучение и оценка влияния порфиринов на микробную обсемененность инфицированной ожоговой раны у экспериментальных животных при антимикробной ФДИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование запланировано как комплексное, поисковое, многоэтапное. Представляемая экспериментальная часть является продолжением лабораторных микробиологических исследований [8], в которых была определена высокая антимикробная активность порфиринов в отношении анти-

биотикорезистентных грамположительных клинических штаммов, возбудителей раневых инфекций.

Базы исследования:

1) синтез химических соединений: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново;

2) эксперименты на животных: вивария НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

3) микробиологические исследования: бактериологическая лаборатория Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

В серии экспериментов основными объектами изучения стали химические соединения водорастворимых несимметричных катионных порфиринов и животные с инфицированными ожоговыми ранами.

Исследовались три разных соединения моногетерилзамещенных порфиринов:

1) трииодид: 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (S-por). PBS (7.4) $M = 1176.73$ $C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

2) трииодид: 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (O-por). PBS (7.4) $M = 1160.67$ $C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л;

3) трииодид: 5-[4-(N-метил-1'',3''-бензимидазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-3'-ил)-порфирина (N-por). PBS (7.4) $M = 1173.74$ $C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Исследование выполнено на белых беспородных крысах линии Wistar массой 250–300 г (самцы, $n = 20$). Общая анестезия животных происходила на каждом этапе эксперимента с помощью препаратов для внутримышечного введения: золетил 100 – 40 мг/кг (250 мг тилетамина гидрохлорида и 250 мг золазепама гидрохлорида), роме-

тар – 4 мг/кг (20 мг ксилазина). Препараты вводились требуемым объемом и кратно с учетом массы животного, продолжительности и травматичности процедуры.

Ход эксперимента *in vivo*:

1. Моделирование ожоговой раны. Формирование контактного ожога происходило по методике, описанной в модели ожога A. Orenstein [9]. Всем животным в межлопаточной области, к выбранной коже прикладывали металлическую пластину размером 7×4×1 см, нагретую до ≈150°C на 10 с. Таким образом, на теле животного моделировался ожог III степени. После проведения процедуры и далее до окончания эксперимента крысы содержались в индивидуальных клетках, для снижения риска последующей незапланированной эндогенной и экзогенной контаминации раны.

2. Некрэктомия. Через 3 суток от момента травмирования в зоне контактного ожога сформировался плотный светло-коричневый струп, который подлежал фасциальной некрэктомии, после которой у животного была сформирована открытая ожоговая рана.

3. Инфицирование ожоговой раны. Сразу после некрэктомии происходило инфицирование раны тест-культурой *S. aureus* ATCC 29213.

3.1. Подготовка тест-культуры. Стандартизация бактериальной взвеси была скорректирована в микропланшетном спектрофотометре для получения оптической плотности, соответствующей 0,5 стандарта Макфарланда, с мутностью, эквивалентной приблизительной концентрации бактерий $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл.

3.2. На открытую рану наносили 0,5 мл микробной взвеси, давали время для впитывания 5 мин, укрывали открытую рану прозрачным гипоаллергенным стерильным фиксирующим пластырем из полиуретановой пленки, сверху накладывали повязку из ветеринарного самофиксирующегося бинта.

4. Фотодинамическая инактивация порфиринами. Через 3 суток после инфицирования проводили микробиологическое обследование раны и первый сеанс ФДИ. Через сутки после первого сеанса проводили второй сеанс ФДИ. Каждый раз после снятия фиксирующей повязки и стерильного пластыря проводили туалет раны: стерильной марлевой повязкой удаляли детрит, некротические массы, гной.

4.1. Микробиологическое исследование раневого отделяемого. Взятие раневого отделяемого происходило два раза: сразу после снятия повязки (для подтверждения инфицирования, качественного и количественного изучения обсемененности раны) и после сеанса фотооблучения (для качественного и количественного изучения обсемененности раны после ФДИ). Таким образом, за один сеанс ФДИ у каждого животного забиралось два мазка. Каждый раз посев забирался стандартно, единообразно, в соответствии с правилами забора и доставки биоматериала с помощью стерильного тампона². Нагруженный материалом тампон помещался в полистироловую пробирку со средой Amies с углем и в течение 1 ч доставлялся в микробиологическую лабораторию.

Дальнейшее изучение смыва с раны происходило в соответствии со стандартной операционной процедурой «Микробиологическое (культуральное) количественное исследование обсемененности ожоговой раны на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы». Результаты микробиологического исследования в данном случае носили качественный (выделение возбудителя инфекции, его идентификация) и количественный характер (определением концентрации выделенного микроорганизма (КОЕ/мл)). Видовая иден-

² МУ 4.2.2039-05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: Утв. и введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ 23 декабря 2005 г.

тификация микроорганизмов проводилась методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии на соответствующем оборудовании (MALDI-TOF MS (Германия) и MALDI-TOF AUTO MS1000 (Autobio, Китай)).

4.2. Фотооблучение. Всех животных случайным образом разделили на четыре группы в зависимости от того, какой фотосенсибилизатор применялся. Группа № 1 – ФДИ с O-por ($n = 5$); группа № 2 – ФДИ с S-por ($n = 5$); группа № 3 – ФДИ с N-por ($n = 5$); группа № 4 (контрольная) – ФДИ с 0,9 % стерильным раствором натрия хлорида ($n = 5$). Источник света: светодиодная LED-лампа (белый свет), максимальная мощность 20 Вт, световой поток в максимуме 1500–1800 Лм. Время фотооблучения (экспозиции): 10 мин. Расстояние от источника света до животного – 22 см.

После туалета раны и взятия раневого отделяемого животным из групп № 1, 2, 3 на сформированную инфицированную рану наносили 400 мкл соответствующего фотосенсибилизатора, животным из группы № 4 – 400 мкл физиологического раствора; далее было впитывание в течение 15 мин в затемненном коробе. Затем все животные подвергались облучению только в свете LED-лампы без дополнительного естественного и общего искусственного освещения при комнатной температуре. После экспозиции светом незамедлительно был забран материал для микробиологического исследования.

Второй сеанс ФДИ проводился в той же последовательности этапов, как и первый сеанс. Таким образом, за два сеанса ФДИ у каждого животного было забрано 80 мазков.

Оценка влияния ФДИ с порфиринами происходила по количественным изменениям концентрации микроорганизмов, колонизирующих раны животных. Для обобщения данных об эффективности ФДИ после двух сеансов нами был применен показатель логарифмического снижения колониеобразующих единиц (КОЕ) [10], который рассчиты-

вался как минус десятичный логарифм отношения числа КОЕ в контроле (группа № 4) к числу КОЕ после воздействия для каждой из групп воздействия. Полученный показатель мог варьироваться от 1 до 6, что интерпретировалось как соответствующие им проценты снижения КОЕ: 1 – 90 %; 2 – 99 %; 3 – 99,9 %; 4 – 99,99 %; 5 – 99,999 %; 6 – 99,9999 %.

Статистическая обработка данных проводилась в среде R 4.2.1 (Rstudio 1.1.463)³. Характер распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка и построения графика квантилей (QQ). В соответствии с распределением количественных непрерывных данных и типом выборок (зависимые или независимые) нами использованы соответствующие параметрические и непараметрические критерии: для двух зависимых выборок – t -критерий Сьюдента или критерий Уилкоксона соответственно, для двух независимых выборок (результат по конкретному порфируну vs группа контроля) – t -критерий Сьюдента в нужной модификации или критерий Манна – Уитни соответственно. Для описания количественных данных, распределения которых отличаются от нормального, использовалась медиана (Me) с представлением межквартильного интервала ($Q_{25} - Q_{75}$). Процентные доли представлены в виде p , сопровождали 95%-ными доверительными интервалами (95%-ными ДИ). Расчет доверительных интервалов для частот (качественные данные) осуществлялся с помощью критериев Уилсона – Вальда с коррекцией по Агрести – Коулу. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первостепенным критерием эффективности любой антимикробной терапии является элиминация возбудителя из очага ин-

³ R Core Team; R Foundation for Statistical Computing (Hrsg.): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2022

фекции. Не является исключением и лечение инфицированных ожоговых ран. В результатах нашего эксперимента *in vivo* представлены данные по микробной обсемененности раны до и после антимикробной ФДИ.

При изучении микробной обсемененности раны после инфицирования (один мазок) было выявлено, что во всех ранах ($n = 20$) протекал гнойный воспалительный процесс, вызванный *S. aureus*. Высеваемость данного микроорганизма из ран после инфицирования на 3-и сутки составила 100 %, начальная концентрация бактерий среди всех животных составила по медиане от $5 \cdot 10^5$ до $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл в разных группах (таблица). Статистически значимых различий между группами № 1–4 по степени обсемененности раны до начала воздействия выявлено не было (сравнение по Me , $p_{1-3} = 0,065$, $p_{2-3} = 0,178$).

На протяжении всего эксперимента из ран не выделялись никакие другие микроорганизмы, кроме *S. aureus*, искусственно внесенного в рану на первом этапе. Экзогенной и эндогенной контаминации раны другими сторонними

микроорганизмами удалось избежать путем соблюдения правил асептики и антисептики на каждом этапе воздействия на животных, содержанием животных в отдельных боксах, применением фиксирующих ветеринарных повязок на область раневого дефекта.

При изучении влияния ФДИ в группах воздействия было выявлено, что для всех изучаемых соединений произошло снижение титра микроорганизмов после первого и второго сеанса ФДИ (см. таблицу).

После первого сеанса ФДИ в группах № 1–3 концентрация микроорганизмов снизилась в 5–20 раз при сравнении по медиане титра до и после воздействия. Количество КОЕ не изменилось в группе № 4, где не был применен фотосенсибилизатор (см. таблицу). Изменение обсемененности раны в сторону очищения от возбудителя за первый день эксперимента было статистически значимо для всех тестируемых соединений порфирина (O-*por*, $p = 0,0126$; S-*por*, $p = 0,0377$; N-*por*, $p = 0,0128$) в сравнении с данными контрольной группы.

Микробная обсемененность ожоговых ран на разных этапах ФДИ

Номер сеанса ФДИ/ срок проведения исследования	№ группы	Момент забора биоматериала относительно сеанса ФДИ	Медиана (Me) значений КОЕ/мл	Уровень p^*	Q_{25}	Q_{75}
Первый сеанс ФДИ / через 72 ч после инфицирования	1	До	$1 \cdot 10^6$	0,0099	$5 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$
		После	$5 \cdot 10^4$		$5 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^4$
	2	До	$1 \cdot 10^6$	0,0238	$5 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$
		После	$1 \cdot 10^5$		$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^5$
	3	До	$5 \cdot 10^5$	0,0010	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$
		После	$1 \cdot 10^5$		$1 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^5$
	4	До	$1 \cdot 10^6$	-*	$5 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$
		После	$1 \cdot 10^6$		$5 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$
Второй сеанс ФДИ / через 96 ч после инфицирования	1	До	$1 \cdot 10^6$	0,1666	$1 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^6$
		После	$1 \cdot 10^5$		$1 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^5$
	2	До	$5 \cdot 10^5$	0,0192	$1 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^5$
		После	$5 \cdot 10^4$		$1 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^4$
	3	До	$1 \cdot 10^6$	0,0181	$1 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^5$
		После	$1 \cdot 10^4$		$1 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^4$
	4	До	$1 \cdot 10^6$	-*	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$
		После	$1 \cdot 10^6$		$1 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^6$

Примечание: * – уровень p для Me значения КОЕ/мл (сравнение до и после воздействия внутри одной группы); ** – сравнить невозможно, так как значения идентичные.

После второго сеанса воздействия фотосенсибилизатором и светом снижение титра микроорганизмов (по *Me*) произошло в группах № 1–3 в 10–100 раз до и после ФДИ. Наибольший эффект мы наблюдали для N-por – снижение концентрации произошло с $1 \cdot 10^6$ до $1 \cdot 10^4$ КОЕ/мл (см. таблицу).

Однако остается важным понять, эффективно ли фотовоздействие с разными типами порфиринов относительно отсутствия в ране фотосенсибилизатора. И при сравнении результатов бактериологического исследования третьего мазка после второго сеанса ФДИ в группах № 1–3 с данными контрольной группы было обнаружено, что по показателю логарифмического снижения колониеобразующих единиц все три типа порфиринов показали эффективность 90 % – 99 %, что соответствовало значению показателя от 1 до 2 (рисунок).

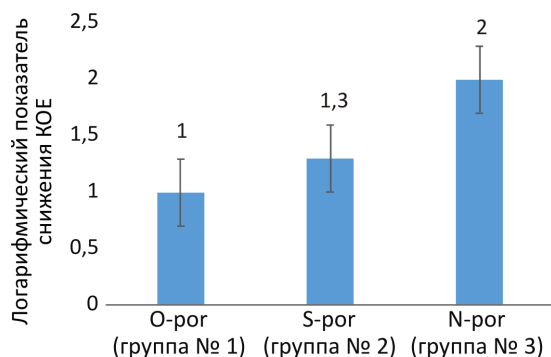


Рис. Показатель логарифмического снижения КОЕ в трех группах воздействия порфиринами

Таким образом, после нескольких нанесений на рану фотосенсибилизатора и облучения светом произошли количественные изменения микробной обсеменности в сторону понижения концентрации этиологически значимого микроорганизма по сравнению с начальным уровнем. Несимметричный водорастворимый порфирин, содержащий на периферии порфиринового цикла гетероциклический фрагмент бензоксазола (O-por, группа № 1), показал эф-

фект снижения КОЕ на 90 % (значение 1, $p = 0,4237$) от контрольного уровня и, несмотря на то что этот показатель оказался наименьшим в ряду аналогичных показателей двух других соединений (см. рисунок), есть все основания считать такой результат позитивным, так как при таком результате уже можно говорить о значимом эффекте вмешательства. Кроме того, в экспериментальной модели *in vivo* заведомо ожидается более серьезная проблема определения степени активности антимикробного воздействия из-за сложности биологической системы в ране, действия иммунной системы организма животного и др.

По результатам проведенного эксперимента становится понятно, что соединения моногетерилзамещенных порфиринов подтвердили свою антимикробную активность в условиях *in vivo*, что обосновывается результатами микробиологических исследований. Необходимо отметить, что с 1990-х гг. эффективность ФДИ в борьбе с микроорганизмами активно изучалась в многочисленных исследованиях *in vitro*. Многие из этих исследований продемонстрировали многообещающие результаты, часто достигая значительного уровня инактивации микроорганизмов, однако до следующего этапа – изучение действия в условиях живого организма – доходили не все изучаемые соединения фотосенсибилизаторов и/или фотооблучатели. Поэтому количество экспериментальных работ *in vivo* остается ограниченным⁴, что создает существенные препятствия для клинической реализации ФДИ [11–13].

Местная терапия раневых инфекций может проводиться в монорежиме или как часть комбинированного лечения. И здесь

⁴ Спокойный, А.Л. Оптимизация фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2017; 20.

следует подчеркнуть, что при фотодинамическом воздействии происходит инактивация бактерий путем окисления и уничтожения микроорганизмов или ослабления их устойчивости к антибиотикам. Последний эффект может стать крайне интересным и важным для разработки комбинированного с препаратами системного действия варианта лечения ран, инфицированных резистентными микроорганизмами.

Выводы

При изучении влияния метода ФДИ с тремя соединениями моногетерилзамещенных порфиринов в монорежиме нами были обнаружены изменения микробной обсеменности ожоговых ран у эксперименталь-

ных животных в сторону очищения от возбудителя уже после первого сеанса фотооблучения. Наибольшее и статистически значимое снижение количества микроорганизмов наблюдалось в группах животных, у которых применялись фотосенсибилизаторы с гетероциклическими фрагментами бензимидазола (N-por) и бензотиазол (S-por), показатель логарифмического снижения КОЕ составлял 2 ($p = 0,0065$) и 1,3 ($p = 0,0232$) соответственно. Полученные данные определяют дальнейшие перспективные пути изучения этих химических соединений с целью расширения арсенала методов борьбы с раневыми инфекциями, выработки комплексного подхода для фотодинамической инактивации с применением порфиринов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Tiago H.S. Souza, José F. Sarmento-Neto, Sueden O. Souza, Bruno L. Raposo, Bruna P. Silva, Christiane P.F. Borges, Beate S. Santos, Paulo E. Cabral Filho, Júlio S. Rebouças, Adriana Fontes. Advances on antimicrobial photodynamic inactivation mediated by Zn (II) porphyrins. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 2021; 49. DOI: 10.1016/j.jphotochemrev.2021.100454
2. Логунова Е.В., Наседкин А.Н. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию (обзор литературы). *Лазерная медицина* 2015; 19 (2): 44–52. / Logunova E.V., Nasedkin A.N. Modern view on antimicrobial photodynamic therapy (review of literature). *Laser Medicine* 2015; 19 (2): 44–52 (in Russian).
3. Pérez-Laguna V., García-Luque I., Ballesta S., Rezusta A., Gilaberte Y. Photodynamic therapy combined with antibiotics or antifungals against microorganisms that cause skin and soft tissue infections: A planktonic and biofilm approach to overcome resistances. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14 (7): 603. DOI: 10.3390/ph14070603
4. Мишутина О.Л., Волченкова Г.В., Ковалева Н.С., Васильцова О.А., Фахрадова В.А. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы). *Смоленский медицинский альманах* 2019; 3: 102–111. / Mishutina O.L., Volchenkova G.V., Kovaleva N.S., Vasiltssova O.A., Fakhradova V.A. Photodynamic therapy in dentistry (literature review). *Smolensk Medical Almanac* 2019; 3: 102–111 (in Russian).
5. Youf R., Müller M., Balasini A., Thétiot F., Müller M., Hascoët A., Jonas U., Schönberr H., Lemerrier G., Montier T., Le Gall T. Antimicrobial photodynamic therapy: latest developments with a focus on combinatory strategies. *Pharmaceutics* 2021; 13 (12): 1995. DOI: 10.3390/pharmaceutics13121995

6. Openda Y.I., Ngoy B.P., Nyokong T. Photodynamic antimicrobial action of asymmetrical porphyrins functionalized silver-detonation nanodiamonds nanoplatfoms for the suppression of *Staphylococcus aureus* planktonic cells and biofilms. *Front Chem* 2021; 9: 628316. DOI: 10.3389/fchem.2021.628316

7. Киселев А.Н., Лебедев М.А., Сырбу С.А., Юрина Е.С., Губарев Ю.А., Лебедева Н.Ш., Белянина Н.А., Широкова И.Ю., Ковалишена О.В., Койфман О.И. Синтез и исследование водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как потенциальных фотоинактиваторов патогенов. Известия Академии наук. Серия химическая 2022; 71 (12): 2691–2700. / Kiselev A.N., Lebedev M.A., Syrbu S.A., Iurina E.S., Gubarev Yu.A., Lebedeva N.SH., Belianina N.A., Shirokova I.Iu., Kovalishena O.V., Koifman O.I. Synthesis and study of water-soluble asymmetric cationic porphyrins as potential photoinactivators of pathogens. *Russian Chemical Bulletin* 2022; 71 (12): 2691–2700 (in Russian).

8. Квашина Д.В., Широкова И.Ю., Белянина Н.А., Иванова О.В., Стифеева Н.В., Ковалишена О.В., Сырбу С.А., Лебедева Н.Ш. Фотодинамическая инактивация как перспективный метод борьбы с резистентными штаммами стафилококков. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2024; 23 (3): 19–26. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-3-19-26 / Kvashnina D.V., SHirokova I.Iu., Belianina N.A., Ivanova O.V., Stifeeva N.V., Kovalishena O.V., Syrbu S.A., Lebedeva N.Sh. Photodynamic inactivation as a promising method of combating resistant strains of staphylococci. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2024; 23 (3): 19–26. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-3-19-26 (in Russian).

9. Orenstein A., Klein D., Kopolovic J., Winkler E., Malik Z., Keller N., Nitzan Y. The use of porphyrins for eradication of *Staphylococcus aureus* in burn wound infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997; 19 (4): 307–314. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01101.x

10. Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антомян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А. Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2022; 24 (4): 395–400. DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.395-400 / Ignatova N.I., Elagin V.V., Budruev I.A., Antonian A.E., Strel'tsova O.S., Kamenskii V.A. The use of photodynamic inactivation against pathogens of urinary tract infections. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia* 2022; 24 (4): 395–400. DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.395-400 (in Russian).

11. Гейниц А.В., Мустафаев Р.Д., Тухов Г.В., Кизевадзе Р.И. Фотодинамическая терапия в лечении перитонита (экспериментальное исследование). Лазерная медицина 2012; 16 (2): 58–62. / Geinits A.V., Mustafaev R.D., Tikhov G.V., Kizevadze R.I. Photodynamic therapy in the treatment of peritonitis (experimental study). *Lazernaia meditsina* 2012; 16 (2): 58–62 (in Russian).

12. Вайнер Ю.С., Никонов С.Д., Атаманов К.В., Атаманов Д.К., Федорова Е.В. Разработка способа лечения распространенного гнойного перитонита (экспериментальное исследование). Лазерная медицина 2019; 23 (1): 46–52. DOI: 10.37895/2071-8004-2019-23-1-46-52 / Vainer Iu.S., Nikonov S.D., Atamanov K.V., Atamanov D.K., Fedorova E.V. Development of a treatment method for common purulent peritonitis (experimental study). *Lazernaia meditsina* 2019; 23 (1): 46–52. DOI: 10.37895/2071-8004-2019-23-1-46-52 (in Russian).

13. Sun Y., Ogawa R., Xiao B.H., Feng Y.X., Wu Y., Chen L.H., Gao X.H., Chen H.D. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies. *Int Wound J* 2020; 17 (2): 285–299. DOI: 10.1111/iwj.13269

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01087 (<https://rscf.ru/project/23-75-01087>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Квашнина Д.В. – концепция и дизайн исследования, координация исследования, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи.

Широкова И.Ю. – проведение микробиологических исследований, анализ и интерпретация результатов исследований.

Белянина Н.А. – проведение микробиологических исследований, анализ и интерпретация результатов исследований.

Сырбу С.А. – синтез химических соединений, анализ и интерпретация результатов исследований.

Лебедева Н.Ш. – синтез химических соединений, анализ и интерпретация результатов исследований.

Боева Ж.В. – проведение работ с животными, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование.

Бурашникова А.А. – проведение работ с животными, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование.

Ковалишенина О.В. – обсуждение концепции и дизайна исследования, координация исследования, финальное утверждение рукописи.

Саперкин Н.В. – статистическая обработка данных.

Лазарев Д.К. – сбор и обработка данных.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Экспериментальное исследование одобрено комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 3 от 18.03.2025, выполнено в соответствии с Всемирной декларацией прав животных и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Поступила: 21.04.2025

Одобрена: 30.01.2025

Принята к публикации: 08.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Экспериментальная оценка влияния порфиринов при антимикробной фотодинамической инактивации ожоговых ран / Д.В. Квашнина, И.Ю. Широкова, Н.А. Белянина, С.А. Сырбу, Н.Ш. Лебедева, Ж.В. Боева, А.А. Бурашникова, О.В. Ковалишенина, Н.В. Саперкин, Д.К. Лазарев // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 109–119. DOI: 10.17816/pmj423109-119

Please cite this article in English as: Kvashnina D.V., Shirokova I.Yu., Belyanina N.A., Syrbu S.A., Lebedeva N.Sh., Boeva Zh.V., Burashnikova A.A., Kovalishena O.V., Saperkin N.V., Lazarev D.K. Experimental evaluation of the effect of porphyrins in antimicrobial photodynamic inactivation of burn wounds. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 109-119. DOI: 10.17816/pmj423109-119

Научная статья

УДК 616.34-002

DOI: 10.17816/pmj423120-129

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

А.А. Трапезникова

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

FEATURES OF CERTAIN INDICATORS OF THE VASCULAR-PLATELET COMPONENT OF HEMOSTASIS AND SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

A.A. Trapeznikova

Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить уровни гомоцистеина, тромбоцитов и показателей системного воспаления у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетании в зависимости от тяжести и фенотипа болезни.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), язвенным колитом (ЯК), болезнью Крона (БК) в дебюте и при обострении заболеваний. Были изучены следующие показатели: сосудистый (гомоцистеин) и тромбоцитарный (количество тромбоцитов). В качестве маркеров системного воспаления оценивали уровни СРБ, фибриногена, α_1 - и α_2 -глобулин.

Результаты. Величина СРБ в группе ВЗК и НАЖБП была выше в 4,4 раза, чем у пациентов в группе НАЖБП, $p = 0,03$, и выше в 1,8 раз чем у пациентов с ВЗК, $p = 0,121$. В группах ВЗК и НАЖБП достоверных различий по уровням острофазовых белков получено не было. Также в зависимости от фенотипов заболеваний изменений не наблюдалось. Доля лиц с гипергомоцистеинемией была больше в группе пациентов с ВЗК+НАЖБП в 2,4 раза, чем у пациентов с изолированной НАЖБП, $p = 0,055$. Выявлена корреляция между

© Трапезникова А.А., 2025

e-mail: trapeznikovagastro@yandex.ru

[Трапезникова А.А. – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0009-0001-6844-1780].

© Trapeznikova A.A., 2025

e-mail: trapeznikovagastro@yandex.ru

[Trapeznikova A.A. – Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0009-0001-6844-1780].

уровнем гомоцистеина с фенотипом НАЖБП и уровнем гомоцистеина с тяжестью атаки ВЗК. При этом у пациентов с ВЗК уровень гомоцистеина коррелировал с маркером системного воспаления (α_1 -глобулин), $r = 0,587, p = 0,05$.

Значения тромбоцитов были достоверно выше у лиц с сочетанной патологией ВЗК и НАЖБП, чем у пациентов в группе с изолированной НАЖБП, $p = 0,000$. Различий по уровню тромбоцитов в зависимости от фенотипов ВЗК и НАЖБП не наблюдалось.

Выводы. У пациентов с ассоциированным течением ВЗК+НАЖБП уровень гомоцистеина и величина тромбоцитов превышают аналогичные величины в изолированных группах. Более того, показатели коррелируют с тяжестью атаки ВЗК и степенью системного воспаления и не зависят ни от фенотипа ВЗК, ни от фенотипа НАЖБП.

Ключевые слова. Гемостаз, гомоцистеин, тромбоциты, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, неалкогольная жировая болезнь печени.

Objective. To assess the levels of homocysteine, thrombocytes and indicators of systemic inflammation in patients with inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease and their combination depending on the severity and phenotype of the disease.

Materials and methods. A total of 62 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD) at the onset and exacerbation of the disease were examined. The following hemostasis parameters were studied: vascular (homocysteine) and platelet (platelet count). The levels of CRP, fibrinogen, α -1 and α -2 globulin were assessed as markers of systemic inflammation.

Results. The CRP value in the IBD and NAFLD group was 4.4 times higher than in patients of the NAFLD group, $p=0.03$, and 1.8 times higher than in patients with IBD, $p=0.121$. No significant differences in acute phase protein levels were revealed in the IBD and NAFLD groups. No changes were observed depending on the disease phenotypes either. The proportion of individuals with hyperhomocysteinemia was 2.4 times higher in the IBD+NAFLD group than in patients with isolated NAFLD, $p=0.055$. A correlation between the homocysteine level with the NAFLD phenotype and the homocysteine level with the severity of an IBD attack was detected. In patients with IBD, the homocysteine level correlated with the marker of systemic inflammation (α -1 globulin), $r = 0.587, p = 0.05$. Platelet values were significantly higher in individuals with combined pathology of IBD and NAFLD than in patients of the group with isolated NAFLD, $p = 0.000$. There were no differences in platelet levels depending on the phenotypes of IBD and NAFLD.

Conclusions. The homocysteine level and platelet count in patients with associated course of IBD + NAFLD are higher than those in the isolated groups. Moreover, the values correlate with the severity of an IBD attack and the degree of systemic inflammation and depend neither on IBD phenotype nor on NAFLD phenotype.

Keywords. Hemostasis, homocysteine, platelets, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, non-alcoholic fatty liver disease.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются хроническими, иммунологически опосредованными заболеваниями, к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [1–2].

ВЗК часто протекают с внекишечными проявлениями, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [3] и изменения в системе гемостаза [3–7]. Согласно исследованиям, в западных странах распро-

страненность НАЖБП при ЯК колеблется в пределах от 1,5 до 39,5 % и от 1,5 до 39,5 % – при БК [8–9]. По данным российских публикаций частота НАЖБП среди пациентов с ВЗК наблюдается у 40 % больных ЯК и у 55 % при БК [10].

Причины развития НАЖБП у пациентов с ВЗК остаются недостаточно изученными. Основными триггерами патофизиологических механизмов развития НАЖБП у пациентов с ВЗК являются: дисбаланс кишечной микробиоты, феномен повышенной прони-

цаемости, эндотоксемия и генетические факторы [11–12]. Ключевую роль в развитии ассоциации ВЗК и НАЖБП оказывают обильные нарушения в системе провоспалительных и противовоспалительных агентов, а также в системе коагуляции и фибринолиза, которые наблюдаются как при патологии печени, так и при ВЗК. Кроме того, у данных пациентов наблюдается увеличение количества тромбоцитов, особенно во время высокой активности заболевания, и снижение природных антикоагулянтных факторов, включая антитромбин III, протеин С и протеин S [12].

По данным современных публикаций в качестве изучаемого связующего маркера выступает гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, образующаяся в ходе метаболизма метионина, незаменимой аминокислоты, получаемой из пищевых белков [13–15].

Гипергомоцистеинемия, а также патологические модификации тромбоцитов являются основными факторами повреждения эндотелиальных клеток и развития атеросклероза. Некоторые продукты метаболизма гомоцистеина, такие как тиолактон гомоцистеина, вызывают агрегацию тромбоцитов и высвобождение тромбоксана и простациклина [16]. Накопление этих агрегаторов тромбоцитов вместе с высокой концентрацией фактора фон Виллебранда, усиливающим адгезию и коагуляцию тромбоцитов, являются важными звеньями в развитии тромбофилического состояния [17].

Наличие объединяющих патогенетических звеньев в коморбидности ВЗК и НАЖБП, а также высокая распространенность и социальная значимость обеих нозологий объясняют интерес ученых к данной ассоциации. Так, если изолированные формы ВЗК и НАЖБП как тромбофилические состояния изучены достаточно, то при ассоциированном течении заболеваний особенности системы гемостаза не описаны.

Цель исследования – оценить уровни гомоцистеина, тромбоцитов и показателей системного воспаления у пациентов с ВЗК, НАЖБП и при их сочетании в зависимости от тяжести и фенотипа болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено поперечное одномоментное исследование, участниками которого явились пациенты с ВЗК и НАЖБП. В исследование было включено 62 человека: 1-я группа (20 человек: 12 женщин, 8 мужчин) с изолированными ВЗК (8 – БК, 12 – ЯК), средний возраст $52,30 \pm 10,39$ года; 2-ю группу составили 22 пациента с изолированной НАЖБП (17 – стеатоз, 5 – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), средний возраст $36,76 \pm 10,84$ года, из них 13 женщин, 9 мужчин; 3-я группа (20 пациентов: 11 женщин, 9 мужчин) – сочетанное течение ВЗК+НАЖБП (9 – БК, 11 – ЯК), средний возраст $40,93 \pm 12,89$ года. В зависимости от фенотипа НАЖБП в данной группе стеатоз определялся у 15 человек и НАСГ – у 5. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц (11 мужчин, 9 женщин), средний возраст $44,12 \pm 10,74$ года. Все пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту.

Критериями включения являлись: установленный диагноз ЯК или БК в стадии обострения или дебюта заболеваний, верифицированный диагноз НАЖБП. Диагнозы ЯК и БК были установлены согласно клиническим рекомендациям российской рабочей группы по диагностике и лечению ЯК и БК [1–2]. Диагноз НАЖБП верифицировали на основании клинических рекомендаций Российского общества по изучению печени [3]. Наличие стеатоза печени определяли по ультразвуковому исследованию (УЗИ) при наличии следующих критериев: неоднород-

ности печени, увеличении эхогенности печени по сравнению с почками, обеднение сосудистого рисунка. НАСГ устанавливали при наличии стеатоза на УЗИ печени и повышении биохимических показателей крови: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) [18].

Критериями не включения в исследование были: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет; тяжелая сопутствующая патология: гепатиты, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма сердца, хроническая болезнь почек, миокардит, тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность), сепсис, угрожающие жизни кровотечения, ВИЧ-инфекция; прием гепатотоксических, антикоагулянтных, антитромбоцитарных препаратов; беременность, период лактации; COVID-19 в анамнезе средней и тяжелой степени; осложнения ВЗК: кишечное кровотечение, перфорация кишки, токсическая дилатация ободочной кишки; перенесенные оперативные вмешательства по поводу ЯК и БК; проведение генно-инженерно-биологической терапии (ГИБТ); клостридиальная и цитомегаловирусная инфекция; коагулопатии.

Всем пациентам проводились лабораторные тесты: общий анализ крови (ОАК) с определением уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови (БАК) и анализ на острофазовые белки: С-реактивный белок (СРБ), α_1 - и α_2 -глобулин, фибриноген. Показатели ОАК оценивались на гематологическом анализаторе Beckman Coulter DxH-800 (США) реактивами фирмы Beckman Coulter (США), уровень СОЭ измеряли методом Панченкова. Показатели БАК и острофазовые белки исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США) реактивами Abbott

(США). Из дополнительных тестов определяли уровень гомоцистеина в плазме методом ИФА с помощью диагностического набора CED984Ge (г. Ставрополь).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере MacBook с использованием статистической программы SPSS. Описание количественных данных представлялось в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратичного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий двух независимых выборок использовали критерии Манна – Уитни, для трех выборок и более применяли критерии Краскела – Уоллиса. Для определения значимости различий при данных условиях использовали t -критерий. Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности Пирсона (K_i). Корреляционный анализ проводился при помощи коэффициента линейной корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке уровней острофазовых белков у пациентов с ВЗК было отмечено, что тяжесть атаки ассоциируется с более высокими показателями фибриногена и СОЭ. Так, средний уровень фибриногена при легкой атаке ВЗК составил $2,85 \pm 0,57$ против $3,75 \pm 0,94$ г/л при средней ($p = 0,02$) и $4,28 \pm 0,84$ г/л при тяжелой (в сравнении с легкой, $p = 0,001$). Величина СОЭ при тяжелой атаке была в 3,6 раза выше, чем при легкой ($37,6 \pm 17,08$ против $10,33 \pm 8,91$ мм/ч соответственно, $p = 0,02$). Достоверных различий между показателями системного воспаления и фенотипом ВЗК получено не было. Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную положительную связь между тяжестью атаки и уровнем фибриногена: $r = 0,554$, $p = 0,009$, между тяжестью атаки и величиной СОЭ: $r = 0,584$, $p = 0,005$.

По данным литературы, у 80 % пациентов с ВЗК отмечается повышение уровня СОЭ и СРБ, у части больных – фибриногена, коррелирующие с тяжестью атаки и локализацией поражения [19–23].

При анализе показателей системного воспаления у пациентов с НАЖБП обнаружено, что средние значения СРБ и α_1 -глобулина превышали референсные, а концентрация СРБ оказалась выше в 2 раза у пациентов с НАСГ, чем у лиц со стеатозом ($7,87 \pm 11,49$ и $3,98 \pm 2,11$ мг/л), без статистически значимых различий по фенотипам НАЖБП. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых продемонстрирована ассоциация некоторых острофазовых белков и цитокинов с НАСГ [21–23].

У пациентов с ВЗК и НАЖБП уровень фибриногена при тяжелой атаке составил $4,61 \pm 1,68$ против $3,29 \pm 0,11$ г/л при легкой, $p = 0,041$. В зависимости от фенотипов заболеваний различий по уровню маркеров системного воспаления не было. Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную положительную связь тяжести атаки и уровня фибриногена: $r = 0,438$; $p = 0,054$. По уровню других острофазовых белков (СОЭ, СРБ, α_1 - и α_2 -глобулины) достоверных различий получено не было.

Результаты сравнительного анализа уровней белков системного воспаления у пациентов с ассоциированным течением, с изолированными ВЗК и НАЖБП и контрольной группы представлены в табл. 1.

Таким образом, анализ уровня маркеров системного воспаления у пациентов в изучаемых группах показал, что величина СРБ в группе ВЗК и НАЖБП была выше в 4,4 раза, чем у пациентов с НАЖБП: $32,45 \pm 63,20$ против $7,25 \pm 10,45$ мг/л, $p = 0,03$, и выше в 1,8 раз, чем у пациентов с изолированной ВЗК: $17,17 \pm 35,44$ мг/л, $p = 0,121$.

При анализе показателей сосудистого звена гемостаза у пациентов с изолирован-

ными формами ВЗК выявлено, что их средние значения не превышали референсные. Так, уровень гомоцистеина у пациентов с ВЗК был $38,71 \pm 7,43$ мкмоль/л. В зависимости от распространенности поражения, тяжести атаки и фенотипов ВЗК и НАЖБП, различий по гомоцистеину также не наблюдалось. Однако корреляционный анализ показал, что у пациентов в группе ВЗК повышение концентрации гомоцистеина ассоциировалось с уровнем α_1 -глобулина ($r = 0,587$; $p = 0,05$).

У пациентов с НАЖБП величина гомоцистеина составила $11,74 \pm 4,32$ мкмоль/л: при стеатозе $7,72 \pm 3,26$ мкмоль/л, при НАСГ $13,63 \pm 4,25$ мкмоль/л, $p = 0,04$. Данные были подтверждены корреляционным анализом: выявлена положительная умеренная связь между фенотипами НАЖБП и уровнем гомоцистеина ($r = 0,588$; $p = 0,04$).

По данным литературы более высокие уровни гомоцистеина наблюдаются у пациентов с НАСГ, чем у больных со стеатозом, и коррелируют как со степенью активности, так и со стадией фиброза печени у пациентов с НАЖБП [23].

У пациентов с ВЗК+НАЖБП средняя концентрация гомоцистеина была $24,86 \pm 20,54$ мкмоль/л. Было отмечено, что в подгруппе пациентов с тяжелым течением ВЗК уровень изучаемого показателя был значительно выше, чем при легкой и средней тяжести заболевания. Так, средняя концентрация гомоцистеина при тяжелой атаке составила $57,8 \pm 3,27$ мкмоль/л, при атаке средней степени – $14,05 \pm 8,98$ мкмоль/л, при легкой – $13,63 \pm 4,42$ мкмоль/л. Кроме того, корреляционный анализ показал наличие положительной связи между уровнем гомоцистеина и тяжестью атаки ВЗК: $r = 0,783$, $p = 0,000$. В зависимости от локализации патологического процесса в кишке и фенотипов ВЗК и НАЖБП не было установлено статистически достоверных различий.

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа уровней белков системного воспаления у пациентов с ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП и контрольной группы

Показатель	Пациенты с ВЗК, <i>n</i> = 20	Пациенты с ВЗК+НАЖБП, <i>n</i> = 20	Пациенты с НАЖБП, <i>n</i> = 22	Группа контроля, <i>n</i> = 20	<i>p</i>
СОЭ, мм/ч	24,28 ± 17,37	21,25 ± 17,41	21,25 ± 17,41	10,33 ± 8,91	$p_{1-2} = 0,711$ $p_{2-3} = 0,347$ $p_{1-3} = 0,711$ $p_{1-4} = 0,055^*$ $p_{2-4} = 0,078$ $p_{3-4} = 0,091$
СРБ, мг/л	17,17 ± 35,44	32,45 ± 63,20	7,25 ± 10,45	3,66 ± 2,05	$p_{1-2} = 0,121$ $p_{2-3} = 0,03^*$ $p_{1-3} = 0,976$ $p_{1-4} = 0,02^*$ $p_{2-4} = 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,081$
α_1 -глобулин, %	9,93 ± 1,60	6,02 ± 2,28	4,30 ± 0,72	3,02 ± 0,89	$p_{1-2} = 0,841$ $p_{2-3} = 0,490$ $p_{1-3} = 0,357$ $p_{1-4} = 0,003^*$ $p_{2-4} = 0,012$ $p_{3-4} = 0,869$
α_2 -глобулин, %	11,99 ± 3,73	12,56 ± 3,41	9,94 ± 1,25	8,01 ± 3,94	$p_{1-2} = 0,548$ $p_{2-3} = 0,303$ $p_{1-3} = 0,610$ $p_{1-4} = 0,133$ $p_{2-4} = 0,219$ $p_{3-4} = 0,788$
Фибриноген, г/л	3,62 ± 0,96	3,72 ± 1,10	3,52 ± 1,28	2,85 ± 0,57	$p_{1-2} = 0,596$ $p_{2-3} = 0,703$ $p_{1-3} = 0,872$ $p_{1-4} = 0,347$ $p_{2-4} = 0,899$ $p_{3-4} = 0,941$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Показатели гомоцистеина в группах с ассоциированным течением, с изолированными ВЗК и НАЖБП представлены в табл. 2. Доля лиц с гипергомоцистеинемией была выше в группе пациентов с ВЗК+НАЖБП в 2,4 раза, чем у пациентов с изолированной НАЖБП, $p = 0,055$.

Количество тромбоцитов в группе с ВЗК при легкой атаке составило $(336,5 \pm 99,74) \cdot 10^9/\text{л}$, при средней $(407,55 \pm 138,34) \cdot 10^9/\text{л}$,

при тяжелой $(369,4 \pm 106,50) \cdot 10^9/\text{л}$, без статистически значимых различий в зависимости от тяжести атаки. По фенотипам ВЗК статистически значимых изменений в величине тромбоцитов также не наблюдалось.

Количество тромбоцитов у лиц с НАЖБП составило $(235,31 \pm 38,93) \cdot 10^9/\text{л}$. В зависимости от степени фиброза, фенотипа НАЖБП статистически достоверных различий не выявлено.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа гомоцистеина, тромбоцитов у пациентов с ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП и контрольной группы

Показатель	Пациенты с ВЗК, $n = 20$	Пациенты с ВЗК+НАЖБП, $n = 20$	Пациенты с НАЖБП, $n = 22$	Группа контроля, $n = 20$	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	$38,71 \pm 7,43$	$24,86 \pm 20,54$	$11,74 \pm 4,32$	$9,8 \pm 3,72$	$p_{1-2} = 0,638$ $p_{2-3} = 0,055^*$ $p_{1-3} = 0,661$ $p_{1-4} = 0,031^*$ $p_{2-4} = 0,005^*$ $p_{3-4} = 0,091^*$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$384,61 \pm 121,05$	$383 \pm 123,19$	$235,31 \pm 38,93$	$241,45 \pm 56,37$	$p_{1-2} = 0,833$ $p_{2-3} = 0,0001^*$ $p_{1-3} = 0,0008^*$ $p_{1-4} = 0,006^*$ $p_{2-4} = 0,003^*$ $p_{3-4} = 0,763$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Средний уровень тромбоцитов у пациентов с ВЗК+НАЖБП составил ($383 \pm 123,19$) $\cdot 10^9/\text{л}$. В зависимости от тяжести атаки ВЗК и фенотипов ВЗК и НАЖБП статистически значимых различий не наблюдалось.

В некоторых исследованиях сообщается, что у пациентов с БК была выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем тромбоцитов и наличием НАСГ. У пациентов с ЯК не было статистически значимых различий в уровнях тромбоцитов между больными с НАЖБП и без таковой [9].

Изменения тромбоцитарного звена гемостаза в большей степени наблюдались у пациентов с ВЗК, чем у пациентов с НАЖБП: ($384,61 \pm 121,05$) $\cdot 10^9/\text{л}$ против ($235,31 \pm 38,93$) $\cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$. Также у лиц с сочетанной патологией ВЗК и НАЖБП значения тромбоцитов были достоверно выше, чем у пациентов в группе с изолированной НАЖБП: ($383 \pm 123,19$) $\cdot 10^9/\text{л}$ против ($235,31 \pm 38,93$) $\cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$ (табл. 1). Между группами пациентов с ВЗК и ВЗК и НАЖБП по уровню тромбоцитов статистически значимых различий не выявлено.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для пациентов с ассоциированными ВЗК+НАЖБП характерны гипергомоцистеинемия и тромбоцитоз, в отличие от изолированных групп. Более того, данные величины достоверно коррелируют с тяжестью атаки ВЗК.

Выводы

1. У больных с ВЗК, ВЗК+НАЖБП выявлено статистически значимое повышение гомоцистеина, тромбоцитов и воспалительных цитокинов: СРБ, фибриногена и СОЭ. При этом максимальные значения вышеуказанных маркеров отмечены при возникновении тяжелой атаки ВЗК. В зависимости от фенотипа ВЗК достоверных различий по изучаемым маркерам выявлено не было.

2. Уровни гомоцистеина отличаются в зависимости от варианта НАЖБП. Более высокие значения наблюдались у пациентов со стеатогепатитом. Учитывая, что вышеуказанный маркер является протромботическим

фактором, пациенты со стеатогепатитом подвержены риску тромбофилических состояний.

3. Величина гомоцистеина, СРБ и количество тромбоцитов в большей степени

повышены у пациентов с ассоциированным течением ВЗК+НАЖБП, что предполагает наличие неблагоприятного взаимного патогенетического влияния этих заболеваний на риски развития тромбофилий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/ REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология 2023; 22 (3): 10–49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49 / *Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A. et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. Koloproktologia* 2023; 22 (3): 10–49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49 (in Russian).

2. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В., Маев И.В., Ачкасов С.И. и др. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология 2023; 22 (1): 10–44. DOI: 10.33878/2071-7556-2023-22-3-10-49 / *Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V., Maev I.V., Achkasov S.I. et al. Ulcerative colitis (K51), adults. Koloproktologia* 2023; 22 (1): 10–44. DOI: 10.33878/2071-7556-2023-22-3-10-49 (in Russian).

3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2022; 32 (4): 104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140 / *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O.N., Troshina E.A. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2022; 32 (4): 104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140 (in Russian).

4. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Ситкин С.И. и др. Опыт внедрения Федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. Фарматека 2017; 5 (1): 56–59. / *Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Latariya E.L., Skazyvaeva E.V., Skalinskaya M.I., Sitkin S.I. et al. Experience of introduction of the Federal registry of patients with inflammatory bowel disease in Saint-Petersburg. Pharmateca* 2017; 5 (1): 56–59 (in Russian).

5. Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Скалинская М.И., Веселов А.В., Сказываева Е.В., Комарова Д.А. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник Российской академии медицинских наук 2020; 75 (1): 27–35. DOI: 10.15690/vramn1219 / *Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I., Veselov A.V., Skazyvaeva E.V., Komarova D.A., et al. Pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2020; 75 (1): 27–35. DOI: 10.15690/vramn1219 (in Russian).

6. Gordon H., Burisch J., Ellul P., Karmiris K., Katsanos K., Allocca M. et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2024; 1 (18): 1–37. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad108

7. Кудишина М.М., Козлова И.В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия 2019; 18 (15): 52–58. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58 / Kudishina M.M., Kozlova I.V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2019; 18 (15): 52–58. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58 (in Russian).

8. Nuñez P., Mateo S., Quera R., Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterology and Hepatology* 2021; 44 (3): 236–242. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.002

9. Baggigia S., Maconi G., Elli M. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36 (5): 417–420. DOI: 10.1097/00004836-200305000-00012

10. Краснер Я.А., Осипенко М.Ф. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеногепатозом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 7 (155): 57–61. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58 / Krasner Ya.A., Osipenko M.F. Factors associated with non-alcoholic stenohepatosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2018; 7 (155): 57–61. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58 (in Russian).

11. Hanauer S.B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12 (1): 5. DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.6812

12. Alam M.T., Amos G.C., Murphy A.J., Murch S., Wellington E.M., Arasaradnam R.P. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels. *Gut Pathog*. 2020; 1 (12): 213–221. DOI: 10.1186/s13099-019-0341-6

13. Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Терапевтический архив 2021; 93 (12): 1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225 / Mironova O.Yu., Isaykina M.A., Khasieva S.A. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Archive* 2021; 93 (12): 1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225 (in Russian).

14. Lin A., Roth H., Anyane-Yeboa A., Rubin D.T., Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; 6 (12): 947–955. DOI: 10.1093/ibd/izaa189

15. Ventura P., Venturelli G., Marcacci M., Fiorini M., Marchini S., Cuoghi C., et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis. *Thromb Res*. 2016; (1) 141: 189–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.03.024.PMID: 27065203

16. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Паривания-Виноградова Е.В., Умярова Р.М. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения. Медицинский совет 2022; (6): 74–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82 / Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Umyarova R.M. Steatohepatitis: etiological variants, principles of diagnosis and management. *Meditsinskiy Sovet* 2022; (6): 74–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82 (in Russian).

17. Takač B., Mihaljević S., Glavas-Obrovac L., Kibel A., Suver-Stević M., Canecki-Varxic S. et al. Interactions among interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-6 (-174) G/C polymorphism in the pathogenesis of Chron's disease and ulcerative colitis. *Acta Clinica Croatica*. 2020; 1 (59): 67–80. DOI: 10.20471/acc.2020.59.01.09

18. Sakurai T., Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2023; 104 (1): 30–41. DOI: 10.1159/000527846

19. Chung G.E., Yim J.Y., Kim D., Kwak M.S., Yang J.I., Chung S.J., et al. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2016; 7653689: 1–6. DOI: 10.1155/2016/7653689
20. Wang S., Zhang C., Zhang G., Yuan Z., Liu Y., Ding L., et al. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study. *British Medical Journal Open*. 2016; 6 (6): 1–7. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010342
21. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Ковтун О.П. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2018; 1 (13): 119–134. / Morozova T.S., Grishina I.F., Kovtun O.P. Cytokine profile in chronic diffuse liver diseases (literature review). *Ural Medical Journal* 2018; (13): 119–134 (in Russian).
22. Булатова И.А., Щекотова А.П., Карлышева К.Н., Шулькина С.Г., Калугина Е.А. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. Пермский медицинский журнал 2014; 31 (2): 86–91. / Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N., Shulkina S.G., Kalugina E.A. Leptin, proinflammatory cytokines and functional liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver damage. *Perm Medical Journal* 2014; 31 (2): 86–91 (in Russian).
23. Gulsen M., Yesilova Z., Bagci S., Uygun A., Ozcan A., Ercin C.N., et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20 (9): 1448–55. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03891.x

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора:

Трапезникова А.А. – сбор данных о пациентах, набор материала, написание текста, статистическая обработка данных, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 10 от 26.10.2022. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 08.04.2025

Одобрена: 20.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Трапезникова, А.А. Особенности некоторых показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и маркеры системного воспаления у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и неалкогольной жировой болезнью печени / А.А. Трапезникова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 120–129. DOI: 10.17816/pmj423120-129

Please cite this article in English as: Trapeznikova A.A. Features of certain indicators of the vascular-platelet component of hemostasis and systemic inflammation markers in patients with inflammatory bowel diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 120-129. DOI: 10.17816/pmj423120-129

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616-006.66

DOI: 10.17816/pmj423130-143

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕДСКАЗАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РЕЦИДИВА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДАМИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

**М.А. Барулина¹, И.Ю. Бендик¹, И.И. Коваленко¹, М.А. Полиданов^{2*}, Р.П. Петрунькин²,
В.Н. Кудашкин³, К.А. Волков⁴, А.Р. Кравченя⁴, В.В. Масляков^{4,5}, С.В. Капралов⁴,
Г.Э. Асланов⁴, Е.В. Лосякова³, И.С. Обухов³, А.Д. Осина⁴, А.К. Курмаева⁴**

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,

²Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург,

³Самарский государственный медицинский университет,

⁴Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

⁵Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов, Российская Федерация

© Барулина М.А., Бендик И.Ю., Коваленко И.И., Полиданов М.А., Петрунькин Р.П., Кудашкин В.Н., Волков К.А., Кравченя А.Р., Масляков В.В., Капралов С.В., Асланов Г.Э., Лосякова Е.В., Обухов И.С., Осина А.Д., Курмаева А.К., 2025
e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Барулина М.А. – доктор физико-математических наук, директор Физико-математического института; ORCID: 0000-0003-3867-648X; Бендик И.Ю. – магистр I курса Физико-математического института; ORCID: 0009-0000-7851-9492; Коваленко И.И. – заведующий Центром искусственного интеллекта Физико-математического института; ORCID: 0000-0003-4450-1184; Полиданов М.А. (*контактное лицо) – советник Российской академии естествознания (РАЕ), специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Петрунькин Р.П. – студент III курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0003-3206-7920; Кудашкин В.Н. – врач-ординатор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0001-9099-3517; Волков К.А. – студент III курса Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Кравченя А.Р. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-2738-4510; Масляков В.В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, профессор кафедры хирургических болезней, ORCID: 0000-0001-6652-9140; Капралов С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии, ORCID: 0000-0001-5859-7928; Асланов Г.Э. – студент VI курса Института клинической медицины, ORCID: 0009-0009-9497-5725; Лосякова Е.В. – студент VI курса Института педиатрии, ORCID: 0009-0003-8286-4266; Обухов И.С. – студент VI курса Института педиатрии, ORCID: 0009-0007-5573-8431; Осина А.Д. – студентка VI курса Института клинической медицины, ORCID: 0009-0001-5294-3436; Курмаева А.К. – студентка VI курса Института клинической медицины, ORCID: 0009-0002-0886-6290].

POSSIBILITY OF PREDICTING THE PROBABILITY OF THYROID CANCER RECURRENCE BY MACHINE LEARNING METHODS

M.A. Barulina¹, I.Yu. Bendik¹, I.I. Kovalenko¹, M.A. Polidanov^{2}, R.P. Petrunkin², V.N. Kudashkin³, K.A. Volkov⁴, A.R. Kravchenya⁴, V.V. Maslyakov^{4,5}, S.V. Kapralov⁴, H.E. Aslanov⁴, Ye.V. Losyakova³, I.S. Obukhov³, A.D. Osina⁴, A.K. Kurmaeva⁴*

¹Perm State National Research University,

²University «Reaviz», Saint Petersburg,

³Samara State Medical University

⁴Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

⁵Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation

Цель. Разработка модели машинного обучения по предсказанию факта рецидива у пациентов с раком щитовидной железы после проведенного оперативного вмешательства.

Материалы и методы. В соответствии с целью исследования были проанализированы истории болезни 300 пациентов с выполненным оперативным вмешательством по поводу рака щитовидной железы. Средний возраст – 43,54 года. Всем включенным в исследование больным было проведено комплексное обследование согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных РЩЖ. Выбор наиболее подходящей модели в машинном обучении критически важен, так как он напрямую влияет на точность и эффективность предсказания. Отбор лучшей модели был произведен через сравнение производительности различных алгоритмов на одной и той же обучающей выборке с использованием кросс-валидации. Каждая модель оценивалась по метрикам, таким как средняя точность и стандартное отклонение, что позволяет определить, какая из них демонстрирует наилучшие результаты. Лучше всего по показателю средней точности выявила себя модель случайного леса, она же в дальнейшем и использовалась. Обучение модели было произведено по матрице заранее определенных признаков. Используя параметрическую сетку (param_grid), можно эффективно настраивать гиперпараметры, такие как количество деревьев, максимальная глубина и минимальное количество

© Barulina M.A., Bendik I.Yu., Kovalenko I.I., Polidanov M.A., Petrunkin R.P., Kudashkin V.N., Volkov K.A., Kravchenya A.R., Maslyakov V.V., Kapralov S.V., Aslanov H.E., Losyakova Ye.V., Obukhov I.S., Osina A.D., Kurmaeva A.K., 2025
e-mail: maksim.polidanov@yandex.ru

[Barulina M.A. – DSc (Physics and Mathematics), Director of the Institute of Physics and Mathematics, ORCID: 0000-0003-3867-648X; Bendik I.Yu. – 1st-year Master's Student of the Institute of Physics and Mathematics, ORCID: 0009-0000-7851-9492; Kovalenko I.I. – Head of the Center for Artificial Intelligence of the Institute of Physics and Mathematics, ORCID: 0000-0003-4450-1184; Polidanov M.A. (*contact person) – Advisor to the Russian Academy of Natural Sciences (RANS), Research Department Specialist, Assistant of the Department of Biomedical Disciplines, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Petrunkin R.P. – 3rd-year Student of the Faculty of Medicine, ORCID: 0009-0003-3206-7920; Kudashkin V.N. – Resident of the Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery of the Institute of Professional Education, ORCID: 0000-0001-9099-3517; Volkov K.A. – 3rd-year Student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Kravchenya A.R. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0003-2738-4510; Maslyakov V.V. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Mobilization Preparation of Healthcare and Disaster Medicine, Professor of the Department of Surgical Diseases, ORCID: 0000-0001-6652-9140; Kapralov S.V. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology, ORCID: 0000-0001-5859-7928; Aslanov H.E. – 6th-year Student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0009-9497-5725; Losyakova Ye.V. – 6th-year Student of the Institute of Pediatrics, ORCID: 0009-0003-8286-4266; Obukhov I.S. – 6th-year Student of the Institute of Pediatrics, ORCID: 0009-0007-5573-8431; Osina A.D. – 6th-year Student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0001-5294-3436; Kurmaeva A.K. – 6th-year Student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0002-0886-6290].

образцов для разделения, что поможет найти оптимальные настройки для нашей задачи. Для подбора гиперпараметров использовался метод RandomizedSearchCV. В процессе поиска гиперпараметров модель обучалась на тренировочных данных, отобранных как 70 % от исходного датасета. Итогом поиска определились следующие лучшие гиперпараметры для модели случайного леса для конкретно наших данных: `n_estimators = 161`; `min_samples_split = 5`; `max_leaf_nodes = 39`; `max_depth = 12`; `bootstrap = True`.

Результаты. В ходе исследования была обучена модель, которая продемонстрировала высокую точность целевого признака. Доля пациентов с послеоперационным рецидивом, правильно идентифицированных моделью, составила 98 % от общего числа пациентов с рецидивом, а доля пациентов без рецидива, верно классифицированных моделью «как пациенты, не имеющие риска рецидива», – 95 % от всех пациентов без рецидива. Это свидетельствует, что разработанная модель эффективно справляется с задачей классификации на основе медицинских параметров, что может быть особенно важно для принятия решений в клинической практике. Высокая точность указывает на надежность модели и ее способность правильно идентифицировать случаи рецидива, что может способствовать улучшению диагностики и лечения.

Выводы. В рамках исследования была разработана модель машинного обучения для предсказания высокой вероятности рецидива рака щитовидной железы на основе анализа медицинских параметров. Процесс разработки начался с тщательной предобработки данных, что является критически важным этапом в построении надежных моделей. В ходе предобработки были удалены выбросы и столбцы, содержащие однообразные значения, что позволило улучшить качество данных и избежать искажений в обучении модели. Также была проведена кодировка категориальных переменных, что обеспечило возможность их корректного использования в алгоритмах машинного обучения, и исключены коррелирующие признаки, чтобы минимизировать мультиколлинеарность и повысить интерпретируемость модели.

Ключевые слова. Рак щитовидной железы, щитовидная железа, машинное обучение, прогнозирование рецидивов, случайный лес, python.

Objective. To develop a machine learning model for predicting the fact of recurrence in patients with thyroid cancer after surgical intervention.

Materials and Methods. According to the aim of the study, the case histories of 300 patients who had undergone surgical intervention for thyroid cancer were analyzed. The average age was 43.54 years. All patients included in the study underwent a comprehensive examination according to the clinical recommendations on the diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. Selection of the most appropriate model in machine learning is critical as it directly affects the accuracy and efficiency of prediction. Selection of the best model was done through comparing the performance of different algorithms on the same training sample using cross-validation. Each model was evaluated on such metrics as average accuracy and standard deviation to determine which model demonstrates the best results. The random forest model performed best in terms of average accuracy and was used hereafter. The model was trained using a matrix of predefined features. Using param grid, we can efficiently adjust hyperparameters such as the number of trees, maximum depth and minimum number of samples for separation, which will help us to find the optimal settings for our task. RandomizedSearchCV method was used to select the hyperparameters. During the hyperparameter search process, the model was trained on training data selected as 70% of the original dataset. The search resulted in the following best hyperparameters for the random forest model for our data specifically: `n_estimators = 161`; `min_samples_split = 5`; `max_leaf_nodes = 39`; `max_depth = 12`; `bootstrap = True`.

Results. A model that demonstrated high target feature accuracy was trained during the study. The proportion of patients with postoperative recurrence correctly identified by the model was 98 % of all patients with recurrence, and the proportion of patients without recurrence correctly classified by the model «as patients at no risk of recurrence» was 95 % of all patients without recurrence. This shows that the developed model effectively handles the task of classification based on medical parameters, which may be particularly important for decision making in clinical practice. The high accuracy indicates the reliability of the model and its ability to identify cases of recurrence correctly, this may contribute to the improvement of diagnostics and treatment.

Conclusions. A machine learning model to predict a high probability of thyroid cancer recurrence based on the analysis of medical parameters was developed while carrying out the study. The development process be-

gan with careful data preprocessing, which is a critical step in reliable models' construction. During preprocessing, outliers and columns containing monotonic values were removed to improve the data quality and avoid distortions in the model training. Categorical variables were also coded to ensure that they could be used correctly in machine learning algorithms, and correlated features were excluded to minimize multicollinearity and increase the interpretability of the model.

Keywords. Thyroid cancer, thyroid, machine learning, recurrence prediction, random forest, python.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака среди эндокринных заболеваний [1–4]. Несмотря на высокие показатели выживаемости при раннем обнаружении и адекватном лечении, проблема рецидива остается актуальной и требует особого внимания [5–7]. Рецидив заболевания может произойти даже после успешного лечения, что делает необходимым регулярное наблюдение за пациентами [8–11]. Однако предсказание рецидива на основе клинических показателей представляет собой сложную задачу для медицины в целом.

Специалисты в области онкологии сталкиваются с несколькими трудностями при оценке риска рецидива заболевания. Во-первых, клинические данные о пациентах могут быть разнообразными и многогранными, включая возраст, пол, степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов и результаты предыдущих анализов. Эти факторы могут взаимодействовать друг с другом сложным образом, что затрудняет их интерпретацию. Во-вторых, традиционные методы оценки риска часто основаны на субъективных оценках врачей, что может привести к вариативности в диагнозах и рекомендациях по лечению.

Кроме того, время, затрачиваемое на анализ данных и принятие решений, может быть значительным. В условиях ограниченных ресурсов и увеличивающейся нагрузки на медицинских специалистов важно оптимизировать процесс диагностики и монито-

ринга пациентов. Неправильная оценка риска рецидива может привести не только к ухудшению состояния пациента, но и к ненужным затратам на дополнительные обследования и лечение.

В связи с вышеописанными трудностями возникает необходимость в разработке автоматизированной модели предсказания рецидива заболевания РЩЖ. Использование методов машинного обучения позволяет анализировать большие объемы данных и выявлять скрытые закономерности между различными клиническими показателями и вероятностью рецидива. Модель может быть обучена на исторических данных о пациентах, что позволит ей делать более точные прогнозы на основе новых входных данных.

Разработка такой модели не только повысит точность предсказаний, но и значительно сократит время, необходимое для анализа данных, что позволит врачам сосредоточиться на более важных аспектах лечения пациентов и улучшить качество медицинской помощи. Кроме того, автоматизация процесса оценки риска рецидива может привести к экономии средств как для медицинских учреждений, так и для пациентов.

Таким образом, создание модели предсказания рецидива заболевания РЩЖ представляет собой важный шаг к улучшению диагностики и лечения пациентов.

Цель исследования – разработка модели машинного обучения по предсказанию факта рецидива у пациентов с раком щитовидной железы после проведенного оперативного вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью исследования были проанализированы истории болезни 300 пациентов с выполненным оперативным вмешательством по поводу РЩЖ. Средний возраст – 43,54 года. Всем включенным в исследование было проведено комплексное обследование согласно клиническим рекомендациям [12] по диагностике и лечению больных РЩЖ. Исходя из комплекса результатов обследования, отобранные пациенты, соответствующие следующим критериям включения: больные РЩЖ без подтвержденных метастазов со стадией заболевания от T1N0M0 до T3N0M0; отсутствие предшествующего и сопутствующего специального лечения (иммунотерапия или таргетная терапия); наличие информированного согласия на проводимое оперативное вмешательство и участие в исследовании.

Выбор наиболее подходящей модели в машинном обучении критически важен, так как он напрямую влияет на точность и эффективность предсказаний¹. Правильная модель позволяет лучше выявлять закономерности в данных и адаптироваться к специфике задачи. Неподходящая модель может привести к низкой производительности, «переобучению» или «недообучению», что затруднит интерпретацию результатов и принятие решений.

Было рассмотрено несколько самых распространенных:

- Logistic Regression (LR);
- Linear Discriminant Analysis (LDA);
- K-Nearest Neighbors (KNN);
- Classification and Regression Trees (CART);
- Gaussian Naive Bayes (NB);
- Support Vector Machines (SVM);
- Random Forest Classifier (RF).

Отбор лучшей модели был произведен через сравнение производительности различных алгоритмов на одной и той же обучающей выборке с использованием кросс-валидации. Каждая модель оценивалась по метрикам, таким как средняя точность и стандартное отклонение, что позволяло определить, какая из них демонстрирует наилучшие результаты (табл. 1).

Лучше всего по показателю средней точности выявила себя модель случайного леса, она же в дальнейшем и использовалась.

Обучение модели было произведено по матрице заранее определенных признаков, так как это позволяет систематически исследовать влияние различных параметров на производительность модели. Используя параметрическую сетку (param_grid), можно эффективно настраивать гиперпараметры², такие как количество деревьев, максимальная глубина и минимальное количество образцов для разделения, что поможет найти оптимальные настройки для нашей задачи.

Для подбора гиперпараметров использовался метод RandomizedSearchCV. Его особенность в том, что вместо того, чтобы проверять все возможные комбинации этих гиперпараметров, RandomizedSearchCV

¹ Предварительная обработка данных в машинном обучении: инструкция, инструменты, полезные ресурсы для начинающих, available at: <https://habr.com/ru/companies/skillfactory/articles/848858/>; A Simple Guide to Data Preprocessing in Machine Learning, available at <https://www.v7labs.com/blog/data-preprocessing-guide>; Обзор методов классификации в машинном обучении с помощью Scikit-Learn, available at: <https://tproger.ru/translations/scikit-learn-in-python>

² Подбор гиперпараметров, available at: <https://education.yandex.ru/handbook/ml/article/podbor-giperparametrov>; Гиперпараметрический поиск и оптимизация моделей, available at: <https://habr.com/ru/companies/otus/articles/754402/>; Метрики качества моделей бинарной классификации, available at: <https://loginom.ru/blog/classification-quality>; Оценка качества в задачах классификации и регрессии, available at: <https://neerc.ifmo.ru/wiki/index.php?title>

Таблица 1

Результаты работы моделей

Название модели	Accuracy	Loss
Logistic Regression (LR)	0,894737	0,074432
Linear Discriminant Analysis (LDA)	0,884211	0,077352
K-Nearest Neighbors (KNN)	0,563158	0,094297
Classification and Regression Trees (CART)	0,921053	0,053931
Gaussian Naive Bayes (NB)	0,836842	0,086322
Support Vector Machines (SVM)	0,552632	0,026316
Random Forest Classifier (RF)	0,942105	0,043719

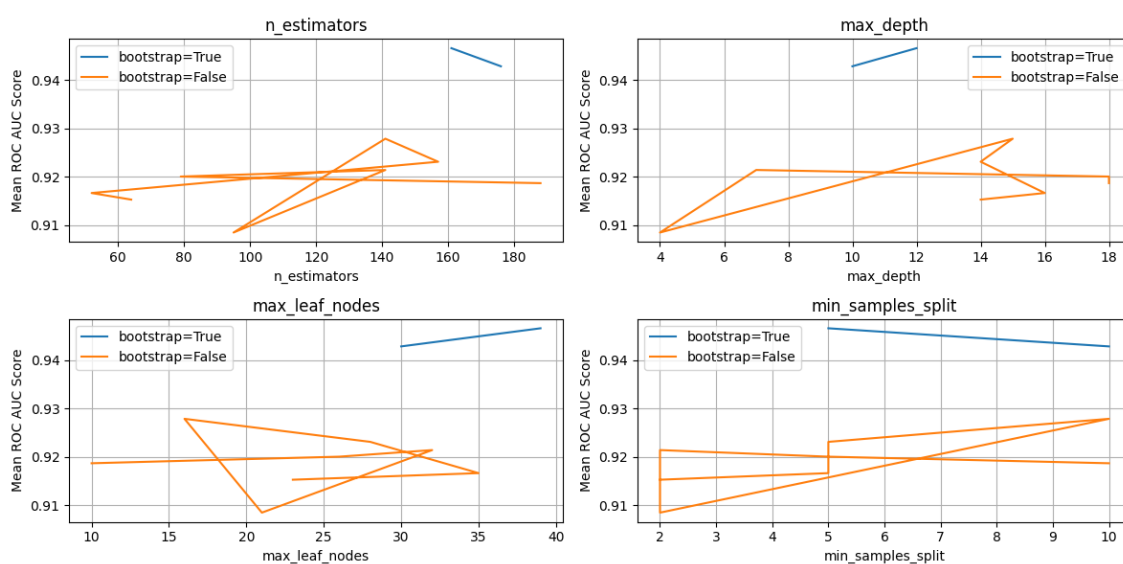


Рис. 1. Поиск гиперпараметров и обучение модели

случайным образом выбирает заданное количество комбинаций, что позволяет быстрее находить оптимальные настройки и особенно полезно при большом количестве гиперпараметров или их значений, так как помогает избежать чрезмерных затрат ресурсов и времени на обучение моделей. В процессе поиска этих гиперпараметров модель и обучается на тренировочных данных, отобранных как 70 % от исходного датасета, что впоследствии задается при вызове функции для обучения. Визуализация поиска и обучения изображена на рис. 1.

В поиске определились следующие лучшие гиперпараметры для модели случайного леса для конкретно наших данных:

- `n_estimators = 161`. Это количество деревьев в случайном лесу. Большее количество деревьев обычно приводит к более точным предсказаниям, так как модель становится более устойчивой к шуму в данных;
- `min_samples_split = 5`. Минимальное количество образцов, необходимых для разделения узла дерева. Этот параметр контролирует, насколько «глубоко» может расти дерево; более высокие значения предот-

вращают переобучение, снижая сложность модели;

- `max_leaf_nodes = 39`. Максимальное количество листовых узлов в дереве. Ограничение на количество листьев помогает контролировать сложность модели и может улучшить обобщающую способность;

- `max_depth = 12`. Максимальная глубина дерева. Этот параметр ограничивает, насколько глубоко может расти дерево, что также помогает предотвратить переобучение;

- `bootstrap = True`. Указывает, используется ли метод бутстрепа для создания подвыборок из данных при обучении каждого дерева. При установке этого параметра в `True` каждое дерево обучается на случайной подвыборке данных, что способствует раз-

нообразию деревьев и повышает общую производительность модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа в среде разработки в предоставленном наборе данных были изменены названия столбцов на более короткие, латинскими буквами по следующей легенде (табл. 2).

Целевым признаком, для которого необходимо было разработать предиктивную модель, являлся признак «Послеоперационного рецидива» (в табл. 2 представлен как `pr`). Для этого признака было проверено распределение классов, оно представлено в виде круговой диаграммы (рис. 2).

Таблица 2

Легенда переименования столбцов

Новое название	Старое название
<code>id</code>	Код пациента
<code>age</code>	Возраст
<code>dotdm</code>	Длительность заболевания, месяц
<code>dbtt</code>	Диагноз по TNM. T
<code>dbtn</code>	Диагноз по TNM. N
<code>dbtm</code>	Диагноз по TNM. M
<code>ap</code>	Щелочная фосфатаза
<code>tc</code>	Кальций общий
<code>ttg</code>	ТТГ
<code>tfpl</code>	T_4 свободный, пмоль/л
<code>cpm</code>	Кальцитонин, пг/мл
<code>phpl</code>	Паратгормон, пмоль/л
<code>at</code>	Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл
<code>rea</code>	РЭА, нг/мл
<code>cc</code>	Цитологическая классификация после ТАБ по системе Bethesda (диагностическая категория от 1 до 5)
<code>cd</code>	Сопутствующие заболевания
<code>cds</code>	Сопутствующие заболевания ССС
<code>cdg</code>	Сопутствующие заболевания ЖКТ
<code>cdd</code>	Сопутствующие заболевания ДС
<code>td</code>	Вид операции
<code>apas</code>	Щелочная фосфатаза после операции
<code>tcas</code>	Кальций общий после операции
<code>tao</code>	ТТГ после операции
<code>t4ao</code>	T_4 после операции
<code>cas</code>	Кальцитонин после операции
<code>phas</code>	Паратгормон после операции

Окончание табл. 2

Новое название	Старое название
atas	Антитела к тиреоглобулину после операции
ras	РЭА после операции
dtah	Диагноз по TNM после гистологии. T
dtahN	Диагноз по TNM после гистологии. N
dtahM	Диагноз по TNM после гистологии. M
hsas	Время нахождения в стационаре после операции, дни
ic	Интраоперационные осложнения
pr	Послеоперационный рецидив

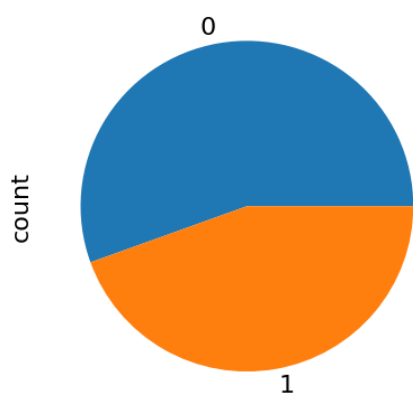


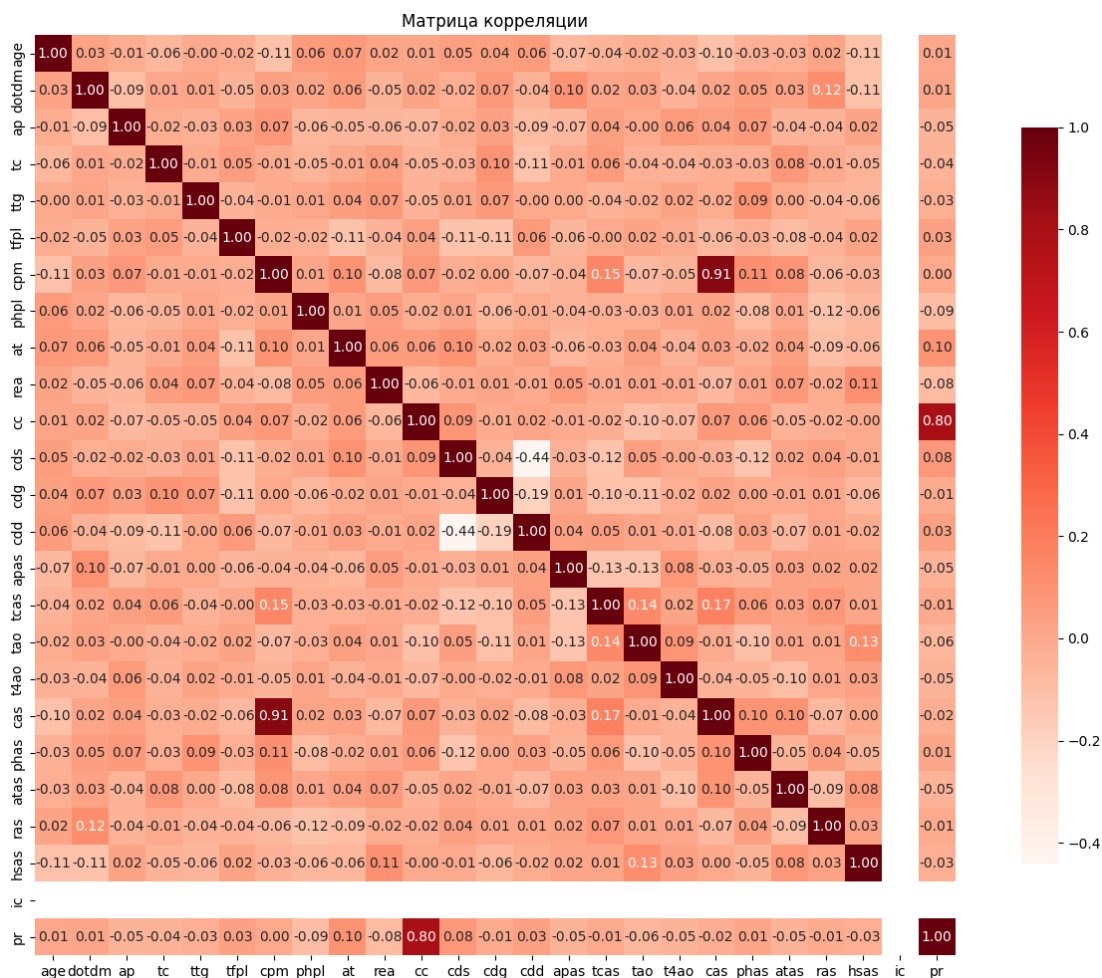
Рис. 2. Распределения классов в целевом признаке

Дисбаланс классов при этом не наблюдался. В связи с чем в дальнейшем с помощью метода corr, который вычисляет коэффициент корреляции Пирсона, являющийся мерой линейной зависимости между двумя переменными, из библиотеки Pandas для языка программирования Python³ в среде разработки Visual Studio Code была рассчитана корреляция всех признаков (без учета категориальных) между собой. Матрица корреляции признаков представлена на рис. 3.

По матрице видно, что есть два признака («cas» и «срт») сильно коррелирующих между собой. Для избегания избыточности информации и, как следствие, ухудшения обобщающей способности предсказательной модели было произведено удаление таких признаков. Был использован метод вычисления коэффициента корреляции для выявления высокоррелирующих признаков. Сначала создается матрица корреляции, после чего производится итерация по ее элементам для выявления пар признаков с абсолютным значением корреляции выше заданного порога (в данном случае 0,75). Все такие признаки добавляются в множество, которое затем используется для удаления этих признаков из исходного набора данных. В нашем случае признак всего один, а также заметна сильная корреляция признака «сс» с целевым признаком. Относительно него далее была составлена диаграмма рассеивания признаков с явным разделением на интересные классы.

С помощью функции sns.boxplot (df) из библиотеки Seaborn была представлена визуализация распределения данных в виде коробчатой диаграммы (boxplot). На ней можно сравнивать распределения различных групп данных, выявлять выбросы и оценивать вариативность. Видно отображение медианы (второй квартиль), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартиля, которые формируют межквартильный размах (IQR).

³ AI with Python – Supervised Learning: Classification, available at: https://www.tutorialspoint.com/artificial_intelligence_with_python/artificial_intelligence_with_python_supervised_learning_classification.htm



Усы диаграммы показывают диапазон значений, находящихся в пределах $1,5 \cdot IQR$ от квартилей. Значения, выходящие за эти границы, обозначаются как выбросы и отображаются отдельными точками.

Соответствующая диаграмма изображена на рис. 4. Перед построением диаграммы данные были нормированы. По диаграмме на рис. 4 видно, что выбросы в наших данных присутствуют в признаках: ТТГ (по диаграмме – «ttg»), цитологическая классификация после ТАБ по системе Bethesda (диагностическая категория от 1 до 5) («cc») и кальций общий после операции («tcas»).

Для удаления выбросов можно использовать несколько простых методов. Один из них – межквартильный размах (IQR). Сначала вычисляются границы на основе первых и третьих квартилей, а затем удаляются значения, выходящие за эти границы. Другой подход – стандартное отклонение: если значение слишком далеко от среднего, его можно исключить.

Был выбран метод IQR вместо стандартного отклонения, потому что он более устойчив к влиянию выбросов. Стандартное отклонение может быть искажено экстремальными значениями, что приводит к неправильному

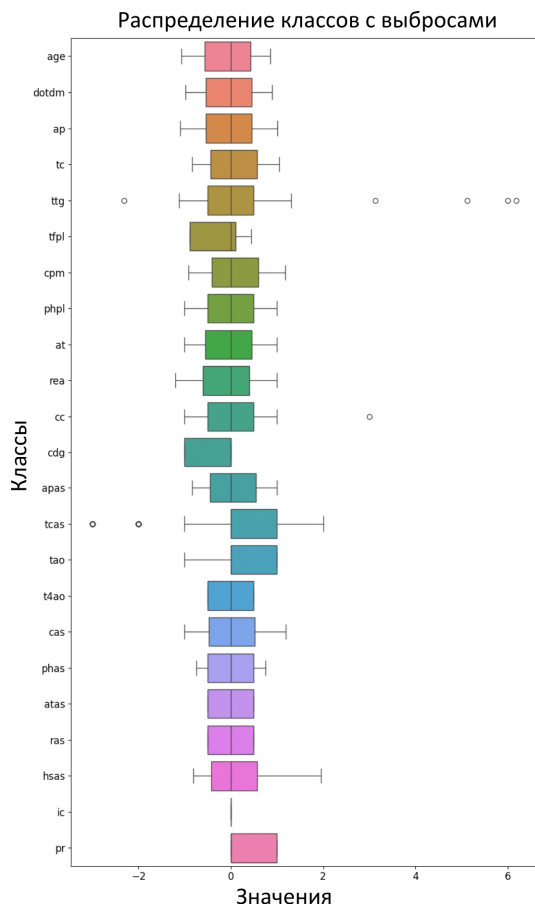


Рис. 4. Распределение классов

определению границ для удаления выбросов. В отличие от этого, IQR фокусируется на центральной части данных и позволяет выявлять аномалии, не завися от крайних значений. Это делает IQR более надежным инструментом для очистки данных и улучшения качества модели.

Описание метода межквартильного размаха (IQR)

1. Определение квартилей: сначала вычисляются первый (Q_1) и третий (Q_3) квартили. Первый квартиль – это значение, ниже которого находится 25 % данных, а третий квартиль – 75 %.

2. Расчет IQR: межквартильный размах (IQR) определяется как разница между Q_3 и Q_1 :

$$IQR = Q_3 - Q_1.$$

3. Выявление выбросов: Значения, которые находятся ниже $Q_1 - 1.5 \cdot IQR$ или выше $Q_3 + 1.5 \cdot IQR$, считаются выбросами и удаляются из набора данных. Таким образом, из 300 изначальных строк в таблице осталось только 272.

С целью повышения точности и надежности предиктивной модели был проведен следующим способом поиск дублированных образцов:

1. Подсчет дубликатов: сначала определяется, сколько раз каждая уникальная строка встречается в наборе данных.

2. Фильтрация результатов: остаются только те строки, которые встречаются более одного раза, то есть только дубликаты.

3. Формирование вывода: если дубликаты найдены, то создается текстовое описание для каждой группы дубликатов, указывая количество повторений и характеристики этих строк. Если дубликатов нет, выводится сообщение о том, что их не обнаружено.

Для рассматриваемого набора данных дубликаты были не найдены.

Далее был произведен поиск и удаление столбцов, заполненных одним значением. В наборе данных были найдены и удалены столбцы (способом далее), значения которых для всех объектов полностью совпадают. Такие столбцы не содержат вариативности, а значит, не несут полезной информации для анализа или обучения модели. Их присутствие может создавать избыточность в данных и не влияет на качество предсказаний, поэтому они исключены для оптимизации работы модели.

Поиск осуществлялся следующим образом:

1. Поиск столбцов: определяются столбцы в наборе данных, в которых все значения одинаковы, то есть количество уникальных значений равно 1. Они заносятся в список.

2. Вывод результатов: затем осуществляется проход по найденным столбцам и вы-

водится информация о каждом из них, указывая, что столбец заполнен одним значением и какое это значение.

Ими оказались признаки: диагноз по TNM. M (после переименования это «dbtm»), сопутствующие заболевания («cd»), диагноз по TNM после гистологии. N («dtahn»), диагноз по TNM после гистологии. M («dtahm») и интраоперационные осложнения («ic»).

Удаление найденных столбцов произведено путем перезаписи исходного набора данных на тот же набор с исключенными столбцами по списку, который был составлен при поиске. В нашем случае их оказалось 5, и из 33 столбцов осталось 28.

После обучения модели была проведена оценка ее производительности, используя метрики качества модели, такие как точность (accuracy), полнота (recall) и точность (precision). Они вычисляются на основе результатов классификации, представленных в виде матрицы ошибок, которая включает четыре категории:

- истинно положительные (TP): количество правильно предсказанных положительных случаев;
- ложно положительные (FP): количество неправильно предсказанных положительных случаев;
- истинно отрицательные (TN): количество правильно предсказанных отрицательных случаев;
- ложно отрицательные (FN): количество неправильно предсказанных отрицательных случаев.

Точность (Accuracy) измеряет, насколько часто модель дает правильные прогнозы. Она рассчитывается по формуле

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}}.$$

Это значение показывает долю всех правильных предсказаний относительно общего числа прогнозов.

Полнота (Recall) отражает способность модели находить все положительные случаи. Она вычисляется следующим образом:

$$\text{Recall} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}.$$

Эта метрика показывает, какую долю всех фактических положительных случаев модель смогла правильно идентифицировать.

Точность (Precision) измеряет долю правильно предсказанных положительных случаев среди всех случаев, которые модель классифицировала как положительные. Она рассчитывается по формуле

$$\text{Precision} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}}.$$

Эти метрики позволяют понять, насколько хорошо модель справляется с задачей, а также выявить возможные проблемы, такие как переобучение или недостаточная способность к выявлению положительных классов. Полученные расчеты представлены в табл. 3. Кроме того, был создан классификационный отчет, который предоставляет собой более детальную информацию о производительности модели для каждого класса. Он представлен в табл. 4.

Далее была составлена матрица ошибок. Она позволяет оценить, как модель классифицирует данные, показывая распределение истинных и предсказанных значений. Она включает правильные и ошибочные предсказания для каждого класса. Данная матрица представлена на рис. 5.

Из полученных результатов видно, что обученная модель демонстрирует высокую точность целевого признака. Доля пациентов с послеоперационным рецидивом, правильно идентифицированных моделью, составила 98 % от общего числа пациентов с рецидивом, а доля пациентов без рецидива, верно классифицированных моделью «как пациенты,

Таблица 3

Метрики качества модели

Метрика	Значение
Accuracy	0,963
Recall	0,963
Precision	0,964

Таблица 4

Классификационный отчет

Precision	Recall	F1-score
0,957	0,978	0,967
0,972	0,946	0,959
0,963	0,963	0,963
0,964	0,962	0,963
0,964	0,963	0,963

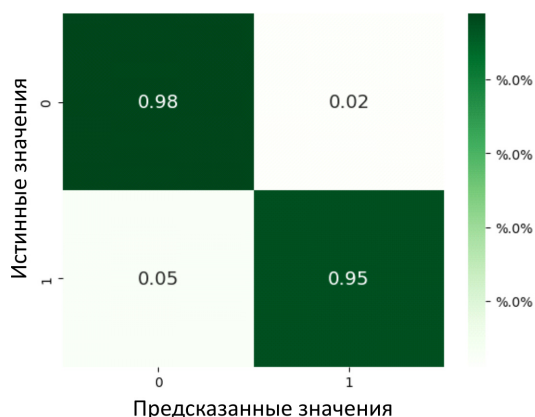


Рис. 5. Матрица ошибок

не имеющие риска рецидива», – 95 % от всех пациентов без рецидива. Это свидетельствует, что модель эффективно справляется с задачей классификации на основе медицинских параметров, что может быть особенно важно для принятия решений в клинической практике. Высокая точность указывает на надежность модели и ее способность правильно идентифицировать случаи рецидива, что может способствовать улучшению диагностики и лечения.

Выводы

В рамках исследования была разработана модель машинного обучения для предсказания высокой вероятности рецидива рака щитовидной железы на основе анализа медицинских параметров⁴. Процесс разработки начался с тщательной предобработки данных, что является критически важным этапом в построении надежных моделей. В ходе предобработки были удалены выбросы и столбцы, содержащие однообразные значения, что позволило улучшить качество данных и избежать искажений в обучении модели. Также была проведена кодировка категориальных переменных, что обеспечило возможность их корректного использования в алгоритмах машинного обучения, и исключены коррелирующие признаки, чтобы минимизировать мультиколлинеарность и повысить интерпретируемость модели.

Для выбора наиболее подходящей модели был проведен сравнительный анализ нескольких алгоритмов классификации. В результате был выбран метод случайного леса, который продемонстрировал высокую эффективность в решении задачи классификации. С использованием метода случайного поиска гиперпараметров была осуществлена оптимизация модели, это позволило определить наилучшие параметры для повышения ее производительности. Полученная модель достигла точности предсказаний 96 %, что свидетельствует о ее высокой надежности и способности к правильной классификации.

⁴ Полиданов М.А., Петрунькин Р.П., Кудашкин В.Н., Волков К.А., Кравченко А.Р., Рафеева П.Д., Трухина М.К., Капралов С.В., Амиров Э.В., Масляков В.В. Система для прогнозирования возникновения рецидивов после оперативного вмешательства при раке щитовидной железы: свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024689824 от 11.12.2024. Заявка от 28.11.2024.

Результаты исследования подчеркивают потенциал применения машинного обучения в области медицины, особенно в контексте ранней диагностики и мониторинга за-

болеваний. Высокая точность модели может значительно улучшить процесс принятия клинических решений и повысить качество медицинской помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза. Практическая онкология 2007; 8 (1): 1–8 / *Berstein L.M.* Thyroid cancer: epidemiology, endocrinology, factors and mechanisms of carcinogenesis. *Praktical Onkology* 2007; 8 (1): 1–8 (in Russian).
2. Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. М.: Медицина, 2006; 128. / *Lushnikov E.F., Tsyb A.F., Yamashita S.* Thyroid cancer in Russia after Chernobyl. Moscow: Medicine 2006; 128 (in Russian).
3. Bentz B.G. et al. B-RAF V600E mutational analysis of fine needle aspirates correlates with diagnosis of thyroid nodules. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009; 140 (5): 709–714.
4. Барчук А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы. Практическая онкология. 2007; 8 (1): 35. / *Barchuk A.S.* Recurrences of differentiated thyroid cancer. *Practical Oncology* 2007; 8 (1): 35 (in Russian).
5. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 (2): 93–99.
6. Kane S.M., Mulbern M.S., Pourshabidi L.K. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018; 76 (6): 418–431.
7. Agretti P. et al. MicroRNA expression profile helps to distinguish benign nodules from papillary thyroid carcinomas starting from cells of fine-needle aspiration. *J. Eur. Endocrinol.* 2012; 167 (3): 393–400.
8. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 448. / *Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V.* et al. Thyroid cancer: modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 448 (in Russian).
9. Bellevicine C. et al. Cytological and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a case report. *Acta Cytol.* 2012; 56 (5): 560–564.
10. Elisei R. et al. The BRAFV600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (12): 4390–4398.
11. Макарыш В.А. Рак щитовидной железы: пособие для пациентов. М. 2016; 168. / *Makarin V.A.* Thyroid cancer. A manual for patients. Moscow 2016; 168 (in Russian).
12. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С 73. Возрастная группа: взрослые. М. 2020. / *Clinical guidelines. Differentiated thyroid cancer. Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: C 73. Age group: adults.* Moscow 2020 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Полиданов М.А., Петрунькин Р.П., Кудашкин В.Н., Кравченя А.Р., Масляков В.В., Капралов С.В. – концепция и дизайн исследования.

Полиданов М.А., Петрунькин Р.П., Кудашкин В.Н., Волков К.А., Кравченя А.Р., Масляков В.В., Капралов С.В., Асланов Г.Э., Лосякова Е.В., Обухов И.С., Осина А.Д., Курмаева А.К. – сбор и обработка материала.

Барулина М.А., Бендик И.Ю., Коваленко И.И., Полиданов М.А. – статистическая обработка.

Барулина М.А., Бендик И.Ю., Коваленко И.И., Полиданов М.А., Петрунькин Р.П., Кудашкин В.Н., Волков К.А., Кравченя А.Р., Масляков В.В., Капралов С.В., Асланов Г.Э., Лосякова Е.В., Обухов И.С., Осина А.Д., Курмаева А.К. – редактирование.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Разрешение на проведение исследования получено от локального этического комитета (ЛЭК) Медицинского университета «Реавиз» (протокол № 9 от 10.09.2024). Исследование проводили при наличии добровольных информированных согласий пациентов в соответствии с декларацией о соблюдении международных, а также российских этических принципов и норм (выписка из протокола № 19 заседания комитета по биоэтике от 26 октября 2018 г.). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Поступила: 05.03.2025

Одобрена: 08.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Возможность предсказания вероятности рецидива рака щитовидной железы методами машинного обучения / М.А. Барулина, И.Ю. Бендик, И.И. Коваленко, М.А. Полиданов, Р.П. Петрунькин, В.Н. Кудашкин, К.А. Волков, А.Р. Кравченя, В.В. Масляков, С.В. Капралов, Г.Э. Асланов, Е.В. Лосякова, И.С. Обухов, А.Д. Осина, А.К. Курмаева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 130–143. DOI: 10.17816/pmj423130-143

Please cite this article in English as: Barulina M.A., Bendik I.Yu., Kovalenko I.I., Polidanov M.A., Petrunkin R.P., Kudashkin V.N., Volkov K.A., Kravchenya A.R., Maslyakov V.V., Kapralov S.V., Aslanov H.E., Losyakova Ye.V., Obukhov I.S., Osina A.D., Kurmaeva A.K. Possibility of predicting the probability of thyroid cancer recurrence by machine learning methods. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 130-143. DOI: 10.17816/pmj423130-143

Научная статья

УДК 616.724-073.75-007.272-053.2

DOI: 10.17816/pmj423144-153

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ДИСКА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПРИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

**М.А. Постников¹, О.Е. Афанасьева², А.М. Нестеров¹, О.В. Слесарев¹,
Е.М. Постникова³, Ю.В. Алешкова⁴, К.Т. Саргсян^{1*}**

¹Самарский государственный медицинский университет,

²Стоматологическая клиника «ОртоСтудия», г. Москва,

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),

⁴ЭСПО, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

DETERMINATION OF THE LOCATION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISC DURING MAGNETIC RESONANCE IMAGING VISUALIZATION

**M.A. Postnikov¹, O.E. Afanaseva², A.M. Nesterov¹, O.V. Slesarev¹,
Ye.M. Postnikova³, Yu.V. Aleshkova⁴, K.T. Sargsyan^{1*}**

¹Samara State Medical University,

²Dental Clinic "Orthostudio", Moscow,

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

⁴ESPO Clinic, Saint-Petersburg, Russian Federation

© Постников М.А., Афанасьева О.Е., Нестеров А.М., Слесарев О.В., Постникова Е.М., Алешкова Ю.В., Саргсян К.Т., 2025
e-mail: sukasyan_karina@mail.ru

[Постников М.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, ORCID: 0000-0002-2232-8870, SPIN-код: 6696-8870; Афанасьева О.Е. – врач-ортодонт, ORCID: 0009-0007-8741-1265; Нестеров А.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0001-8487-7392; Слесарев О.В. – доктор медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, ORCID: 0000-0003-2759-135X, SPIN-код: 4507-6276; Постникова Е.М. – студентка V курса Института стоматологии, ORCID: 0000-0002-5989-1704; Алешкова Ю.В. – врач-ортодонт, ORCID: 0009-0003-8368-809X; Саргсян К.Т. (*контактное лицо) – аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, ORCID: 0009-0004-1076-9961, SPIN-код: 2297-3180].

© Postnikov M.A., Afanaseva O.E., Nesterov A.M., Slesarev O.V., Postnikova Ye.M., Aleshkova Yu.V., Sargsyan K.T., 2025
e-mail: sukasyan_karina@mail.ru

[Postnikov M.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, ORCID: 0000-0002-2232-8870, SPIN-code: 6696-8870; Afanaseva O.Ye. – Orthodontist, ORCID: 0009-0007-8741-1265; Nesterov A.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Prosthodontics, ORCID: 0000-0001-8487-7392; Slesarev O.V. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, ORCID: 0000-0003-2759-135X, SPIN-code: 4507-6276; Postnikova Ye.M. – 5th-year Student, ORCID: 0000-0002-5989-1704; Aleshkova Yu.V. – Orthodontist, ORCID: 0009-0003-8368-809X; Sargsyan K.T. (*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, ORCID: 0009-0004-1076-9961, SPIN-code: 2297-3180].

Цель. Оптимизация условий определения расположения диска височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) при визуализации методом магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы. Анализ изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ) ВНЧС проводили с использованием 1,5-тонного блока (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) с двойной поверхностной катушкой temporomandibular joint. Для каждого пациента проводилось многосекундное обследование с девятью срезами для каждого сустава в нескольких плоскостях (толщина среза 2,5 мм).

Результаты. Разработан и внедрен в клиническую практику способ диагностики состояния внутрисуставных структур ВНЧС, который базируется на магнитно-резонансной томографии височно-нижнечелюстного сустава в кососагиттальной проекции с правой и левой стороны в двух положениях сустава и комплексном критерии состояния ВНЧС. Проведена его апробация на пациентах с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

Выводы. За счет применения комплексного критерия оценки состояния ВНЧС и визуализации его в виде диаграммы состояния внутрисуставных структур возможно осуществить оперативную и при этом достоверную диагностику состояния внутрисуставных структур ВНЧС и, соответственно, быстро составить план ортодонтического и ортопедического лечения пациентов.

Ключевые слова. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, диагностика ВНЧС, магнитно-резонансная томографии височно-нижнечелюстного сустава.

Objective. To optimize the conditions for determining the location of the temporomandibular joint (TMJ) disc during magnetic resonance imaging (MRI) visualization.

Materials and methods. The analysis of MRI of the temporomandibular joints (TMJs) was performed using a 1.5 Tesla MRI scanner (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a dual-channel coil designed for the TMJ. Each patient underwent a multi-plane examination consisting of nine images per joint, with a slice thickness of 2.5 millimeters.

Results. A method for diagnosing the intra-articular structures of the TMJ has been developed and implemented in clinical practice; the method is based on MRI of the joint in the oblique sagittal plane from both sides, in two different positions of the jaw, and a comprehensive criterion for the condition of the TMJ. The method has been validated on patients with TMJ dysfunction.

Conclusions. Due to a comprehensive assessment criterion of the TMJ condition and its visualization as a state diagram of intra-articular structures, it is possible to make prompt and reliable diagnosis of the status of these structures and develop an orthodontic and prosthetic treatment plan for patients.

Keywords. Dysfunction of the temporomandibular joint, diagnosis of TMJ, magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint.

ВВЕДЕНИЕ

Височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) является комбинированным парным суставом, обеспечивающим оптимальные окклюзионные соотношения зубных рядов, фонетические возможности и эстетический оптимум лицевого отдела черепа человека. Анатомо-функциональные нарушения соотношения челюстей являются одной из главных причин формирования дегенеративно-дистрофических поражений костно-хрящевых структур ВНЧС, сухожильно-мышечных прикреплений и связок, что приводит к стойким морфологи-

ческим изменениям в элементах сустава, нетрудоспособности и понижению качества жизни пациента [1–3].

Динамичное развитие технических возможностей визуализации элементов ВНЧС опережает совершенствование методик анализа изображений в статике и динамике. Для повышения точности краниометрии изображений ВНЧС (компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), наряду с разработкой и совершенствованием методов и способов получения изображений, необходимо своевременно

направлять усилия на разработку способов анализа полученных изображений, основанных на использовании анатомических ориентиров, соответствующих критериям крапниометрической точки [4–6]. При этом анализ изображения должен основываться на современных морфофункциональных данных об элементах ВНЧС [7–9].

Следовательно, оптимизация способов получения и анализа изображений анатомических структур ВНЧС остается одной из актуальных диагностических задач при формулировке окончательного диагноза и планирования лечения заболеваний ВНЧС [10–12].

Цель исследования – оптимизация условий определения расположения диска ВНЧС при визуализации методом магнитно-резонансной томографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ изображений МРТ ВНЧС, полученных у 11 пациентов. МРТ-исследования проводили с использованием 1,5-тонного блока (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) с двойной поверхностной катушкой temporomandibular joint. Для каждого пациента проводилось многосекундное обследование с девятью срезами для каждого сустава в нескольких плоскостях (толщина среза 2,5 мм). У всех пациентов были двусторонние косые сагиттальные T_1 -взвешенные скачки спинного эха [время повторения (TR) = 550 мс, эхо-время (TE) = 13 мс, поле зрения (FOV) 14×14 см] при открытом и закрытом рте. Другие доступные изображения для обзора включали T_2 -взвешенные спинные эхо-изображения в наклонной сагиттальной плоскости (TR = 3570, TE = 67) при открытом и закрытом рте.

Взвешенная сагиттальная плоскость как в закрытом, так и в открытом положении была получена по плотности изображения с последовательностью спинного эха

(TR = 3570, TE = 22). T_1 -косые корональные изображения были получены только при закрытом положении рта (TR = 550 мс, TE = 13 мс). Анализ изображений МРТ ВНЧС проводили два независимых врача-рентгенолога, имеющие соответствующий сертификат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемый способ диагностики анатомо-функционального состояния ВНЧС базируется на анализе изображений ВНЧС, полученных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) ВНЧС в кососагиттальной проекции, которая соответствует фронтальной плоскости головки нижней челюсти (ГНЧ), в двух положениях сустава – рот закрыт и максимальное раскрытие рта, по которым определяется комплексный критерий состояния ВНЧС*. Оригинальность комплексного критерия состояния ВНЧС заключается в том, что он объединяет в себе три типа данных (таблица).

К ним относятся угловые значения:

1. Показатель дислокации заднего полюса диска по отношению к верхнему полюсу ГНЧ в полярной системе координат, которая рассчитывается от геометрического центра ГНЧ в диапазоне от 90° до 180° при максимальном межбугорковом контакте зубных рядов.

2. Показатель формы диска, принимающий значения: недеформированный и деформированный.

3. Показатель синхронности перемещения диска, принимающий значения: полное, частичное, отсутствует (см. таблицу) при максимально возможном раскрытии рта.

* Афанасьева О.Е., Коледов А.С., Постников М.А., Юматов А.Ю., Юматов С.Ю. Способ оперативной диагностики состояния внутрисуставных структур височно-нижнечелюстных суставов: заявка на изобретение № 2023129747; МКИ А 61 В 5/055: Заявл. 16.11.23. Решение о выдаче патента 27.09.24

Показатели комплексного критерия состояния ВНЧС по данным визуализации методом МРТ

Показатель дислокации заднего полюса диска	Показатель формы диска	Показатель синхронности перемещения диска
$90^\circ \pm 15^\circ$	Недеформированный. Деформированный	Полное. Частичное. Отсутствует
$120^\circ \pm 15^\circ$		
$150^\circ \pm 15^\circ$		
$180^\circ \pm 15^\circ$		

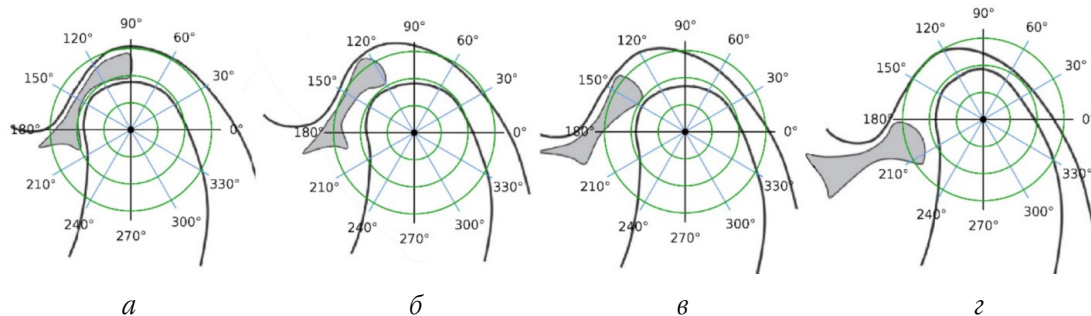


Рис. 1. Угловые значения показателя дислокации заднего полюса диска по отношению к верхнему полюсу ГНЧ в полярной системе координат в диапазоне положения заднего полюса диска от 90° до 180° : а – угловое значение 90° ; б – угловое значение 120° – 2° ; в – угловое значение 150° – 15° ; г – угловое значение 180°

Показатели углового значения дислокации заднего полюса суставного диска по отношению к верхнему полюсу ГНЧ, интерпретируемые в цифровом виде (рис. 1).

Показатели положения диска и репозиции диска являются элементами множеств: {недеформированный, деформированный}, {полное, частичное, отсутствует}.

В процессе диагностики определяют угловое значение показателя дислокации заднего полюса диска по отношению к верхнему полюсу ГНЧ в полярной системе координат с расположением ее начала в геометрическом центре мыщелкового отростка нижней челюсти в диапазоне положения заднего полюса диска от 90° до 180° в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов, определяют показатель физического состояния каждого суставного диска, принимающий значения: недеформированный и деформированный, выявляют возможность репозиции диска

при широком открытии рта, определяя показатель репозиции каждого суставного диска при открывании рта, принимающий значения: полное, частичное, отсутствует, для постановки диагноза используют комплексный критерий состояния ВНЧС, включающий:

1) показатель дислокации заднего полюса каждого суставного диска по отношению к верхнему полюсу суставной головки в полярной системе координат с расположением ее начала в геометрическом центре мыщелкового отростка нижней челюсти в состояниях фиссурно-бугоркового контакта зубов в диапазоне от 90° до 180° ;

2) показатель физического состояния каждого суставного диска, принимающий значения: недеформированный и деформированный;

3) показатель репозиции каждого суставного диска при открывании рта, принимающий значения: полное, частичное, отсутствует.

В соответствии с комплексным критерием, рассчитанным на основании значений названных показателей, по принадлежности к одному из множеств определяют положение диска ВНЧС по отношению к головке нижней челюсти (рис. 2):

1) обратимая дислокация = $\{(90^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, полное}), (90^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, частичное})\}$;

2) пограничная дислокация = $\{(90^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, отсутствует}), (90^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, полное}), (90^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, частичное}), (90^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, отсутствует}), (120^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, полное}), (120^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, частичное}), (120^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, отсутствует}), (120^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, полное}), (120^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, частичное}), (120^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, отсутствует})\}$;

3) необратимая дислокация = $\{(150^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, полное}), (150^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, частичное}), (150^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, отсутствует}), (150^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, полное}), (150^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, частичное}), (150^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, отсутствует}), (180^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, полное}), (180^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, частичное}), (180^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, отсутствует})\}$;

формированный, частичное), $(180^\circ \pm 15^\circ, \text{недеформированный, отсутствует}), (180^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, полное}), (180^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, частичное}), (180^\circ \pm 15^\circ, \text{деформированный, отсутствует})\}$, где первый элемент – показатель дислокации заднего полюса диска по отношению к верхнему полюсу ГНЧ в полярной системе координат с расположением ее начала в геометрическом центре мыщелковой головки сустава, второй элемент – показатель физического состояния суставного диска, третий элемент – показатель репозиции диска при открывании рта, и по полученным данным сравнивают показатели комплексного критерия состояния каждого суставного диска ВНЧС и возможности дальнейшего лечения.

Предлагаемый способ реализован на практике и имеет подтверждение клиническими примерами.

Пациентка 1. 29 лет, обратилась в стоматологическую клинику по рекомендации врача-хирурга, где она проходит лечение посттравматического болевого синдрома в области ВНЧС справа и слева.

Анамнез: пациентка около 10 лет назад жаловалась на боль в области левого сустава и ограничение открывания рта. Лечение не проводилось. С течением времени интенсивность

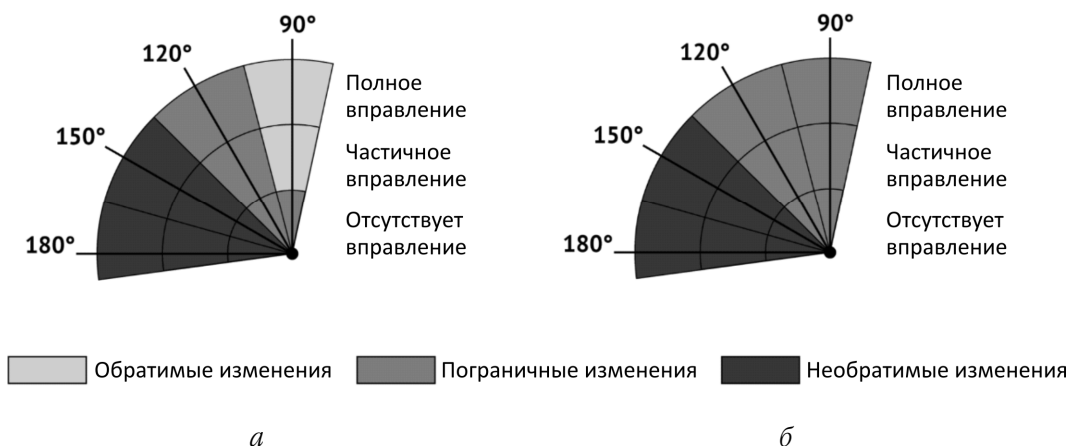


Рис. 2. Комплексный критерий определения состояния ВНЧС

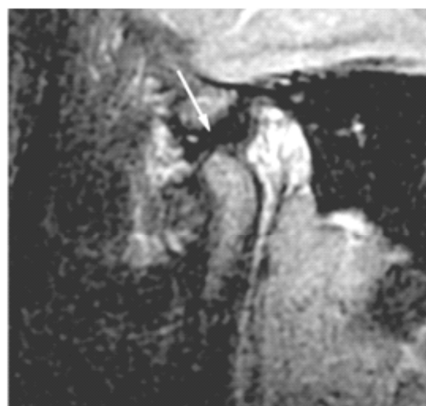
болевых ощущений уменьшилась, амплитуда открывания рта восстановилась, появились щелчки в области ВНЧС. Месяц назад во время игры с ребенком был получен удар в подбородок со смещением нижней челюсти назад и вверх, сопровождавшийся резкой болью в области ВНЧС справа. После этого появилось ограничение открывания рта. На момент обращения при внешнем осмотре имеется асимметрия лица, открывание рта умеренно болезненное до 30 мм, девиация нижней челюсти вправо на 2 мм. Пальпация жевательных мышц безболезненна. На конусно-лучевой компьютерной томограмме

справа изменений костных структур ВНЧС нет, слева передняя поверхность головки мыщелкового отростка уплощена. На фоне проведенного противовоспалительного лечения и сплент-терапии боль, щелчки и девиация нижней челюсти уменьшились.

Проведена магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов и с широко открытым ртом. Сагиттальные срезы с правой стороны в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов и с широко открытым ртом представлены на рис. 3, а, б, соответственно.



а



б



в



г

Рис. 3. Пациентка 1. Магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава справа (а – в положении центральной окклюзии; б – с широко открытым ртом) и слева (в – в положении центральной окклюзии; г – с широко открытым ртом)

Сагиттальные срезы с левой стороны в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов и с широко открытым ртом представлены на рис. 3, в, г, соответственно.

Согласно представленным данным (см. таблицу, рис. 2), при оценке магнитно-резонансной томографии пациента в соответствии с комплексным критерием определены следующие показатели состояния ВНЧС с правой стороны: пограничная дислокация ($120^\circ \pm 15^\circ$, недеформированный, полное) и с левой стороны: необратимая дислокация ($150^\circ \pm 15^\circ$, недеформированный, полное). То есть обнаружены асимметричные изменения состояния внутрисуставных структур с правой и левой стороны: суставные диски не деформированы, частично дислоцированы (задний полюс суставного диска справа на $120^\circ \pm 15^\circ$, слева на $150^\circ \pm 15^\circ$) и полностью вправляются.

В результате после обследования поставлен диагноз: К 07.6-дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, пограничная дислокация суставного диска справа и необратимая дислокация слева. При планировании ортодонтического и ортопедического лечения рекомендовано создать условия для улучшения положения суставного мыщелка и репозиции диска справа и улучшения положения суставного мыщелка без репозиции диска слева, создав для этого защитную окклюзионную поддержку для уменьшения компрессии внутрисуставных структур.

Пациентка 2. 20 лет, обратилась в стоматологическую клинику по рекомендации врача стоматолога-хирурга, где она проходит лечение обострения хронического подвывиха левого ВНЧС.

Анамнез: год назад пациентка впервые почувствовала острую боль, более выраженную в области ВНЧС слева. Лечение не проводилось. С течением времени интенсивность болевых ощущений уменьшилась, появились

щелчки в области ВНЧС, сильнее слева. На момент обращения при внешнем осмотре имеется асимметрия лица, открывание рта безболезненное до 40 мм, девиация нижней челюсти влево на 1 мм, ранние щелчки ВНЧС, больше слева. Пальпация жевательных мышц безболезненна. На КЛКТ справа изменений костных структур ВНЧС нет, слева головка мыщелкового отростка имеет костные заострения по передней поверхности, задняя поверхность головки уплощена.

После клинического осмотра проведена магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава с правой и левой стороны в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов и с широко открытым ртом. Сагиттальные срезы с правой стороны в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов и с широко открытым ртом представлены на рис. 4, а, б, соответственно.

Сагиттальные срезы с левой стороны в положении множественного фиссурно-бугоркового контакта зубов и с широко открытым ртом представлены на рис. 4, в, г, соответственно.

При оценке магнитно-резонансной томографии пациента определены асимметричные изменения состояния внутрисуставных структур с правой и левой стороны: суставные диски справа и слева не деформированы, справа дислокация отсутствует (задний полюс суставного диска на $90^\circ \pm 15^\circ$), диск полностью вправляется, слева диск полностью дислоцирован (задний полюс суставного диска на $180^\circ \pm 15^\circ$), вправление отсутствует.

То есть в соответствии с комплексным критерием: справа: обратимая дислокация ($90^\circ \pm 15^\circ$, недеформированный, полное), слева: необратимая дислокация ($180^\circ \pm 15^\circ$, недеформированный, отсутствует).

Это говорит об асимметричном разрушении внутрисуставных структур: наличии необратимой дислокации левого суставного диска.

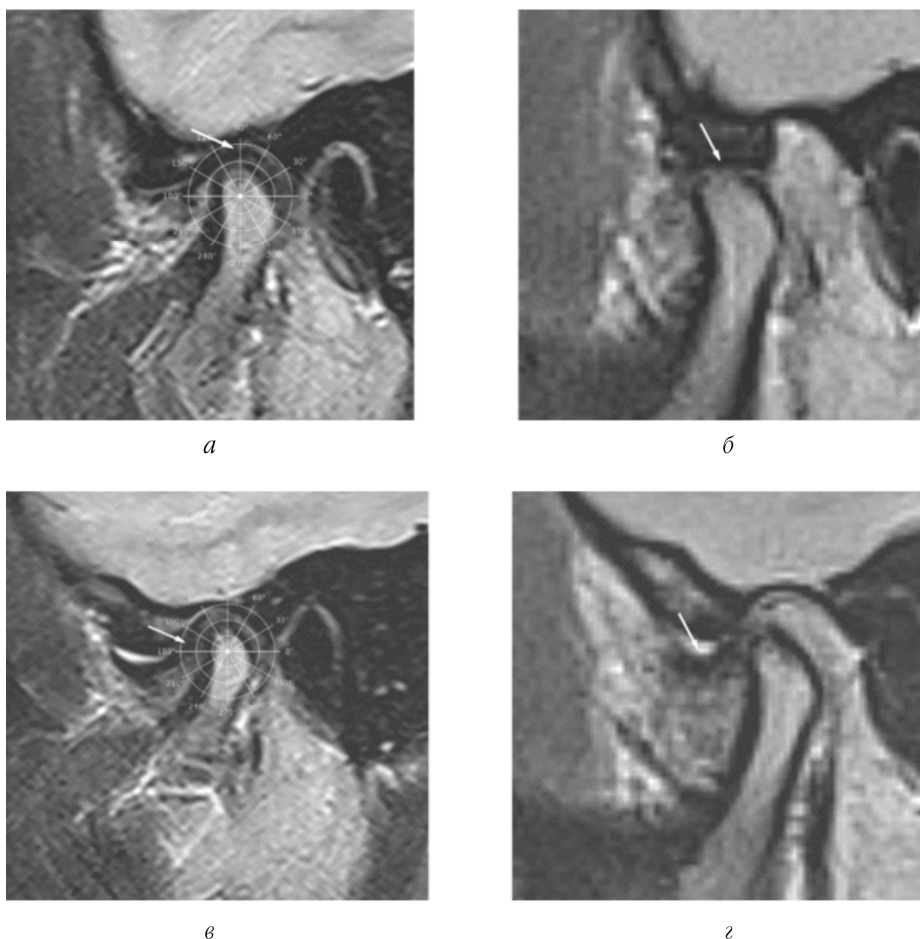


Рис. 4. Пациентка 2. Магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава справа (а – в положении центральной окклюзии; б – с широко открытым ртом) и слева (в – в положении центральной окклюзии; г – с широко открытым ртом)

После обследования поставлен диагноз: К 07.6 – дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, обратимая дислокация суставного диска справа и необратимая дислокация слева. При планировании ортодонтического лечения рекомендовано создать условия для сохранения положения суставного мыщелка и репозиции диска справа и улучшения положения суставного мыщелка без репозиции диска слева, создав для этого защитную окклюзионную поддержку.

Выводы

Предлагаемый метод за счет применения комплексного критерия оценки состояния ВНЧС и визуализации его в виде диаграммы состояния внутрисуставных структур позволяет осуществлять оперативную и при этом достоверную диагностику состояния внутрисуставных структур ВНЧС и, соответственно, быстро составлять план ортодонтического и ортопедического лечения пациентов. Дополнительным преимущест-

вом является возможность репозиции диска при широком открытии рта, а также использование показателя дислокации диска по отношению к верхнему полюсу суставной головки в полярной системе координат с расположением ее начала в геометрическом

центре мышечного отростка нижней челюсти в состояниях фиссурно-бугоркового контакта зубов в диапазоне положения заднего полюса диска от 90° до 180° значительно повышает точность и воспроизводимость получаемых результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Исайкин А.И., Смирнова Д.С. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. РМЖ 2017; 24: 1750–1755. / Isaykin A.I., Smirnova D.S. High-low-level dysfunction. RMJ 2017; 24: 1750–1755 (in Russian).
2. Zadeh L.A. The role of fuzzy logic in the management of uncertainty in expert systems. *Fuzzy Sets and Systems* 1983; 11 (1–3): 199–227.
3. Слесарев О.В. Анатомическое обоснование и клинико-рентгенологический опыт использования индивидуального анатомического ориентира при визуализации височно-нижнечелюстного сустава человека методом линейной томографии. Вестник рентгенологии и радиологии 2014; 3: 46–51. / Slesarev O.V. Anatomical justification and clinical and radiological experience of using an individual anatomical landmark in the visualization of the human temporomandibular joint by linear tomography. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014; 3: 46–51 (in Russian).
4. Слесарев О.В. Методика краниометрии томограмм височно-нижнечелюстного сустава человека. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии (электронный журнал) 2013; 3. / Slesarev O.V. Method of craniometry of human temporomandibular joint tomograms. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology (electronic journal)* 2013; 3 (in Russian).
5. Slesarev O.V., Sargsyan K.T., Komarova M.V., Volova L.T., 3D Positioning of the mandibular head using radiographic anatomical landmarks. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering* 2024; 10 (3): 030304. DOI: 10.18287/JBPE24.10.030304
6. Шеломенцев Е.В., Кравцов А.А. Анализ комплексной оценки структур височно-нижнечелюстного сустава. Актуальные проблемы стоматологии детского возраста 2021; 294–300. / Shelomentsev E.V., Kravtsov A.A. Analysis of a comprehensive assessment of the structures of the temporomandibular joint. *Current Problems of Pediatric Dentistry* 2021; 294–300 (in Russian).
7. Postnikov M.A., Slesarev O.V., Trunin D.A., Andriyanov D.A., Ispanova S.N. Automated analysis of X-ray Images of the temporomandibular joint in patients with orthognathic bite and physiological occlusion. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2019; 100 (1): 6–14. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-1-6-14.
8. Текучева С.В., Базикян Э.А., Афанасьева Я.И., Постников М.А. Комплексная оценка состояния зубочелюстной системы у пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава с использованием авторского протокола исследования: клинические случаи. Кубанский научный медицинский вестник 2023; 30 (4): 110–136. DOI: 10.25207/1608-62282023-30-4-110-136 / Tekucheva S.V., Bazikyan E.A., Afanasyeva Ya.I., Postnikov M.A. Comprehensive assessment of the condition of the dental system in patients with diseases of the temporomandibular joint using the author's research protocol: clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2023; 30 (4): 110–136. DOI: 10.25207/1608-62282023-30-4-110-136 (in Russian).
9. Постников М.А., Слесарев О.В., Садыков М.И., Андриянов Д.А., Постникова Е.М., Татлыева Р.Р., Козина В.О. Клинико-рентгенологический анализ соотношения костных эле-

ментов височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков с дистальным положением нижней челюсти. Аспирантский вестник Поволжья 2023; 23 (3): 21–28. / *Postnikov M.A., Slesarev O.V., Sadykov M.I., Andrianov D.A., Postnikova E.M., Tatlyeva R.R., Kozina V.O.* Clinical and radiological analysis of the ratio of bone elements of the temporomandibular joint in children and adolescents with a distal position of the lower jaw. *Postgraduate Bulletin of the Volga Region* 2023; 23 (3): 21–28 (in Russian).

10. Гулуев А.В. Методы диагностики заболеваний ВНЧС. Научное обозрение. Медицинские науки 2017; 2: 14–18. / *Guluev A.V.* Methods of diagnosis of TMJ diseases. *Scientific Review. Medical Sciences* 2017; 2: 14–18 (in Russian).

11. Оромян В.М. Современные методы диагностики височно-нижнечелюстного сустава. Вестник науки и образования 2020; 12–1 (90): 77–80. / *Oromyan V.M.* Modern methods of diagnosis of the temporomandibular joint. *Bulletin of Science and Education* 2020; 12–1 (90): 77–80 (in Russian).

12. Юнусова У.А. Новые взгляды на диагностику и клинику дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Advanced Research and Stability J.* 2022; Special Issue: 869–876. / *Yunusova U.A.* New views on the diagnosis and clinic of temporomandibular joint dysfunction. *Advanced Research and Stability J.* 2022; Special Issue: 869–876 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен. Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета, протокол № 193 от 30.05.2018. Все пациенты подтвердили согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 07.12.2024

Одобрена: 04.02.2025

Принята к публикации: 22.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Определение расположения диска височно-нижнечелюстного сустава при визуализации методом магнитно-резонансной томографии / М.А. Постников, О.Е. Афанасьева, А.М. Нестеров, О.В. Слесарев, Е.М. Постникова, Ю.В. Алешкова, К.Т. Саргсян // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 144–153. DOI: 10.17816/pmj423144-153

Please cite this article in English as: Postnikov M.A., Afanaseva O.E., Nesterov A.M., Slesarev O.V., Postnikova Ye.M., Aleshkova Yu.V., Sargsyan K.T. Determination of the location of the temporomandibular joint disc during magnetic resonance imaging visualization. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 144–153. DOI: 10.17816/pmj423144-153

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.91/.93-036.2 (470.61)

DOI: 10.17816/pmj423154-163

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЗООТОЛОГО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Ф.В. Логвин¹, Е.В. Ковалев^{1,2}, Е.Г. Ерганова², С.А. Ненадская^{1*}, Н.В. Леоненко^{1,2},
А.Д. Коренева², В.В. Баташев¹, С.Ю. Водяницкая¹, А.С. Черная¹, А.А. Волошка¹,
Д.А. Самсонова¹**

¹Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону,

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Логвин Ф.В., Ковалев Е.В., Ерганова Е.Г., Ненадская С.А., Леоненко Н.В., Коренева А.Д., Баташев В.В.,
Водяницкая С.Ю., Черная А.С., Волошка А.А., Самсонова Д.А., 2025
e-mail: epid@rostgmu.ru

[Логвин Ф.В. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-4410-1677; Ковалев Е.В. – руководитель, ORCID: 0000-0002-4539-1274; Ерганова Е.Г. – заместитель руководителя, ORCID: 0009-0001-2817-4497; Ненадская С.А. (*контактное лицо) – старший преподаватель кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-4690-4713; Леоненко Н.В. – начальник отдела эпидемиологического надзора, ORCID: 0009-0006-3249-4350; Коренева А.Д. – заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора, ORCID: 0000-0002-1468-0997; Баташев В.В. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-1840-9627; Водяницкая С.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-2175-4261; Черная А.С. – старший преподаватель кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-0807-7910; Волошка А.А. – ассистент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-0094-6368; Самсонова Д.А. – лаборант кафедры эпидемиологии].

© Logvin F.V., Kovalev E.V., Erganova E.G., Nenadskaya S.A., Leonenko N.V., Koreneva A.D., Batashev V.V.,
Vodyanitskaya S.Yu., Chernaya A.S., Voloshka A.A., Samsonova D.A., 2025
e-mail: epid@rostgmu.ru

[Logvin F.V. – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-4410-1677; Kovalev E.V. – the Head, ORCID: 0000-0002-4539-1274; Erganova E.G. – Deputy Head, ORCID: 0009-0001-2817-4497; Nenadskaya S.A. (*contact person) – Senior Lecturer of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-4690-4713; Leonenko N.V. – Head of the Department of Epidemiological Surveillance, ORCID: 0009-0006-3249-4350; Koreneva A.D. – Deputy Head of the Department of Epidemiological Surveillance, ORCID: 0000-0002-1468-0997; Batashev V.V. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-1840-9627; Vodyanitskaya S.Yu. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-2175-4261; Chernaya A.S. – Senior Lecturer of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0003-0807-7910; Voloshka A.A. – Assistant of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0003-0094-6368; Samsonova D.A. – Laboratory Assistant of the Department of Epidemiology].

CURRENT FEATURES OF THE EPIZOOTIOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF CRIMEAN HEMORRHAGIC FEVER IN THE ROSTOV REGION

F.V. Logvin¹, E.V. Kovalev^{1,2}, E.G. Erganova², S.A. Nenadskaya^{1}, N.V. Leonenko^{1,2}, A.D. Koreneva², V.V. Batashev¹, S.Yu. Vodyanitskaya¹, A.S. Chernaya¹, A.A. Voloshka¹, D.A. Samsonova¹*

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,

²Department of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russian Federation

Цель. Выявить современные особенности эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке (далее – КГЛ) в Ростовской области для совершенствования тактики профилактических (противоэпидемических) мероприятий.

Материалы и методы. Использованы данные ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора – референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ и Управления Роспотребнадзора по Ростовской области. Применены методы эпидемиологического анализа, лабораторной диагностики, статистические методы.

Результаты. Получены данные об эпизоотической активности природных очагов КГЛ в Ростовской области за последние годы, проанализированы особенности формирования природных очагов, установлены основные источники и переносчики возбудителя инфекции, составлена эпидемиологическая характеристика эпидемического процесса КГЛ в Ростовской области. Разработана и предложена условная классификация муниципальных образований Ростовской области (городов и районов) по степени эпидемической активности.

Выводы. В результате проведенных исследований выявлены основные современные особенности эпизоотического и эпидемического процессов при КГЛ в Ростовской области, с учетом которых предложен дополнительный комплекс профилактических (противоэпидемических) мероприятий, направленных на предупреждение заболеваемости населения КГЛ. Установлено, что в эпидемический процесс вовлечены 40 административных территорий области из общего количества – 55, доказано расширение нозоареала природного очага.

Ключевые слова. Крымская геморрагическая лихорадка, эпидемический процесс, эпизоотологический мониторинг, природные очаги, Ростовская область.

Objective. To identify the current features of the epizootiological and epidemiological situation of Crimean hemorrhagic fever (hereinafter referred to as CHF) in the Rostov region to improve the strategy of preventive (anti-epidemic) measures.

Materials and methods. The data from the Reference Center for monitoring the causative agent of CHF of the Federal Medical Institution Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor and the Office of Rospotrebnadzor in the Rostov region are used in the work. Methods of epidemiological analysis, laboratory diagnostics, statistical methods were applied.

Results. The data on the epizootic activity of natural foci of CHF in the Rostov region in recent years were obtained, the features of the natural foci formation were analyzed, the main sources and carriers of the infectious agent were determined, and the epidemiological profile of the epidemic process of CHF in the Rostov region was compiled. A conditional classification of municipal divisions of the Rostov region (cities and districts) according to the degree of epidemic activity has been developed and proposed.

Conclusions. As a result of the studies, the main current features of epizootic and epidemic processes of CHF in the Rostov region were identified, considering them an additional complex of preventive (anti-

epidemic) measures aimed at preventing the population morbidity with CHF was proposed. It was determined that 40 administrative territories out of a total 55 of the region were involved in the epidemic process, the expansion of the endemic area (nozoareal) of the natural focus was proved.

Keywords. Crimean hemorrhagic fever, epidemic process, epizootological monitoring, natural foci, Rostov region.

ВВЕДЕНИЕ

На юге Европейской части России сохраняется напряженная эпидемиологическая обстановка по клещевым трансмиссивным инфекциям [1], серьезную угрозу в группе этих инфекций представляет Крымская геморрагическая лихорадка – особо опасная природно-очаговая арбовирусная инфекция, основным переносчиком возбудителя которой является клещ *Hyalomma marginatum* [2; 3]. В период 1999–2017 гг. эпидемические проявления КГЛ были зарегистрированы на территории двух федеральных округов России – Южного и Северо-Кавказского, в 9 из 15 субъектов [4]. Помимо ежегодного выявления множественных случаев заболевания, наблюдается выраженная тенденция смещения и расширения ареала возбудителя в северном направлении, что создает риск распространения вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) за пределы южных регионов страны [5].

В настоящее время проблема совершенствования мероприятий по профилактике КГЛ среди населения Ростовской области (далее – РО) является весьма актуальной, учитывая тот факт, что КГЛ занимает ведущее место по широте распространения и эпидемиологической опасности для человека среди природно-очаговых инфекционных заболеваний. Подтверждением является наличие животных-доноров и переносчиков инфекции, которые позволяют обеспечить циркуляцию возбудителя ККГЛ, о чем свидетельствуют результаты опубликованных лабораторных исследований [6].

В России КГЛ регистрируется с 1944 г., когда заболевание было впервые описано

М.П. Чумаковым в Крыму [7; 8]. Первые случаи заболевания людей КГЛ на территории РО были зарегистрированы в 1963 г., и в последующие годы заболеваемость КГЛ регистрировалась как спорадическая, так и в виде вспышек.

В настоящее время, принимая во внимание разный уровень интенсивности эпидемического процесса и специфику организации эпидемиологического надзора за КГЛ, особое значение приобретают данные эпизоотологического мониторинга и эпидемиологического анализа на территориях природных очагов в целях совершенствования комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. Такие исследования важны для РО, где ежегодно регистрируются случаи заболевания КГЛ среди населения [9, 10].

Цель исследований – выявить современные особенности эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Ростовской области, для совершенствования тактики профилактических (противоэпидемических) мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованы материалы докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области за 2014–2023 гг.», данные референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ – ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, опубликованные в открытых источниках [1–4].

С целью оценки интенсивности, динамики и структуры эпидемического процесса КГЛ применялись методы оперативного и

ретроспективного эпидемиологического анализа. Для характеристики этиологических агентов использовали опубликованные результаты лабораторных методов диагностики: серологического, молекулярно-генетического анализа (полимеразной цепной реакции – ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе заболеваемости КГЛ в Российской Федерации за десятилетний период с 2014 по 2023 г. установлены выраженные пики с максимальным числом больных в 2015 г. (139 случаев), 2016 г. (162 случая), 2019 г. (134 случая) (рис. 1), при этом в 2022 и 2023 гг. выявлено 59 случаев (в том числе 6 случаев с летальным исходом) и 26 случаев КГЛ (в том числе 3 летальных исхода) соответственно. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Ставропольском крае (10 человек) и Ростовской области (6).



Рис. 1. Регистрация случаев КГЛ в России с 2014 по 2023 г.

Установлено, что среди больных КГЛ преобладали граждане, временно не работающие, – 40 %, а также фермеры, имеющие в своем хозяйстве крупный рогатый скот, работники сельхозпредприятий и пастухи, на их долю пришлось по 20 %. Заражение людей происходило при выполнении сельскохозяйственных работ, нахождении в природных биотопах. В 80 % случаев преобладал трансмиссивный механизм передачи

вируса КГЛ: при укусе клещом – 64 %, при контакте с клещом – 16 % [3].

Анализ динамики заболеваемости КГЛ среди людей в РО за период 2014–2023 гг. показал, что максимальное число случаев выявлено в 2015 г. (79 случаев, показатель на 100 тыс. населения 1,8), а также в 2016 г. (57 случаев; 1,34), в 2014 г. (54 случая; 1,28), и 2019 г. (48 случаев; 1,14) (рис. 2), минимум заболевших – в 2023 г. (6 случаев; 0,14). Всего за анализируемый период зарегистрировано 365 лабораторно подтвержденных случаев, летальность составила 4,4 % (16 случаев).

Отмечались пики заболеваемости КГЛ в 2015, 2019 и 2022 гг., которые, предположительно, были обусловлены благоприятными погодными условиями, способствующими росту численности клещей.

Среднегодовой темп снижения заболеваемости КГЛ составил -21,7 %.

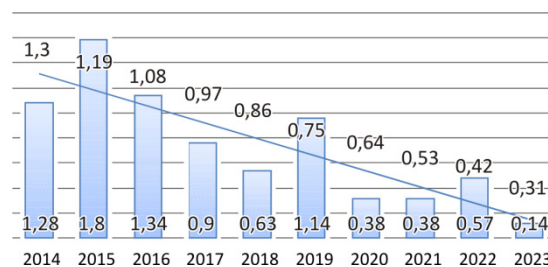


Рис. 2. Динамика заболеваемости КГЛ в Ростовской области с 2014 по 2023 г.

При анализе распределения заболеваемости по районам области за указанный период (с 2014 по 2023 г.) следует отметить, что в эпидемический процесс были вовлечены 40 административных территорий области из общего количества 55, при этом наибольшее число больных зарегистрировали в трех районах на востоке области, в том числе в Сальском районе (83 случая; доля заболевших 22,7 % от общего количества случаев), Зимовниковском районе (33 случая; 9,0 %) и Пролетарском районе (27 случаев; 7,4 %). По уровню заболеваемости на первом ранговом месте находится Зимовни-

ковский район (показатель на 100 тысяч населения – 102,7), на втором – Ремонтненский район (85,3), на третьем – Пролетарский район (81,3).

Важной современной особенностью эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по КГЛ в РО за последние годы (2014–2023 гг.) является неоднородность территории природного очага по степени эпизоотической и, как следствие, эпидемической активности, наличие административных территорий с различной степенью эпидемической активности природных очагов КГЛ, в частности, имеются территории, на которых практически ежегодно регистрировались случаи КГЛ среди населения (районы Дубовский, Зимовниковский, Орловский, Сальский и др.), а есть территории, на которых отмечались единичные случаи или заболеваемость вообще не регистрируется. Принимая во внимание число лет регистрации заболеваемости КГЛ среди населения, нами предложена условная классификация муниципалитетов (муниципальных территорий) по степени эпидемической активности природного очага за контрольный период – 10 лет: I группа – территории с высоким уровнем эпидемической активности (семь и более лет регистрации случаев заболеваемости КГЛ) – 7 территорий, II группа – территории со средним уровнем эпидемической активности, где заболеваемость КГЛ регистрировалась от четырех до шести лет – 15 территорий, III группа – территории с низким уровнем эпидемической активности (до трех лет) – 18 территорий, из них в четырех муниципалитетах (Азовский, Кагальницкий, Тацинский районы и г. Зверево) зарегистрированы впервые по одному случаю заболевания, что свидетельствует о расширении нозоареала вируса ККГЛ.

Отдельно выделена группа территорий, где за последние 10 лет КГЛ среди населения не регистрировалась – 15 территорий.

Такая классификация позволяет отслеживать состояние и динамику эпидемической активности природного очага и своевременно организовывать направленность и объемы противоэпидемических мероприятий.

Анализ среднегодовой заболеваемости КГЛ за период 2014–2023 гг. показал весенне-летнюю сезонность с максимальным числом случаев в июне – 43,6 % от общего числа заболевших, а также в мае – 29,0 % и июле – 18,6 %. Индекс сезонности составил 11,4. Таким образом, показатель сезонного подъема составил 88,2 %, что особенно важно для своевременного принятия мер в природных очагах инфекции.

Заболеваемость КГЛ в основном регистрировалась среди взрослого населения, при этом доля лиц в возрасте 50 лет и старше составила 48,5 % от общего числа больных. Единичные случаи инфицирования детей в возрасте от 0 до 14 лет были зарегистрированы в 2015–2017 гг.

По профессиональному составу 24,4 % больных КГЛ от общего числа заболевших – лица, профессии которых связаны с вероятностью реализации трансмиссивного механизма передачи инфекции (полеводы, фермеры, скотники, чабаны, механизаторы, разнорабочие сельхозпредприятий), а также неработающие граждане, привлекаемые для сельхозработ (35,6 %), и пенсионеры (21,1 %), имеющие в своем хозяйстве крупный и мелкий рогатый скот.

Основным механизмом заражения у больных КГЛ в РО был трансмиссивный, с реализацией путей передачи: инокуляционного – через укусы клещей в 62,4 % случаев, и контаминационного – в 16,9 %, в основном при снятии клещей с животных. Путь заражения в 10,4 % случаев не установлен, однако нельзя исключить незамеченный укус клещом.

Особенностью клинического течения КГЛ в РО было отсутствие геморрагических проявлений у 71,2 % больных, с преобладанием среднетяжелой формы течения в 78,4 %

случаев, тяжело протекало заболевание у 18,6 % пациентов. В одном случае наблюдалась сочетанная инфекция COVID-19 и КГЛ с благоприятным исходом.

Биологический материал от больных направлялся в научно-методический центр по мониторингу за возбудителем КГЛ ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Было проведено полногеномное и фрагментное секвенирование штаммов и РНК-изолятов вируса ККГЛ из образцов клинического материала от заболевших КГЛ в г. Москве (заносной случай из Грузии), в РО, Ставропольском крае, Республиках Калмыкия, Дагестан, Астраханской области. Исследуемые РНК-изолы, штаммы, циркулировавшие в 2023 г. в России, отнесены к генетическим подгруппам Va (Ставрополь – Ростов – Астрахань), Vb (Волгоград – Ростов – Ставрополь) и Vc (Астрахань-2), генетической линии «Европа-1» (V), характерных для территории ЮФО и СКФО Российской Федерации, что подтверждает «местный характер» происхождения возбудителей.

В РО ведется учет лиц, пострадавших от нападения клещей. В 2023 г. их число составило 6795 человек, из них детей – 2317 (34,1 %). В связи с вышеизложенным важней-

шим профилактическим мероприятием является информирование населения о необходимости раннего обращения в медицинские организации при контакте с клещами.

Рассматривая эпизоотологическую ситуацию по КГЛ в РО, необходимо отметить, что на территории области ежегодно проводится мониторинг циркуляции возбудителя ККГЛ в популяциях мелких млекопитающих (далее – ММ) и переносчиков. Показатель численности ММ в лесокустарниковых, открытых и закрытых лугополевых, околородных станциях составил менее 5 % попадания, в которых преобладали малая лесная мышь, серая полевка, домовая мышь. По результатам учета численности ММ в постройках человека показатель численности составил более 15 %, в отлогах преобладала домовая мышь.

В период сезонной активности клещей проводился мониторинг численности и видового состава популяции клещей. За период 2014–2023 гг. увеличилось количество обследованных административных территорий с 30,6–36,4 до 100 % (таблица).

Таким образом, за последние пять лет (2019–2023 гг.) ежегодно проводился эпизоотологический мониторинг с целью обнаружения маркеров возбудителя ККГЛ во всех 55 муниципалитетах РО, с последующим

Данные о результатах исследования клещей *H. marginatum*, отловленных на территории природных очагов в Ростовской области за период 2014–2023 гг.

Год	Количество исследованных проб	Из них проб с положительным результатом / %	Кол-во обследованных районов / % от общего количества в РО	Из них количество районов, в которых обнаружена <i>H. marginatum</i> / % от общего количества обследованных районов в РО
2014	298	36/12,0	17/30,9	13/76,5
2015	297	57/19,2	17/30,9	16/94,1
2016	302	75/24,8	18/32,7	14/77,8
2017	311	58/18,6	19/34,5	17/89,4
2018	328	39/11,9	20/36,4	11/55,0
2019	301	99/32,9	55/100,0	36/65,5
2020	300	86/28,7	55/100,0	38/69,1
2021	302	84/27,8	55/100,0	35/63,6
2022	300	112/37,3	55/100,0	32/58,2
2023	301	55/18,2	55/100,0	33/60,0

лабораторным исследованием на КГЛ в пределах 300 пулов клещей *H. marginatum*, собранных на территории природных очагов. При этом удельный вес проб с положительным результатом варьировался от 11,9 % (2018) до 37,3 % (2022), что свидетельствует о значительной инфицированности клещей возбудителем ККГЛ. Положительные находки выявлялись в пулах клещей, полученных в разные годы в 32–38 административных районах, которые, вероятно, и формируют зону природной очаговости КГЛ в РО.

Кроме того, проведен анализ индексов обилия клеща *H. marginatum* на крупном рогатом скоте (КРС) по месяцам. За изучаемый период максимальные индексы обилия клеща *H. marginatum* на КРС определялись в мае (0,928) и июне (0,622) и были выше среднесезонного показателя (0,411) в 2,3 и 1,5 раза соответственно. Превышение среднесезонного показателя в июле наблюдалось в 2014 и 2018 гг., в апреле 2022 г.

С целью недопущения распространения КГЛ на энзоотичных территориях РО ежегодно, в том числе и в 2023 г., выполнялись акарицидные обработки сельскохозяйственных животных и природных биотопов, дератизация.

Акарицидные мероприятия в сезон 2023 г. проводились во всех муниципальных округах РО; площадь обработанных эпидзначимых участков территорий увеличена до 16 750,02 га против 15 639,61 га в 2022 г. Обработкой против клещей с учетом кратности охвачено 1 203 091 (247,2 %) голов мелкого рогатого скота и 1 564 626 (420,0 %) голов КРС.

Необходимо подчеркнуть, что сохраняющиеся высокие показатели численности клеща *H. marginatum*, постоянное выявление маркеров вируса ККГЛ, регистрация случаев заболевания КГЛ с преобладанием средней (78,4 %) и тяжелой форм (18,6 %) течения болезни, а также продолжающееся расширение границ природного очага КГЛ могут способствовать при неудовлетворительном и несвоевременном проведении профилактических мероприятий раз-

витию неблагоприятной эпидемиологической обстановки в РО и дальнейшему расширению нозоареала. Полученные данные необходимо учитывать при планировании мероприятий, в том числе направленных на снижение численности животных-доноров в открытых стадах и переносчиков возбудителя ККГЛ, повышение грамотности населения по вопросам профилактики болезни при нахождении в природных очагах инфекции и уходе за сельскохозяйственными животными.

Выводы

1. Проведенный эпидемиологический анализ позволил выявить современные особенности эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по КГЛ в РО. Всего за анализируемый период (с 2014 по 2023 г.) зарегистрировано 365 лабораторно подтвержденных случаев, летальность составила 4,4 %. Установлено, что эпидемическая активность за последние 10 лет отмечалась на территории 40 муниципальных округов из 55.

2. Важной особенностью эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по КГЛ в РО за последние годы (2014–2023 гг.) является неоднородность территории природного очага по уровню эпизоотической и, как следствие, эпидемической активности, наличие административных территорий с различной степенью эпидемической активности природных очагов КГЛ.

3. Разработана условная классификация муниципальных образований области по степени эпидемической активности природного очага (по данным эпидемиологического анализа за контрольный период – 10 лет): I группа – территории с высоким уровнем эпидемической активности (семь и более лет регистрации случаев заболеваемости КГЛ), II группа – территории со средним уровнем эпидемической активности, где заболеваемость КГЛ регистрировалась от четырех до шести лет, III группа – территории с низким уровнем эпидемической

активности (до трех лет). Такая классификация позволяет анализировать состояние и динамику эпидемической активности природного очага КГЛ в различных муниципалитетах, оперативно и целенаправленно проводить противоэпидемические мероприятия.

4. Как показали результаты эпидемиологического анализа, среди больных КГЛ преобладали лица, профессии которых связаны с вероятностью реализации трансмиссивного механизма передачи инфекции (полеводы, фермеры, скотники, чабаны, механизаторы, разнорабочие сельхозпредприятий), а также неработающие граждане, привлекаемые для сельхозработ (35,6 %), и пенсионеры (21,1 %), имеющие в своем хозяйстве крупный и мелкий рогатый скот.

5. Основным механизмом передачи возбудителя был трансмиссивный с реализацией инокуляционного пути передачи (62,4 %), что определило преобладание весенне-летней сезонности заболевания. Особенностью клинического течения КГЛ в РО было отсутствие геморрагических проявлений у 71,2 % больных, с преобладанием среднетяжелой (78,4 %) и тяжелой (18,6 %) форм течения.

6. Мониторинг переносчиков на наличие возбудителя ККГЛ показал их значительную инфицированность (11,9–37,3 %), увеличение количества обследуемых территорий, что привело к расширению зоны природной очаговости КГЛ в РО.

7. Полученные результаты обосновали необходимость разработки дополнительно-

го комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий, направленных на предупреждение заболеваемости населения КГЛ, в частности:

- проведение на территории муниципалитетов, в первую очередь, с установленной эпидемической и эпизоотической активностью, по эпидемиологическим (эпизоотологическим) показаниям своевременных, в том числе в ранневесенний период (март-апрель), акарицидных обработок скота и природных биотопов с использованием высокоэффективных инсектоакарицидов, разрешенных к применению;

- продолжение эпизоотологического мониторинга территории природного очага КГЛ в РО для определения потенциальных рисков, численности и уровня инфицированности вирусом ККГЛ клещей, мышевидных грызунов, КРС при межведомственном взаимодействии заинтересованных служб и ведомств;

- обеспечение уровня готовности медицинских организаций для раннего выявления больных КГЛ и своевременного оказания им квалифицированной помощи;

- соблюдение мер биологической безопасности на всех территориях природного очага КГЛ в РО при работе с больными и биоматериалом больных КГЛ;

- проведение массовой информационно-разъяснительной работы с населением о мерах профилактики КГЛ специалистами учреждений Роспотребнадзора и медицинскими работниками.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК/ REFERENCES

1. Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Таран Т.В., Малецкая О.В., Платонов А.Е., Манин Е.А., Семенко О.В., Волынкина А.С., Ефременко Д.В., Остапович В.В., Куличенко А.Н. Особенности проявлений эпидемического процесса клещевых трансмиссивных инфекций на юге России в современный период. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2020; 10 (1): 14–20. / *Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Taran T.V., Maletskaya O.V., Platonov A.E., Manin E.A., Semenko O.V., Volynkina A.S., Efremenko D.V., Ostapovich V.V., Kulichenko A.N.* Features of the manifestations of the epidemic process of tick-borne vector-borne infections in the south of Russia in the modern period. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues* 2020; 10 (1): 14–20 (in Russian).

2. Куличенко А.Н., Прислегина Д.А. Крымская геморрагическая лихорадка: климатические предпосылки изменений активности природного очага на юге Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет* 2019; 9 (1): 162–72. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-162-172 / Kulichenko A.N., Prislegina D.A. Crimean hemorrhagic fever: climatic prerequisites for changes in the activity of a natural focus in the south of the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2019; 9 (1): 162–72. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-162-172 (in Russian)

3. Малецкая О.В., Волынкина А.С., Шапошникова Л.И., Петровская В.В., Скударева О.Н., Журавель М.А., Лисицкая Я.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Крымская геморрагическая лихорадка в мире. Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. Проблемы особо опасных инфекций 2024; 1: 30–36. / Maletskaya O.V., Volynkina A.S., Shaposhnikova L.I., Petrovskaya V.V., Skudareva O.N., Zhuravel M.A., Lisitskaya Ya.V., Taran T.V., Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Crimean hemorrhagic fever in the world. Epidemiological and epizootological situation in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2024; 1: 30–36 (in Russian).

4. Василенко Н.Ф., Малецкая О.В., Прислегина Д.А. Эпизоотологический мониторинг природно-очаговых инфекций на юге европейской части России в 2017 г. Проблемы особо опасных инфекций 2019; 2: 45–49. DOI: 10.21055/0370-1069-20192-45-49 / Vasilenko N.F., Maletskaya O.V., Prislegina D.A. Epizootological monitoring of natural focal infections in the south of the European part of Russia in 2017. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2019; 2: 45–49. DOI: 10.21055/0370-1069-20192-45-49 (in Russian).

5. Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Платонов А.Е., Малецкая О.В. Влияние природно-климатических факторов на эпидемиологическую ситуацию по природно-очаговым инфекциям. *Инфекция и иммунитет* 2021; 11 (5): 820–836. DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631 / Prislegina D.A., Dubyansky V.M., Platonov A.E., Maletskaya O.V. The influence of natural and climatic factors on the epidemiological situation of natural focal infections. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2021; 11 (5): 820–836. DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631 (in Russian).

6. Волынкина А.С., Малецкая О.В., Скударева О.Н., Тищенко И.В., Василенко Е.И., Лисицкая Я.В., Шапошникова Л.И., Колосов А.В., Ростовцева Д.В., Василенко Н.Ф., Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Яценко Е.В., Куличенко А.Н. Анализ эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г. Проблемы особо опасных инфекций 2021; 1: 17–22. / Volynkina A.S., Maletskaya O.V., Skudareva O.N., Tishchenko I.V., Vasilenko E.I., Lisitskaya Ya.V., Shaposhnikova L.I., Kolosov A.V., Rostovtseva D.V., Vasilenko N.F., Dubyansky V.M., Prislegina D.A., Yatsmenko E.V., Kulichenko A.N. Analysis of the epidemiological situation of Crimean hemorrhagic fever in the Russian Federation in 2020 and forecast for 2021. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2021; 1: 17–22 (in Russian).

7. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Волынкина А.С., Семенов О.В., Василенко Н.Ф., Тарасов М.А., Цапко Н.В. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка. Проблемы особо опасных инфекций 2020; 4: 75–80. / Maletskaya O.V., Taran T.V., Prislegina D.A., Dubyansky V.M., Volynkina A.S., Semenko O.V., Vasilenko N.F., Tarasov M.A., Tsapko N.V. Natural focal viral fevers in the south of the European part of Russia. Crimean hemorrhagic fever. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2020; 4: 75–80 (in Russian).

8. Тохов Ю.М., Шапошникова Л.И., Волынкина А.С., Сидельников В.В., Нелюбова Т.М., Бабин М.А., Жукова И.А., Стивакова И.А., Дубянский В.М. К изучению паразитарной системы природного очага Крымской геморрагической лихорадки на юго-востоке Ростовской области.

ти. Пест-Менеджмент 2023; 3 (127): 5–11. / Tokhov Yu.M., Shaposhnikova L.I., Volynkina A.S., Sidelnikov V.V., Nelyubova T.M., Babin M.A., Zhukova I.A., Spivakova I.A., Dubyansky V.M. On the study of the parasitic system of the natural focus of the Crimean hemorrhagic fever in the south-east of the Rostov region. *Pest Management* 2023; 3 (127): 5–11 (in Russian).

9. Василенко Н.Ф., Манин Е.А., Малецкая О.В. Современное состояние природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2019; 4: 46–52. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-4-46-52 / Vasilenko N.F., Manin E.A., Maletskaya O.V. The current state of the natural focus of the Crimean hemorrhagic fever in the Russian Federation. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2019; 4: 46–52. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-4-46-52 (in Russian).

10. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Носков А.К., Ефременко Д.В., Волынкина А.С., Цапко Н.В., Котенев Е.С., Малецкая О.В., Курчева С.А., Васильева О.В., Газиева А.Ю., Добровольский О.П., Забашта М.В., Хаметова А.П., Панасюк Н.В., Чемисова О.С., Цай А.В., Ананьева Н.Е., Докашенко Д.А., Хаттатова Н.В., Туров В.М. Эпизоотологическая ситуация и эпидемиологические риски по природно-очаговым инфекциям на территории новых субъектов Российской Федерации (Донецкая Народная Республика, Луганская Народная Республика, Запорожская и Херсонская области). Медицинский вестник Юга России 2024; 15 (1): 7–18. DOI: 10.21886/2219-8075-2024-15-1-7-18 / Popova A.Yu., Kulichenko A.N., Noskov A.K., Efremenko D.V., Volynkina A.S., Tsapko N.V., Kotenev E.S., Maletskaya O.V., Kurcheva S.A., Vasilyeva O.V., Gazieva A.Yu., Dobrovolsky O.P., Zabashtha M.V., Khametova A.P., Panasyuk N.V., Chemisova O.S., Tsai A.V., Ananyeva N.E., Dokashenko D.A., Khatatova N.V., Turov V.M. Epizootological situation and epidemiological risks of natural focal infections in the territory of the new subjects of the Russian Federation (Donetsk People's Republic, Luhansk People's Republic, Zaporizhia and the Kherson region). *Medical Herald of the South of Russia* 2024; 15 (1): 7–18. DOI: 10.21886/2219-8075-2024-15-1-7-18 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен. Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Получено положительное заключение локального этического комитета Ростовского государственного медицинского университета, протокол № 8/25 от 24.04.2025, на публикацию текста статьи.

Поступила: 09.10.2024

Одобрена: 20.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные особенности эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Ростовской области / Ф.В. Логвин, Е.В. Ковалев, Е.Г. Ерганова, С.А. Ненадская, Н.В. Леоненко, А.Д. Коренева, В.В. Баташев, С.Ю. Водяницкая, А.С. Черная, А.А. Волошка, Д.А. Самсонова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 154–163. DOI: 10.17816/pmj423154-163

Please cite this article in English as: Logvin F.V., Kovalev E.V., Erganova E.G., Nenadskaya S.A., Leonenko N.V., Koreneva A.D., Batashev V.V., Vodyanitskaya S.Yu., Chernaya A.S., Voloshka A.A., Samsonova D.A. Current features of the epizootological and epidemiological situation of Crimean hemorrhagic fever in the Rostov region. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 154–163. DOI: 10.17816/pmj423154-163

Научная статья

УДК 616-057: 625.282]: 312.6

DOI: 10.17816/pmj423164-171

АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ В 2019–2024 ГГ. (ПЕРМСКИЙ РЕГИОН)

Н.Н. Малютина¹, О.Ю. Шилкова^{1,2*}, В.С. Шелудько¹

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Пермь», г. Пермь, Российская Федерация

ANALYSIS AND ASSESSMENT OF MORBIDITY WITH TEMPORARY DISABILITY AMONG LOCOMOTIVE CREW MEMBERS IN THE PERM REGION IN 2019–2024

N.N. Malyutina¹, O.Yu. Shilkova^{1,2*}, V.S. Sheludko¹

¹Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine Perm», Russian Federation

Цель. Проанализировать заболеваемость работников локомотивных бригад с временной утратой трудоспособности с 2019 по 2024 г. с целью определения показателей динамического ряда и прогноза заболеваемости на 2025 г.

Материалы и методы. Оценка заболеваемости работников Пермского региона обслуживания Свердловской железной дороги ОАО «РЖД» с временной утратой трудоспособности основана на данных формы федерального статистического наблюдения № 19-ВН. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием табличного процессора Excel® 2016 и расчетом показателей динамического ряда, ожидаемых показателей на 2025 г.

Результаты. Выделены наиболее часто встречаемые заболевания по количеству абсолютных дней и случаев с оценкой заболеваемости работников локомотивных бригад по системам дыхания, питания и кровообращения.

© Малютина Н.Н., Шилкова О.Ю., Шелудько В.С., 2025

e-mail: dr.shilkova@gmail.com

[Малютина Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3475-2505; Шилкова О.Ю. – аспирант кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0009-0004-5422-4277; Шелудько В.С. – кандидат медицинских наук, специалист управления по научно-исследовательской деятельности, ORCID: 0000-0002-7080-9142].

© Malyutina N.N., Shilkova O.Yu., Sheludko V.S., 2025

e-mail: dr.shilkova@gmail.com

[Malyutina N.N. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-3475-2505; Shilkova O.Yu. (*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology, ORCID: 0009-0004-5422-4277; Sheludko V. S. – PhD (Medicine), Specialist of the Department of Scientific Research, ORCID: 0000-0002-7080-9142]

Выводы. По всем показателям лидируют болезни органов дыхания. Наблюдается некоторое увеличение заболеваемости по всем группам, в основном, в 2021 и 2022 гг., что, на наш взгляд, связано с коронавирусной инфекцией и ее осложнениями. На 2025 г. прогнозируется повышение абсолютных случаев по болезням органов дыхания и пищеварения, по количеству абсолютных дней – увеличение по болезням органов дыхания. В 2025 г. предполагается увеличение количества случаев на 100 работающих по болезням органов дыхания и пищеварения. При анализе заболеваемости (на 100 работающих) за 2019–2024 гг. установлено снижение случаев по болезням дыхания на 12,6 % (или на 8,2 ‰), пищеварения на 40,43 % (или на 1,9 ‰), кровообращения на 36,54 % (или на 1,9 ‰). Темп убыли/прироста по всем болезням изменялся по годам неравномерно.

Ключевые слова. Заболеваемость, работники локомотивных бригад, временная утрата трудоспособности.

Objective. To analyze morbidity among locomotive crew members with temporary disability from 2019 to 2024 in order to determine time series indicators and predicting disease incidence for 2025.

Materials and methods. The disease incidence assessment with temporary disability in the employees of the Perm division of Sverdlovsk Railway service of “JSC Russian Railways” is based on the data of Federal Statistical Observation Form № 19-VN. Statistical processing was carried out on a personal computer using spreadsheet program Excel® 2016 and calculation of time series indicators for the expected values in 2025.

Results. The most frequently occurring diseases of the respiratory, digestive and circulatory systems by the number of total days and incidence assessing morbidity among locomotive crew members were determined.

Conclusions. Respiratory diseases rank first in all indicators. An increase in disease incidence in all groups is observed mostly in 2021 and 2022 which we consider to be associated with coronavirus infection and its complications. For 2025 a rise in the absolute number of cases of respiratory and digestive diseases is expected and an increase in the number of absolute days is projected for respiratory diseases. In 2025, an increase in the incidence rate per 100 employees is projected for respiratory and digestive system diseases. A decrease in the incidence of respiratory diseases by 12,6% (or 8,2‰), digestive diseases by 40,43% (or 1,9‰), and circulatory diseases by 36,54% (or 1,9‰) was determined while analyzing morbidity (per 100 employees) in 2019 – 2024. The rate of increase or decrease in the incidence of all diseases varied unevenly from year to year.

Keywords. Morbidity, locomotive crew members, temporary disability.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье работников является важной составляющей увеличения производительности труда, улучшения качества жизни, влияя на развитие экономической и социальной сферы общества. В условиях современного мира, где темп жизни и уровень стресса прогрессивно растут, поддержание здоровья трудоспособного населения становится определяющей задачей как работодателя, так и государства. Ежегодно статистика указывает на ухудшение уровня здоровья трудоспособного населения [1–8]. По данным Международной организации труда (МОТ) в течение года на рабочем месте погибает около 3 млн человек, более 75 % смертей связаны с тру-

довой деятельностью – сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, злокачественные новообразования¹.

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2] и МОТ² созданы глобальные стратегии по предотвращению и смягчению факторов риска заболеваний, улучшению здоровья, национальной системы безопасности, медицины и гигиены труда. В Российской Федерации (РФ), согласно

¹Международная организация труда. Охрана труда, available at: <https://www.ilo.org/ru/resource/news/neshchastnye-sluchai-i-zabolevaniya-svyezannye-s-trudovoy-deyatelnostyu#:~:text=Охрана>.

²International Labour Organization (ILO). Global Strategy on Occupational Safety and Health and its Plan of Action (2024–2030), available at: https://www.ilo.org/sites/default/files/2025-01/OSH_Globaly_Strategy_r6.pdf.

современным целям развития³ в системе здравоохранения внедряются новые Национальные проекты «Продолжительная и активная жизнь», «Новые технологии сбережения здоровья»⁴, которые направлены на сбережение и укрепление здоровья, повышение профессионального благополучия, эффективности и результативности медицинских исследований и разработок.

Железные дороги – наиболее востребованный транспорт для пассажирского и грузового сообщения в регионах РФ. Непосредственно за железнодорожное движение отвечают лица первой группы – работники локомотивных бригад (РЛБ), машинисты и их помощники. Работа водителей локомотивов связана с высокой ответственностью за жизнь пассажиров, сохранность грузов и подвижного состава, бесперебойности движения и снижение риска значительных экономических потерь [5]. Ежедневно РЛБ подвергаются комплексному воздействию факторов производственной среды и трудового процесса [6; 8; 9]. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) данной категории лиц очень важен для комплексной оценки состояния здоровья, выявления и коррекции факторов риска, совершенствования медицинской профилактики.

Цель исследования – провести анализ заболеваемости работников локомотивных

бригад Пермского региона обслуживания Свердловской железной дороги ОАО «РЖД» с временной утратой трудоспособности с 2019 по 2024 г. с целью определения показателей динамического ряда и прогноза заболеваемости на 2025 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка заболеваемости основана на данных формы федерального статистического наблюдения № 19-ВН и проведена на базе ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Пермь». Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016).

Определялись показатели динамического ряда [7]:

1) абсолютный прирост или снижение представляет собой разность предыдущего и последующего уровней;

2) темп роста (снижения) – показывает, насколько процентов увеличился или уменьшился уровень. Получается путем деления последующего уровня на предыдущий и умножения на 100 %;

3) темп прироста (снижения) – показывает относительную скорость изменения данных. Определяется путем деления абсолютного прироста (снижения) на предыдущий уровень и умножения на 100 %. Темп прироста равен темпу роста минус 100;

4) абсолютное значение 1 % прироста – характеризует значение 1 % изучаемого явления. Вычисляется делением абсолютного прироста на темп прироста или делением предыдущего уровня на 100;

5) показатель наглядности – демонстрирует динамику явления относительно исходного уровня, который принимается за 100 %. Определяется делением каждого последующего уровня на исходный и умножением на 100 %.

³ Указ Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 года № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года»: Гарант.ру, available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74304210>; Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2024 года № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года»: Гарант.ру, available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408892634>

⁴ Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года, available at: <http://static.government.ru/media/files/ZsnFCpxWknEXeTfQdmcFHNei2FhcR0A.pdf?clickid=8d4818d4>.

Расчет ожидаемых показателей (прогноз) на 2025 г. осуществлялся на основе регрессионного анализа [10]:

$$Y_t = a_0 + a_1 \cdot t;$$

$$a_1 = \sigma_Y / \sigma_t \cdot R_{Yt};$$

$$a_0 = MY - Mt \cdot a_1,$$

где Y_t – прогноз на 2025 г. (год под номером 7), a_1 – коэффициент регрессии, a_0 – свободный член уравнения регрессии, σ_Y – стандартное отклонение ряда Y , стандартное отклонение ряда t (годы), R_{Yt} – коэффициент линейной корреляции значений Y и t , MY – средняя арифметическая ряда Y , Mt – средняя арифметическая ряда t .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По статистическим данным количество РЛБ Пермского региона обслуживания Свердловской железной дороги ОАО «РЖД» ежегодно увеличивается (2019 г. – 2810 человек, 2020 г. – 2808, 2021 г. – 2861, 2022 г. – 2896, 2023 г. – 3004, 2024 г. – 3050), а по заболеваниям наблюдается снижение абсолютных дней с 2022 г. (2019 г. – 36 373 дня, 2020 г. – 40 923, 2021 г. – 48 719, 2022 г. – 46 457, 2023 г. – 37 570, 2024 г. – 29 160), а абсолютных случаев – с 2023 г. (2019 г. – 3246, 2020 г. – 3448, 2021 г. – 4113, 2022 г. – 4489, 2023 г. – 3714, 2024 г. – 2912). При

расчете ожидаемых показателей на 2025 г. по всем заболеваниям получено увеличение до 35 028,4 абс. дня и 3604,1 абс. случая по сравнению с данными 2024 г.

Выделены наиболее часто фиксируемые заболевания по количеству абсолютных дней и абсолютных случаев: болезни органов дыхания, костно-мышечной системы, травмы и отравления, заболевания органов пищеварения и системы кровообращения.

По количеству абсолютных случаев за 2019–2024 гг. (табл. 1, рис. 1): ежегодно лидирует группа болезней органов дыхания, наблюдается подъем с 2021 г. и снижение с 2023 г. с тенденцией к снижению в остальных. На 2025 г. прогнозируется повышение абсолютных случаев по болезням органов дыхания по сравнению с 2019–2021 гг. и 2024 г., в 2025 г. сохраняется тенденция к ежегодному снижению числа абсолютных случаев в группе болезней системы кровообращения.

По количеству абсолютных дней за 2019–2024 гг. (см. табл. 1, рис. 2) наиболее длительными оказались случаи болезней органов дыхания. В группе болезней системы кровообращения наблюдается подъем в 2019 г. Согласно данным прогноза на 2025 г., увеличится количество абсолютных дней в группах болезней органов дыхания, однако в остальных группах – определяется тенденция к ежегодному снижению.

Таблица 1

Абсолютные дни и абсолютные случаи с 2019 по 2024 г. и предполагаемый прогноз на 2025 г.

Болезни	Абс.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Прогноз 2025 г.
Органов дыхания	Дни	15983	18385	19435	18673	17844	14364	16399,3
	Случаи	1829	1824	2033	2213	2190	1735	2051,5
Органов пищеварения	Дни	2399	2059	1915	1993	1781	1531	1436,7
	Случаи	185	174	175	200	174	144	157,3
Системы кровообращения	Дни	2736	2473	2263	2391	1935	1794	1645,7
	Случаи	200	192	168	199	168	159	156,4

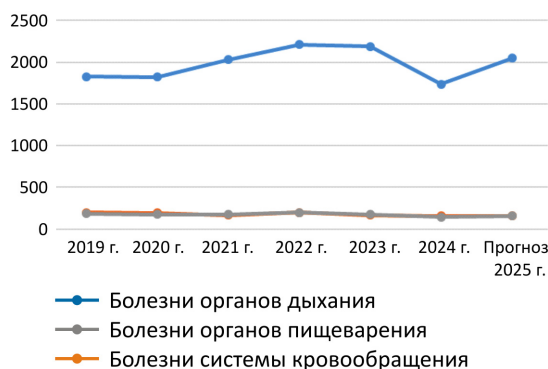


Рис. 1. Количество абсолютных случаев за 2019–2024 гг. и прогноз на 2025 г.

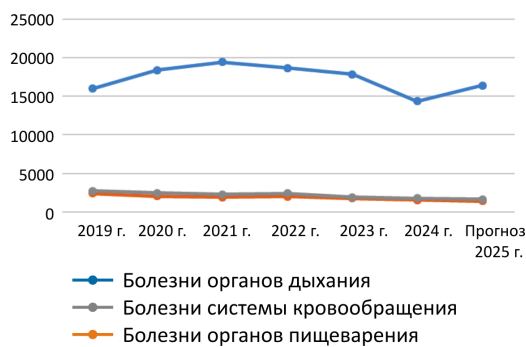


Рис. 2. Количество абсолютных дней за 2019–2024 гг. и прогноз на 2025 г.

Лидирующие позиции по количеству дней на 100 работающих (табл. 2, рис. 3) занимают болезни органов дыхания, кровообращения, пищеварения. По прогнозу в 2025 г. ожидается увеличение количества дней болеющих в группах болезней органов дыхания, а по системам кровообращения и пищеварения сохраняется ежегодный тренд в снижении количества дней на 100 работающих.

В случаях на 100 работающих (см. табл. 2, рис. 4) преобладают болезни органов дыхания. По расчетным данным в 2025 г. предполагается увеличение количества случаев на 100 работающих в группах болезней органов дыхания. Отмечается некоторое увеличение, по сравнению с 2024 г., по болезням органов пищеварения.

В группе болезней системы кровообращения сохраняется тренд к снижению случаев на 100 работающих ежегодно.

Расчет показателей динамического ряда по заболеваемости в группах болезней дыхания, пищеварения и кровообращения осуществлялся на основе количества случаев на 100 работающих. За последние шесть лет заболеваемость болезнями дыхания снизилась на 12,6 % (или на 8,2 ‰). Темп убыли/прироста в данной группе изменялся по годам неравномерно, абсолютное значение 1 % заболеваемости – увеличилось с 0,667 до 0,729. По расчетам установлено, что за шесть лет заболеваемость в группе болезней пищеварения снизилась на 40,43 % (или на 1,9 ‰), темп убыли/прироста изменялся по годам неравномерно, а абсолютное значение

Таблица 2

Дни и случаи на 100 работающих с 2019 по 2024 г. и прогноз на 2025 г.

Болезни		2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Прогноз 2025 г.
Органов дыхания	Дни	568,7	654,7	679,2	644,9	594,1	471	531,6
	Случаи	65,1	65	71	76,4	72,9	56,9	66,7
Органов пищеварения	Дни	85,4	73,3	66,9	68,8	59,3	50,2	45,7
	Случаи	6,6	6,2	6,1	6,9	5,8	4,7	5,1
Системы кровообращения	Дни	97,4	88,1	79,1	82,6	64,4	58,8	52,3
	Случаи	7,1	6,8	5,9	6,9	5,6	5,2	5,0

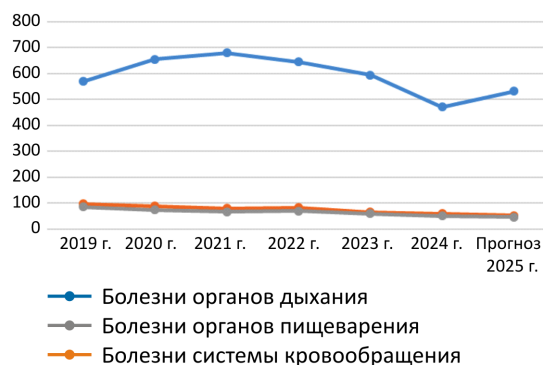


Рис. 3. Количество дней на 100 работающих с 2019 по 2024 г. и прогноз на 2025 г.

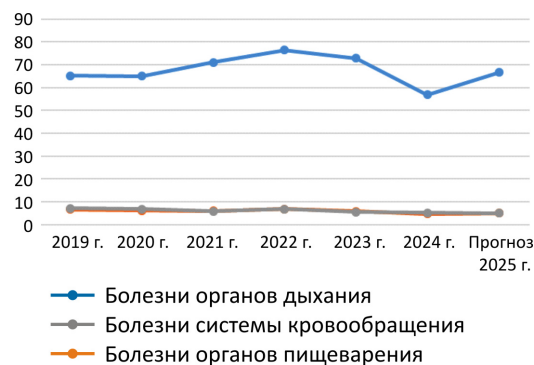


Рис. 4. Количество случаев на 100 работающих с 2019 по 2024 г. и прогноз на 2025 г.

1 % заболеваемости – уменьшилось с 0,066 до 0,058. За шесть лет заболеваемость в группе болезней кровообращения снизилась на 36,54 % (или на 1,9 ‰), темп убыли/прироста изменялся по годам неравномерно, а абсолютное значение 1 % заболеваемости снизилось с 0,071 до 0,056.

Выводы

Несмотря на ежегодное увеличение количества РЛБ Пермского региона ОАО «РЖД», наблюдается уменьшение абсолютных дней и случаев по всем заболеваниям. Однако при расчете прогноза на 2025 г. определено значимое увеличение показателей по болезням дыхания, а пищеварения и кровообращения в основном отмечалось в 2021 и 2022 гг., что, на наш взгляд, связано с новой коронавирусной инфекцией и ее осложнениями. На 2025 г. прогнозируется повышение абсолютных случаев по болезням дыхания и пищеварения, а по системе кровообращения – тенденция к ежегодному снижению. По количеству абсолютных дней: увеличение количества болезней дыхания и снижение в группах пищеварения и кровообращения.

Имеет место увеличение количества дней на 100 работающих по болезням органов дыхания и ежегодное снижение в других группах; при этом увеличение количества случаев в группах болезней дыхания и пищеварения и снижение – в группе кровообращения. Установлено, что за последние шесть лет снизилась заболеваемость на 100 работающих по болезням дыхания на 12,6 % (или на 8,2 ‰), органов пищеварения на 40,43 % (или на 1,9 ‰), системы кровообращения на 36,54 % (или на 1,9 ‰). Темп убыли/прироста по всем болезням изменялся по годам неравномерно. Абсолютное значение 1 % заболеваемости увеличилось в группе болезней органов дыхания и уменьшилось – в группе болезней системы пищеварения и кровообращения.

Анализ заболеваемости с расчетом прогноза на 2025 г. является рациональным инструментом для практической реализации мероприятий по профилактической и лечебной деятельности медицинских учреждений с целью ранней диагностики заболеваний, что на амбулаторном этапе способствует созданию групп риска, а также использованию при разработке корпоративных программ укрепления профессионального здоровья работников.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Zipes D.P., Wellens H.J.J. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334–2351.
2. World Health Organization. A global health strategy for 2025–2028-advancing equity and resilience in a turbulent world: fourteenth General Programme of Work. Geneva: World Health Organization 2025.
3. Malyutina N., Luzina S., Shilcova O. P-151 the risk prediction of comorbid pathology development of locomotive drivers with arterial hypertension. *Occupational Medicine* 2024; 74 (1). DOI: 10.1093/occmed/kqae023.0668
4. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Головкова Н.П., Непершина О.П. Совершенствование механизмов выявления ранних признаков нарушения здоровья для сохранения трудового долголетия. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62 (6): 377–387. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387 / Bukhriayrov I.V., Kuzmina L.P., Izmerova N.I., Golovkova N.P., Nepersbina O.P. Improvement of mechanisms of detecting early signs of health disorders for preservation labour longevity. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62 (6): 377–387. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387 (in Russian).
5. Вильк М.Ф., Цфасман А.З. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов. М.: Московский центр непрерывного математического образования 2002; 296. / Vilk M.F., Tsfasman A.Z. Medical provision of train traffic safety. Moscow: Moscow Center for Continuing Mathematical Education 2002; 296 (in Russian).
6. Жидкова Е.А. и др. Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019; 18 (1): 102–106. / Zhidkova E.A. et al. Analysis of factors associated with the morbidity of locomotive crew workers. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2019; 18 (1): 102–106 (in Russian).
7. Лучкевич В.С., Самодова И.Л. Относительные величины: учебно-методическое пособие. Под ред. В.С. Лучкевича. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова 2014; 56. / Luchkevich V.S., Samodova I.L. Relative values: an educational and methodical manual. Edited by V.S. Luchkevich. Saint Petersburg: Publishing house of NWSMU named after I.I. Mechnikov 2014; 56 (in Russian).
8. Мalyutina Н.Н., Шевчук В.В., Шилкова О.Ю. Факторы риска и прогнозирование внезапной сердечной смерти (обзор литературы). *Анализ риска здоровью* 2023; 2: 297–304. / Malyutina N.N., Shevchuk V.V., Shilkova O.Yu. Risk factors and prediction of sudden cardiac death (literature review). *Health Risk Analysis* 2023; 2: 297–304 (in Russian).
9. Цфасман А.З. Профессиональная кардиология 2007; 9–45. / Tsfasman A.Z. Professional cardiology 2007; 9–45 (in Russian).
10. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): метод. рекомендации. Пермь: ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера 2016. / Sheludko V.S., Devyatkova G.I. Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analyzing research materials): method. recommendations. Perm: Perm State Medical University named after Ye.A. Vagner 2016 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Малютина Н.Н. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи.

Шилкова О.Ю. – расчет показателей динамического ряда, анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Шелудько В.С. – расчет прогноза на 2025 г.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 5 от 06.06.2025.

Поступила: 03.06.2025

Одобрена: 11.06.2025

Принята к публикации: 16.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Малютина, Н.Н. Анализ и оценка заболеваемости работников локомотивных бригад с временной утратой трудоспособности в 2019–2024 гг. (Пермский регион) / Н.Н. Малютина, О.Ю. Шилкова, В.С. Шелудько // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 164–171. DOI: 10.17816/pmj423164-171

Please cite this article in English as: Malyutina N.N., Shilkova O.Yu., Sheludko V.S. Analysis and assessment of morbidity with temporary disability among locomotive crew members in the Perm region in 2019–2024. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 164-171. DOI: 10.17816/pmj423164-171

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.316.5-006.37

DOI: 10.17816/pmj423172-178

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИКИСТОЗА ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Г.И. Антаков, Д.А. Зотов*, С.А. Султанова, С.И. Рапекта

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

A CLINICAL CASE OF MANIFESTATIONS OF DYSGENETIC POLYCYSTOSIS OF THE PAROTID SALIVARY GLANDS

G.I. Antakov, D.A. Zotov*, S.A. Sultanova, S.I. Rapekta

Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Анализ клинического случая лечения пациента с редким заболеванием – дисгенетическим поликистозом околоушных слюнных желез.

Пациент С., 46 лет, проходил лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии с 25.11.2024 по 02.12.2024. В течение последних пяти лет отмечал безболезненное увеличение околоушных слюнных желез, что подтверждено клиническим осмотром. Диагноз «поликистоз околоушной слюнной железы» был подтвержден гистологически.

Предложены рекомендации по тактике лечения пациентов с дисгенетическим поликистозом.

Ключевые слова. Поликистоз, околоушная слюнная железа, инцизионная биопсия.

© Антаков Г.И., Зотов Д.А., Султанова С.А., Рапекта С.И., 2025

e-mail: dzotov.01@mail.ru

[Антаков Г.И. – кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком Клинической стоматологической больницы, челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0000-0002-4949-3294; Зотов Д.А. (*контактное лицо) – врач-ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0007-7622-0762; Султанова С.А. – заведующая отделением, челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0009-4415-3694; Рапекта С.И. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0005-9643-8473].

© Antakov G.I., Zotov D.A., Sultanova S.A., Rapekta S.I., 2025

e-mail: dzotov.01@mail.ru

[Antakov G.I. – PhD (Medicine), Head of the Operating Unit of Clinical Dental Hospital, Maxillofacial Surgeon, ORCID: 0000-0002-4949-3294; Zotov D.A. (*contact person) – Resident of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0007-7622-0762; Sultanova S.A. – Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Surgeon, ORCID: 0009-0009-4415-3694; Rapekta S.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0005-9643-8473].

A clinical case of a patient treated for a rare disease of dysgenetic polycystosis of the parotid salivary glands was analyzed.

Patient S., a 46-year-old man, was treated in the department of maxillofacial surgery from 25.11.24 to 02.12.24. Over the past 5 years, he noted a painless enlargement of the parotid salivary glands, which was confirmed by the clinical examination. The diagnosis of polycystosis of parotid salivary gland was confirmed histologically. Recommendations on the treatment strategy for patients with dysgenetic polycystic disease are proposed.

Keywords. Polycystosis, parotid salivary gland, incisional biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

Своеобразной и недостаточно изученной патологией слюнных желез является дисгенетическая поликистозная болезнь, являющаяся аномалией развития системы протоков. Отсутствует четкое понимание этиологии и патогенеза заболевания, клиническая картина во многом может быть схожа с другими поражениями слюнных желез, отсутствует единое мнение в тактике лечения. В зарубежной литературе описан только 21 случай заболевания дисгенетическим поликистозом [1]. В русскоязычных источниках сведения об этой нозологии отсутствуют. Описан редкий клинический случай проявления дисгенетического поликистоза околоушных слюнных желез у пациента, прошедшего лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дисгенетический поликистоз впервые описан в 1962 г. [2]. Чаще всего патологический процесс возникает в околоушной слюнной железе, однако описаны единичные случаи поражения подчелюстных слюнных желез и малых слюнных желез языка [1; 3]. В 1981 г. была установлена причина поликистоза, связанная с аномалиями развития системы концевых протоков железы в эмбриональный период развития [4]. Эта нозология имеет наследственную природу [1]. Имеется предположение об аутосомно-

доминантном типе наследования. Пусковым фактором появления клинических симптомов поликистоза могут быть гормональные изменения, в том числе беременность [5]. Клиническая картина дисгенетического поликистоза мало выражена. Характерно рецидивирующее безболезненное увеличение пораженных слюнных желез на фоне отсутствия значимой соматической патологии. Заболевание чаще всего проявляется в молодом возрасте, долго может быть незамеченным, лишь при инфицировании может появиться болевой синдром [5]. Для диагностики поликистоза околоушных слюнных желез E. Brown et al. были выделены следующие признаки: а) двустороннее увеличение околоушных слюнных желез, чаще у лиц женского пола; б) отсутствие аутоиммунных и других системных заболеваний; в) наличие характерных множественных участков пониженного сигнала в паренхиме желез на МРТ [5]. Дисгенетический поликистоз следует дифференцировать с опухолью Уортина, плеоморфной аденомой, мукоэпидермоидной карциномой и аденоидной кистозной карциномой [6]. Установленный диагноз подтверждает прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного материала. Первое гистологическое описание поликистоза произведено в 1981 г. [6; 7]. Микроскопическая картина заболевания во многом напоминает поликистоз поджелудочной железы и почек [8]. Вся слюнная железа может быть заполнена кистами различных размеров с наличием между ними нормальных межбелковых перегородок, ос-

таточных серозных ацинусов и выводных протоков. Архитектура слюнной железы остается неизменной. Кисты выстланы однослойным кубическим, плоским или цилиндрическим эпителием, с наличием эозинофильной цитоплазмы. Также клетки могут приобретать псевдопапиллярную форму с наличием большого количества окрашиваемого липида. Отмечается расширение протоков в оставшихся неповрежденными ацинусах [5; 9]. Сialogрафия в диагностике дисгенетического поликистоза не применяется, так как отсутствуют патогномоничные рентгенологические признаки заболевания. Кроме того, данный вид исследования может спровоцировать дальнейшее расширение и разрывы концевых протоков и кист с последующим развитием острых явлений воспаления [10]. Единой тактики лечения пациентов с дисгенетическим поликистозом слюнных желез не существует. Ряд авторов описывает успешный исход хирургического лечения в случае локализации патологического процесса поверхностно либо в одной из долей околоушной слюнной железы (лобэктомия) [4]. При односторонней локализации кист предложено проведение паротидэктомии [8]. В то же время большинство авторов придерживается консервативной тактики лечения, так как заболевание не относится к группе неопластических, имеет доброкачественный характер течения, а количество и размеры кистозных полостей чаще всего остаются неизменными. В этом случае предполагается динамическое наблюдение [5]. В настоящее время проблема изучения дисгенетического поликистоза сохраняет свою актуальность.

Цель исследования – анализ клинического случая лечения пациента с редким заболеванием – дисгенетическим поликистозом околоушных слюнных желез, проходившего лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической

больницы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 46 лет, обратился в клиническую стоматологическую больницу ПГМУ с жалобами на безболезненное увеличение околоушных слюнных желез. По анамнестическим данным случаев заболевания слюнных желез ранее в семье не наблюдалось. Около пяти лет назад родственники пациента стали замечать изменения черт его лица, оно стало более округлым, нижняя треть лица стала шире, при этом сам пациент изменений форм лица не замечал. В 2021 г. на фоне ОРВИ появлялась отечность в околоушно-жевательной области слева. Болевой синдром в течение всего периода заболевания отсутствовал. Весной 2024 г. во время прохождения диспансеризации пациенту проведено УЗИ слюнных желез, где были обнаружены жидкостные образования в околоушных слюнных железах справа и слева. После проведения МРТ, цитологического исследования и осмотра онколога данных за неопластический процесс не обнаружено. Данные лабораторных анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови) – в пределах нормальных значений, при осмотре терапевтом – соматической патологии не выявлено. Госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии с целью проведения инцизионной биопсии и верификации диагноза. На момент госпитализации при внешнем осмотре общее состояние не страдало, клинических изменений со стороны систем органов организма не выявлено. Отмечалось симметричное увеличение мягких тканей в околоушно-жевательных областях и в верхнебоковых отделах шеи справа и слева (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациента С. при поступлении

Кожные покровы лица в цвете не изменены, инфильтрация тканей отсутствует. Околоушные слюнные железы справа и слева увеличены в размерах: слева до 6,0×8,0 см, и справа: до 7,0×6,0 см, визуаль-но не контурируют, при пальпации эла-стической консистенции, безболезненные, с бугристой поверхностью. В задненижнем отделе околоушно-жевательной области слева определяется участок уплотнения, размером 2,0×2,0 см. Открывание рта не нарушено. Органы полости рта без анато-мических и функциональных отклонений. Признаков нарушения саливации не выяв-лено. Проведена оценка результатов инст-рументального исследования. Заключение УЗИ от 24.06.2024: множественные жидко-стные образования в проекции околоуш-ных слюнных желез. Цитологическое ис-следование от 08.08.2024: бесструктурные массы, клеточных элементов не выявлено. МРТ от 23.07.2024: картина увеличения размеров околоушных слюнных желез с наличием множественных кистозных включений (рис. 2).

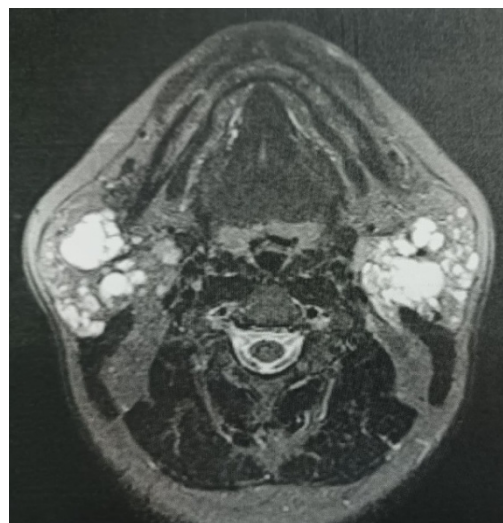


Рис. 2. Аксиальный срез МРТ пациента С. Околоушные железы справа и слева увеличены в объеме, в их структуре визуализируются множественные кистозные включения

На основании данных клинического и дополнительных методов обследования был установлен предварительный диагноз: K11.6 – дисгенетический поликистоз околоушных слюнных желез. 26.11.2024. проведе-но оперативное вмешательство: инцизион-ная биопсия околоушной слюнной железы слева. Область биопсии определена на осно-вании наличия участка уплотнения в задне-нижнем отделе околоушно-жевательной об-ласти слева, а также с учетом наименьших рисков осложнений (травматизация ветвей лицевого нерва, формирование слюнных свищей) в нижнем полюсе околоушной же-лезы. Под эндотрахеальным наркозом про-веден разрез в проекции нижнего полюса околоушной слюнной железы длиной 3,5 см, окаймляющий угол нижней челюсти. Обна-ружен нижний полюс околоушной слюнной железы в капсуле со множеством кистозных образований округлой формы, заполненных вязкой слюной (рис. 3).

Капсула рассечена, выделено кистозное образование с фрагментом окружающей



Рис. 3. Кистозное образование нижнего полюса околоушной слюнной железы



Рис. 4. Биопсийный материал – оболочка кистозного образования с содержимым и прилегающей паренхимой околоушной слюнной железы

паренхимы железы, размером 2×2×2 см, препарат направлен на прижизненное патолого-анатомическое исследование (рис. 4).

Макроскопически препарат представлен кистой 3,0×2,5×2,2 см, на разрезе в просвете слизь, внутренняя поверхность сероватого цвета, гладкая.

Операционная рана послойно ушита с созданием дубликатуры околоушно-жевательной фасции с целью профилактики образования слюнного свища. В послеоперационном периоде пациенту проведен курс анти-

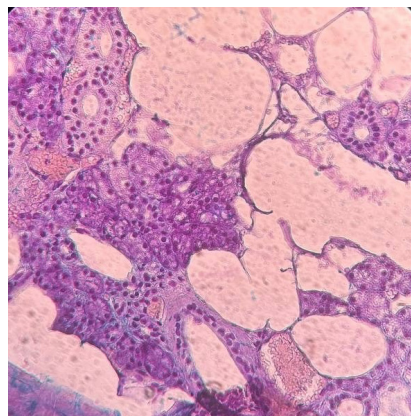


Рис. 5. Микроструктура биопсийного материала, окраска гематоксилином и эозином, объектив с 40-кратным увеличением

бактериальной терапии (цефтриаксон 1,0 один раз день внутримышечно в течение 7 дней). Гнойно-воспалительных осложнений не наблюдалось, заживление раны первичным натяжением.

Результаты: получено заключение прижизненного патолого-анатомического исследования № 1116 от 29.11.2024 (рис. 5).

Микроскопическое описание препарата: стенки многокамерной кисты образованы соединительной тканью с сосудами, умеренно выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, выстланы цилиндрическим эпителием, в прилежащих долях железы умеренный фиброз, выраженный липоматоз, в строме очаговая лимфоидная инфильтрация. Патолого-анатомический диагноз: поликистоз слюнной железы.

Таким образом, предварительный диагноз был подтвержден гистологически. Учитывая отсутствие жалоб пациента С. и сохранения функции слюноотделения в полном объеме, двустороннее поражение всех отделов околоушных слюнных желез, исключение неопластической природы заболевания по данным биопсии, принято решение о консервативной тактике лечения. Рекомендовано диспансерное наблюдение

у стоматолога-хирурга с МРТ-контролем в динамике один раз год. С целью минимизации рисков развития воспалительных процессов в околоушных слюнных железах предписано соблюдение лечебно-охранительного режима (придерживаться диеты с исключением продуктов, усиливающих саливацию, а также проводить мероприятия по укреплению иммунной системы).

На основании анализа клинического случая были разработаны следующие рекомендации, касающиеся тактики лечения дисгенетического поликистоза:

1. В случае выявления данного заболевания объем хирургических вмешательств следует ограничить проведением инцизионной биопсии с целью верификации диагноза. Предпочтительно динамическое наблюдение, а также профилактика развития гнойно-воспалительных осложнений.

2. При наличии небольшого количества кист и при их достаточно больших размерах, позволяющих определить образования пальпаторно, возможно их иссечение с прилежащей паренхимой железы.

3. При проведении инцизионной биопсии оптимальной зоной для взятия материала является нижний полюс околоушной слюнной железы ввиду наиболее низких рисков травматизации ветвей лицевого нер-

ва и формирования слюнных свищей в данной области.

Выводы

1. Дисгенетический поликистоз околоушных слюнных желез – редкое и малоизученное заболевание, имеющиеся сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине данной патологии разрозненны, а тактика лечения не приведена к единой концепции. В связи с этим требуется дальнейшее исследование нозологии с целью совершенствования дифференциальной диагностики, повышения качества лечения.

2. Клинический случай поликистоза околоушных слюнных желез, описанный нами, был подтвержден гистологически. Отсутствие функциональных нарушений и исключение неопластического процесса послужили основанием для выбора тактики консервативного лечения.

3. Исследование может быть полезным для челюстно-лицевых хирургов, а также для врачей стоматологических и терапевтических специальностей с целью более раннего выявления пациентов с данным заболеванием, определения рациональной тактики лечения и своевременной постановки на диспансерный учет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Bruett C.T., Freedman P.D., Reich R.F. Dysgenetic polycystic disease of the salivary glands: A case report of this rare entity occurring for the first time in the minor salivary glands of the tongue, and a review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2024; 18 (1): 4. DOI: 10.1007/s12105-023-01607-0

2. Mibalyka E.E. Congenital bilateral polycystic parotid glands. *JAMA* 1962; 181: 634–635. DOI: 10.1001/jama.1962.03050330064019

3. Srikant N., Yellapurkar S., Boaz K., Baliga M., Manaktala N., Sharma A., Dorai S., Pai P. Dysgenetic polycystic disease of minor salivary gland: a rare case report and review of the literature. *Case Rep Pathol* 2017; 1–5. DOI: 10.1155/2017/5279025

4. Smyth A.G., Ward-Booth R.P., High A.S. Polycystic disease of the parotid glands-Two familial cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 38–40. DOI: 10.1016/0266-4356(93)90096-f

5. Brown E., August M., Pilch B.Z., Weber A. Polycystic disease of the parotid glands. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1128–1131. PMID: 7639138; PMCID: PMC8337796.
6. Siefert G., Thomsen S., Donath K. Bilateral dysgenetic Polycystic Parotid glands-morphological analysis and differential diagnosis of a rare disease of the salivary glands. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1981; 390: 273–288. DOI: 10.1007/BF00496559
7. Eley K.A., Golding S.J., Chapel H., Watt-Smith S.R. Polycystic parotid disease in a male child: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 1375–1379. DOI: 10.1016/j.joms.2010.05.018
8. KR Ashok Kumar, Jyothi Mahadesb, Subas Setty. Dysgenetic polycystic disease of parotid gland-Report of a case and review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 2013; 7 (2): 248–252. DOI: 10.4103/0973-029X.119744
9. Dobson C.M., Ellis H.A. Polycystic disease of the parotid glands-case report of a rare entity and review of the literature. *Histopathology* 1987; 11: 953–961. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1987.tb01901.x
10. Martin S Greenberg, Michael Glick, Jonathan A. Ship. From Salivary gland diseases. In Burket's Oral Medicine. Eleventh edition. Edited by B.C. Decker. Ontario 2008; 196. DOI: 10.12691/ijdsr-2-6-10

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Антаков Г.И. – дизайн исследования, сбор материала, написание текста.

Зотов Д.А. – обзор литературы.

Султанова С.А. – обработка материала, редактирование статьи.

Рапекта С.И. – написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 1 от 19 февраля 2025 г. Пациент подтвердил свое согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 28.02.2025

Одобрена: 25.04.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай проявления дисгенетического поликистоза околоушных слюнных желез / Г.И. Антаков, Д.А. Зотов, С.А. Султанова, С.И. Рапекта // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 172–178. DOI: 10.17816/pmj423172-178

Please cite this article in English as: Antakov G.I., Zotov D.A., Sultanova S.A., Rapekta S.I. A clinical case of manifestations of dysgenetic polycystosis of the parotid salivary glands. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 172–178. DOI: 10.17816/pmj423172-178

Научная статья

УДК 616.12-089

DOI: 10.17816/pmj423179-186

УСПЕШНАЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭКСПЛАНТАЦИЯ КАВА-ФИЛЬТРА ИЗ ПОЛОСТИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С ТЭЛА

**Б.К. Кадыралиев^{1,2}, К.А. Калысов², Т.К. Эралиев³, Ф.Х. Норов⁴, А.С. Жанбаев⁵,
Ж. Абдимиталип⁵, А.Т. Сатыбалдиев², Н.В. Кдралиева^{1*}**

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь, Российская Федерация,

²Медицинский центр «Кардио Азия Плюс», г. Ош,

³Медицинский центр «Кыргызско-Российская клиника», г. Ош,

⁴Медицинский комплекс «Истиклол», г. Душанбе, Республика Таджикистан,

⁵Ошская межобластная клиническая больница, г. Ош, Кыргызская Республика

SUCCESSFUL ENDOVASCULAR EXPLANTATION OF AN IVC FILTER FROM THE HEART CHAMBER OF A PATIENT WITH PE

**B.K. Kadyraliev^{1,2}, K.A. Kalysov², T.K. Eraliev³, F.Kh. Norov⁴, A.S. Zhanbayev⁵,
Zh. Abdimalip⁵, A.T. Satybaldiev², N.V. Kdralieva^{1*}**

¹FCCS named after S.G. Sukhanov, Perm, Russian Federation,

²MC Cardio Asia Plus, Osh,

³Kyrgyz-Russian medical center, Osh,

⁴Istiklol Medical Clinic, Dushanbe, Tajikistan,

⁵Osh Interregional Clinical Hospital, Osh, Kyrgyzstan

© Кадыралиев Б.К., Калысов К.А., Эралиев Т.К., Норов Ф.Х., Жанбаев А.С., Абдимиталип Ж., Сатыбалдиев А.Т., Кдралиева Н.В., 2025

e-mail: nurslu.kdralieva@mail.ru

[Кадыралиев Б.К. – доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4007-7665; Калысов К.А. – кандидат медицинских наук, руководитель группы интервенционного лечения аритмий, ORCID: 0000-0001-7223-551X; Эралиев Т.К. – кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, директор, ORCID: 0000-0003-4882-4191; Норов Ф.Х. – кандидат медицинских наук, рентгенэндоваскулярный хирург; Жанбаев А.С. – сердечно-сосудистый хирург; Абдимиталип Ж. – сердечно-сосудистый хирург; Сатыбалдиев А.Т. – сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0008-1725-9429; Кдралиева Н.В. (*контактное лицо) – сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0005-7617-2305].

© Kadyraliev B.K., Kalysov K.A., Eraliev T.K., Norov F.Kh., Zhanbayev A.S., Abdimalip Zh., Satybaldiev A.T., Kdralieva N.V., 2025

e-mail: nurslu.kdralieva@mail.ru

[Kadyraliev B.K. – DSc (Medicine), Cardiovascular Surgeon, ORCID: 0000-0002-4007-7665; Kalysov K.A. – PhD (Medicine), Head of the Interventional Arrhythmia Treatment Group, ORCID: 0000-0001-7223-551X; Eraliev T.K. – PhD (Medicine), Physician of Radiological Endovascular Diagnostics and Treatment, Head of the Medical Center, ORCID: 0000-0003-4882-4191; Norov F.Kh. – PhD (Medicine), Endovascular and Interventional Radiologist; Zhanbayev A.S. – Cardiovascular Surgeon; Abdimalip uulu Zhakshylyk – Cardiovascular Surgeon; Satybaldiev A.T. – Cardiovascular Surgeon, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1725-9429>; Kdralieva N.V. (*contact person) – Cardiovascular Surgeon, ORCID: 0009-0005-7617-2305].

Продemonстрировано успешное эндоваскулярное лечение миграции кава-фильтра в правые отделы сердца. Миграция кава-фильтра в полости сердца – редкое и грозное осложнение. В мировой литературе известны немногочисленные данные, описывающие успешное лечение данной патологии. Использование открытого хирургического вмешательства с подключением искусственного кровообращения является «золотым стандартом», однако исходное состояние пациентов и сопутствующая патология могут осложнить результаты лечения. Эндоваскулярный подход к таким пациентам является оптимальным методом.

Эндоваскулярная эксплантация мигрирующего кава-фильтра выполнима, однако готовность кардиобригады к сложному вмешательству является ключевым фактором.

Ключевые слова. Кава-фильтр, миграция кава-фильтра, тромбоэмболия легочной артерии, разрушение кава-фильтра.

The migration of the IVC filter into the heart chamber is a rare and dangerous complication. There are few data describing the successful treatment of this pathology in the world literature. The use of open surgery with the initiation of cardiopulmonary bypass is the "gold standard", however, the initial condition of patients and concomitant pathology can worsen the outcomes of treatment. The endovascular approach to such patients is the optimal method. Endovascular explantation of a migrated IVC filter is feasible, but readiness of the cardiac team is a key factor.

Keywords. IVC filter, migration of IVC filter, pulmonary embolism, fracture of IVC filter.

ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоэмболия – сложное заболевание, сочетающее тромбоз глубоких вен (ТГВ) и одно из его самых опасных осложнений – тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), которое поражает миллионы людей во всем мире [1]. Учеными было доказано, что в нынешнее время одной из причин, приводящей к развитию коагулопатии, является COVID-19 [2].

Лечение венозной тромбоэмболии требует немедленного применения антикоагулянтной терапии [3]. Однако у некоторых пациентов медикаментозная терапия сопряжена развитием ряда осложнений [4]. К таким, к примеру, относятся пациенты с флотирующими тромбами вен нижних конечностей, пациенты с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии, с легочной гипертензией* [6].

Таким группам пациентов показана эндоваскулярная имплантация кава-фильтра (КФ) [7]. Помимо этого, в целях профилактики зарубежные клиницисты широко имплантируют КФ пациентам с высоким риском развития венозных тромбоэмболических событий (ВТЕО) [8; 9].

Однако, как и любое хирургическое вмешательство, имплантация КФ сопряжена с развитием ряда осложнений, которые напрямую связаны с техническими ошибками имплантации КФ. По мнению ряда авторов, такие осложнения регистрируются в 3,5–15 %, это, например, пункция соседней артерии, кровотечение, гематома в зоне сосудистого доступа, пневмоторакс [10–15].

Помимо таких исходов, имплантация КФ имеет редкое, но фатальное осложнение, как миграция КФ в полости сердца. Причиной дислокации КФ являются неполное его раскрытие, большой диаметр нижней полой вены (НПВ), многочисленная тромбоэмболия в КФ, деструкция КФ [17–19].

С этой целью мы представляем наш клинический случай дислокации КФ в правые отделы сердца.

* American College of Radiology. ACR–SIR–SPR Practice Parameter for the Performance of Inferior Vena Cava (IVC) Filter Placement for the Prevention of Pulmonary Embolism. 2016; 1–18. Accessed May 10, 2018 available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/ivc-filterplacement.pdf?la=en>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., в марте 2023 г., поступила в клинику с жалобами на боли в паховой области и в нижних конечностях, чувство распирания и тяжесть в нижних конечностях, на выраженную одышку и сердцебиение в покое, общую слабость. Из анамнеза известно, что у пациентки в апреле 2018 г. случилось субарахноидальное кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему. В августе этого же года пациентка в экстренном порядке поступила в отделение сердечно-сосудистой хирургии с клиникой дыхательной и сердечной недостаточности. По данным ультразвукового исследования вен нижних конечностей был зафиксирован тромбоз общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены и вен голени, также был выявлен тромбоз НПВ. Так как у пациентки имелись противопоказания к антикоагулянтной терапии, с целью предупреждения возможного осложнения – ТЭЛА – был установлен кава-фильтр.

В клинике было проведено полное обследование. По данным трансторакальной эхокардиографии – инородное тело в полости правого предсердия (рис. 1) При контрольной ангиографии наблюдается дислокация кава-фильтра в полость сердца (рис. 2). На ангиопульмонографии при контрастировании полости сердца отмечается инородное тело в позиции трехстворчатого клапана: 2/3 части кава-фильтра фиксированы к правому желудочку, 1/3 – к правому предсердию. По решению консилиума решено попытаться эндоваскулярным путем извлечь КФ, как так открытая операция сопряжена с высокими рисками.

Техника выполнения операции. Выполнена пункция левой подключичной вены, установлен интродьюсер, доведен до уровня правого предсердия. Далее по интродьюсеру был проведен аблационный электрод, чтобы

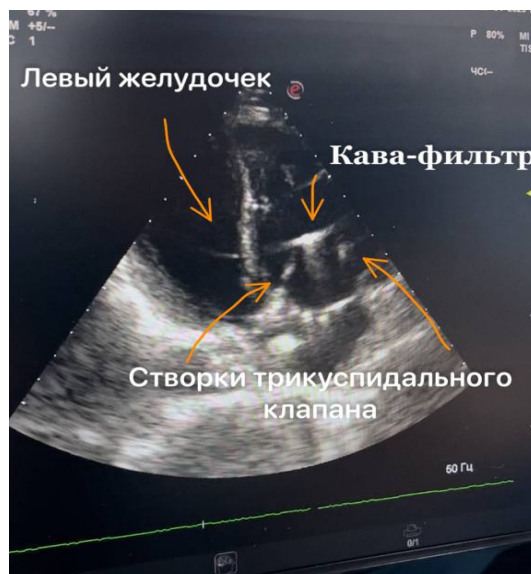


Рис. 1. Эхокардиография. Инородное тело в полости сердца



Рис. 2. Дислокация кава-фильтра в полость сердца

зацепить КФ и подтянуть назад в правое предсердие, однако множественные попытки не дали особого результата, так как фильтр был фиксирован в правом желудочке. Было решено провести десятиполюсный управляемый катетер в правый желудочек и ловушку, после чего была выполнена фиксация

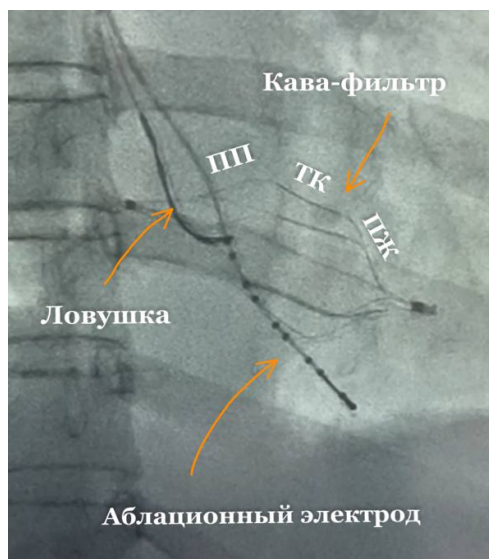


Рис. 3. Ангиография. Кава-фильтр в полости правого предсердия и желудочка



Рис. 4. Эксплантированный кава-фильтр

КФ (рис. 3) и ее тракция, при этой манипуляции отмечались противодействие тракции и желудочковые аритмии, которые купировались медикаментозно. В результате аккурат-

ными круговыми движениями удалось выполнить смещение КФ в полость правого предсердия, в данной позиции КФ был зафиксирован. Далее выполнена пункция правой подключичной вены, по ней был проведен интродьюсер до правого предсердия для правого коронарного катетера и ловушки. Ловушкой был зафиксирован кончик кава-фильтра и аккуратно удален через правую подключичную вену вместе с интродьюсером (рис. 4).

Пациентка на 9-е сутки была выписана в удовлетворительном состоянии. Наблюдение в среднесрочном периоде осуществлялось дистанционно. Пациентка активно жалоб не предъявляет, полноценно восстановила повседневную активность, качество жизни не нарушено. В плановом порядке был установлен КФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду редкости осложнения в мировой литературе имеются единичные данные описания миграции КФ в полости сердца. В. Haddadian et al. описывают случай из практики: пациентка, 43 года, была госпитализирована в клинику с болью в груди и внезапно возникшей одышкой, при обследовании была обнаружена ТЭЛА. Пациентке был имплантирован КФ, на 5-е сутки появились боли в животе, на КТ признаков миграции не было обнаружено. На 6-е сутки была зарегистрирована остановка сердечной деятельности с неэффективными реанимационными мероприятиями. При вскрытии пациентки КФ был обнаружен в области трикуспидального клапана [20]. Идентичный случай, но с благоприятным исходом описали М. Porcellini et al.: у пациента 52 лет после операции по поводу перелома бедренной кости слева через месяц после операции была диагностирована двусторонняя ТЭЛА [17]. Пациенту был имплантирован КФ, спустя семь дней после имплантации пациент был экстренно доставлен с клиникой дыхательной

недостаточности и с падением гемодинамики. КФ был удален хирургическим путем и пациент был выписан на пероральной антикоагулянтной терапии [19]. По мнению М.В. Бояркова и соавт., миграция КФ в правое предсердие довольно-таки редкое осложнение и встречается только в 1,3 % случаев [19; 21].

Имеются данные о дислокации КФ в полость правого желудочка с последующим развитием желудочковых аритмий и летального исхода [22]: пациент 52 лет был экстренно доставлен в клинику с внезапно возникшими дыхательной и почечной недостаточностью, синкопальными состояниями. В анамнезе у пациента восемь месяцев назад – поставка КФ. При тщательном обследовании пациента была выявлена дислокация КФ в правые отделы сердца. Попытка эндоваскулярной эксплантации КФ была безуспешной, в связи с чем потребовалось хирургическое вмешательство в объеме экстракции КФ и пластика трикуспидального клапана [23].

M.N. Peters et al. описывают следующий случай: пациенту 69 лет, у которого в анамнезе имеется геморрагический инсульт, был имплантирован КФ по поводу подтвержденной ТЭЛА. На 7-е сутки появились пароксизмы желудочковой тахикардии, не поддающейся медикаментозной терапии. При обследовании в полости правого желудочка был верифицирован мигрировавший КФ. После попыток извлечь КФ эндоваскулярно авторы решили удалить его хирургическим путем. В раннем послеоперационном периоде сердечный ритм восстановился. Авторы подчеркивают, что некупирующаяся желудочковая тахикардия у пациентов с имплантированным КФ требует исключения дислокации КФ и тщательной диагностики [22; 24].

Z. Sako et al. продемонстрировал интересный случай миграции КФ в полость правого желудочка у молодого пациента 32 лет. Пациент обратился за помощью с жалобами на боли в грудной клетке. В ходе выполнения

компьютерной томографии органов грудной клетки было выявлено инородное тело в полости правого желудочка, прилежащее к задней стенке. Пациенту была выполнена успешная эксплантация инородного тела эндоваскулярно [25].

По мнению некоторых авторов, эмболизация КФ может достигать 11,8 % [26], однако миграция КФ в полости сердца – редкое осложнение, которое требует повышенного внимания, потому что своевременная верификация данного осложнения имеет особое практическое значение ввиду развития фатальных осложнений [27]. Следует помнить, что клиника миграции КФ в полости сердца имеет стертую симптоматику и включает боли в грудной клетке, признаки дыхательной недостаточности, синкопальные явления, различные нарушения ритма сердца, падения гемодинамики [28]. Однако в литературе встречаются данные бессимптомного течения миграции КФ [2; 30]. Например, 53-летняя пациентка после падения обратилась с жалобами на боль в пояснице, в анамнезе у пациентки имплантированный девять лет назад КФ. При обследовании случайным образом была выявлена дислокация сломанного КФ в полость правого желудочка, однако так как пациентка имеет высокий хирургический риск, консилиумом было принято решение не эксплантировать КФ. За время наблюдения пациентка оставалась гемодинамически стабильной, и течение протекало бессимптомно [31].

ТЭЛА является жизнеугрожающим состоянием [32], которое при наличии противопоказаний требует имплантации КФ. Однако, как показывает опыт наших коллег, вопрос об имплантации КФ остается открытым [33]. Наш клинический случай как раз и показывает, что любое интервенционное вмешательство на сердце имеет риск развития различного рода осложнений. Поэтому в предоперационном периоде врач должен индивидуально подхо-

дить к тактике ведения пациентов и учитывать риски проведения того или иного вида вмешательства. Интервенционные процедуры профилактики ТЭЛА помогают как в раннем, так и в отдаленном периодах, избегая большей инвазии. Однако, как демонстрирует данный клинический случай и опыт коллег, при имплантации КФ имеются небольшие риски его миграции в полости сердца, что влечет за собой развитие дальнейших фатальных осложнений [34]. В литературе некоторые авторы

придерживаются мнения, что подходы к лечению миграции КФ в полости сердца разные и зависят от тяжести состояния пациента [37]. Обобщая вышесказанное, готовность команды врачей в составе кардиолога, врачей функциональной диагностики, рентгенолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и сердечно-сосудистого хирурга к сложному вмешательству помогут своевременно обнаружить и исправить проблему, предотвратив дальнейшие последствия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Brill A. Multiple facets of venous thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 3853. DOI: 10.3390/ijms22083853. PMID: 33917767; PMCID: PMC8068132.
2. Jing H., Wu X., Xiang M., Liu L., Novakovic V.A., Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol.* 2022; 13: 992384. DOI: 10.3389/fimmu.2022.992384. PMID: 36466841; PMCID: PMC9709252.
3. Bartholomew J.R. Update on the management of venous thromboembolism. *Cleve Clin J Med.* 2017; 84 (12): 39–46. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.04
4. Milling T.J. Jr., Ziebell C.M. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med.* 2020; 30 (2): 86–90. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.03.004. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30952383; PMCID: PMC6763385.
5. Kearon C., Akl E., Comerota A., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2): e419S–e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
6. Zhang H.Y. Free-floating thrombus formation in the inferior vena cava. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016; 52 (1): 46. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.03.027
7. Mobin-Uddin K., Smith P.E., Martinez L.O. et al. A vena cava filter for the prevention of pulmonary embolus. *Surg. Forum of Am. College of Surg.* 1967; 8: 209–211.
8. Webrenberg-Klee E., Stavropoulos S.W. Inferior vena cava filters for primary prophylaxis: when are they indicated? *Seminars in Interventional Radiology* 2012; 29 (01): 29–35. DOI: 10.1055/s-0032-1302449
9. Uberoi R., Tapping C.R., Chalmers N., Allgar V. British Society of Interventional Radiology (BSIR) inferior vena cava (IVC) filter registry. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2013; 36 (6): 1548–1561. DOI: 10.1007/s00270-013-0606-2
10. Dourish Z., Hadary R., Blickstein D. et al. Retrospective analysis of the use of inferior vena cava filters in routine hospital practice. *Postgraduate Medical Journal* 2006; 82 (964): 150–153. DOI: 10.1136/pgmj.2005.03791111
11. Athanasoulis C.A., Kaufman J.A., Halpern E.F. et al. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000; 216 (1): 54–66. DOI: 10.1148/radiology.216.1.r00jl1254

12. Imberti D., Ageno W., Dentali F. et al. Retrievable vena cava filters: a clinical review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2012; 33 (3): 258–266. DOI: 10.1007/s11239-011-0671-9
13. Feezor R.J., Huber T.S., Welborn M.B., Schell S.R. Duodenal perforation with an inferior vena cava filter: an unusual cause of abdominal pain. *Journal of Vascular Surgery* 2002; 35 (5): 1–3. DOI: 10.1067/mva.2002.121567
14. Hann C.L., Streiff M.B. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Reviews* 2005; 19 (4): 179–202. DOI: 10.1016/j.blre.2004.08.002
15. Funaki B. Filter migration to right heart. *Seminars in Interventional Radiology* 2007; 24 (3): 356–360. DOI: 10.1055/s-2007-985751
16. Cunliffe C.H., Denton J.S. A fatal complication of a vena caval filter associated with pulmonary thromboembolism. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 2008; 29 (2): 173–176. DOI: 10.1097/paf.0b013e318173f00a
17. Porcellini M., Stassano P., Musumeci A., Bracale G. Intracardiac migration of nitinol TrapEase vena cava filter and paradoxical embolism. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002; 22 (3): 460–461. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00336-6
18. Haddadian B., Shaikh F., Djelmami-Hani M., Shalev Y. Sudden cardiac death caused by migration of a TrapEase inferior vena cava filter: case report and review of the literature. *Clin Cardiol.* 2008; 31 (2): 84–87.
19. Боярков М.В., Зайцев С.В., Хорев Н.Г. Проксимальная миграция кава-фильтра. Проблемы клинической медицины. 2007; 2: 24–26. / Boyarkov M.V., Zaitsev S.V., Khorev N.G. Proximal migration of the cava filter. *Problems of Clinical Medicine* 2007; 2: 24–26 (in Russian).
20. Janjua M., Omran F.M., Kastoorn T. et al. Inferior vena cava filter migration: updated review and case presentation. *J Invasive Cardiol.* 2009; 21 (11): 606–10.
21. Jassar A.S., Nicotera S.P., Levin N. et al. Inferior vena cava filter migration to the right ventricle. *J Card Surg.* 2011; 26 (2): 170–2.
22. Peters M.N., Khazi Syed R.H., Katz M.J. et al. Inferior vena cava filter migration to the right ventricle causing nonsustained ventricular tachycardia. *Tex Heart Inst J.* 2013; 40 (3): 316–9.
23. Sako Z., Avula S.R., Gaies E., Daniel R. Migration of a fractured inferior vena cava filter strut to the right ventricle of the heart. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017222054. DOI: 10.1136/bcr-2017-222054. PMID: 29563124; PMCID: PMC5878402.
24. Garcia L.R., Garzesi A.M., Martins A.S., Sobreira M.L., Brito F.S., Felicio M.L. Vena Cava Filter Misplacement: A Killer Traveler. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2022; 37 (6): 942–944. DOI: 10.21470/1678-9741-2021-0438. PMID: 35657311; PMCID: PMC9713668.
25. Gunn A.J., Ertel N.W. Endovascular retrieval of a migrated trapease inferior vena cava filter from the right atrium: A brief report and literature review. *Vasc Endovascular Surg.* 2018; 52 (4): 291–294. DOI: 10.1177/1538574418760104. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29463206.
26. Dreyer J., Pate K., Shujaat H., Lee M. Inferior vena cava filter migration to the right ventricle: A case report and review of filter migration and misdeployment. *Journal of Medical Cases* 2011; 2 (5).
27. Patel A., Cholankeril J. Case of the migrating embolic filter. *Hosp Pract.* 1991; 26 (4): 129–132.
28. Rao K.M., Simons A.J., Hare C.L., Smulyan H. Migration of a Kimray-Greenfield filter into the pulmonary artery: localization by transesophageal echocardiography. *Am Heart J.* 1993; 125 (2): 543–544.
29. Knox A., Gimpel D., Harjit Singh R.S., Burdeniuk C., Bennetts J.S. Inferior vena cava filter limb embolization to the right ventricle: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022; 6 (9): ytac378. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac378. PMID: 36196148; PMCID: PMC9521658.

30. Huisman M.V., Barco S., Cannegieter S.C. et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18028. DOI: 10.1038/nrdp.2018.28. PMID: 29770793.
31. Rezaei-Kalantari K., Rotzinger D.C., Qanadli S.D. Vena cava filters: Toward optimal strategies for filter retrieval and patients' follow-up. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 746748. DOI: 10.3389/fcvm.2022.746748. PMID: 35310979; PMCID: PMC8927289.
32. Abudayyeh I., Takruri Y., Weiner J.B. Heart block and cardiac embolization of fractured inferior vena cava filter. *SAGE Open Med Case Rep*. 2016 3; 4: 2050313X16686017. DOI: 10.1177/2050313X16686017. PMID: 28228959; PMCID: PMC5308533.
33. Khurana D., Raza J., Abrol S., Coplan N.L. Fractured inferior vena cava filter strut presenting with ST-segment elevation and cardiac tamponade. *Tex Heart Inst J*. 2015; 42 (2): 181–3. DOI: 10.14503/THIJ-13-4007. PMID: 25873837; PMCID: PMC4382892.
34. Wakabayashi Y., Takeuchi W., Yamazaki K. Inferior vena cava filter misplacement in the right atrium and migration to the right ventricle followed by successful removal using the endovascular technique: A case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2015; 3: 2050313X15595833. DOI: 10.1177/2050313X15595833. PMID: 27489693; PMCID: PMC4857299.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кадыралиев Б.К., Калысов К.А., Эралиев Т.К. – концепция и дизайн исследования.

Жанбаев А.С., Кдралиева Н.В. – сбор и обработка материала.

Кадыралиев Б.К., Абдимиталим Ж., Норов Ф.Х., Сатыбалдиев А.Т. – написание текста.

Кадыралиев Б.К., Калысов К.А. – редактирование.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФЦССХ им. С.Г. Суханова, г. Пермь, протокол № 2 от 13.05.2025. Перед началом исследования все пациенты подтвердили согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 02.07.2024

Одобрена: 25.04.2025

Принята к публикации: 16.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Успешная эндоваскулярная эксплантация кава-фильтра из полости сердца у пациента с ТЭЛА / Б.К. Кадыралиев, К.А. Калысов, Т.К. Эралиев, Ф.Х. Норов, А.С. Жанбаев, Ж. Абдимиталип, А.Т. Сатыбалдиев, Н.В. Кдралиева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 179–186. DOI: 10.17816/pmj423179-186

Please cite this article in English as: Kadyraliev B.K., Kalysov K.A., Eraliev T.K., Norov F.Kh., Zhanbayev A.S., Abdimitalip Zh., Satybaldiev A.T., Kdralieva N.V. Successful endovascular explantation of an IVC filter from the heart chamber of a patient with PE. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 179-186. DOI: 10.17816/pmj423179-186

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 579: 92 Пшеничников

DOI: 10.17816/pmj423187-195

ВКЛАД ПЕРМСКИХ УЧЕНЫХ В РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ. К 125-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА А.В. ПШЕНИЧНОВА

Э.С. Горовиц*, Р.З. Кузяев, Ю.Н. Маслов, М.В. Кузнецова

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

THE CONTRIBUTION OF PERM SCIENTISTS TO THE DEVELOPMENT OF MEDICAL MICROBIOLOGY. ON THE 125TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR A.V. PSHENICHNOV

E.S. Gorovits*, R.Z. Kuzyaev, Yu.N. Maslov, M.V. Kuznetsova

Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Профессору А.В. Пшеничнову – основоположнику пермской микробиологической школы, заслуженному деятелю науки, лауреату Государственной премии 23 марта 2025 г. исполнилось 125 лет. В статье в историческом аспекте приводятся данные об основных научных достижениях профессора А.В. Пшеничнова и его учеников. Наиболее значимы исследования в области риккетсиозов, в частности сыпной тиф и волынской лихорадки, а также клещевой энцефалит. За разработку вакцины для профилактики сыпного тифа, которая в годы Великой Отечественной войны сыграла решающую роль в борьбе с этим заболеванием, он и его коллега Б.И. Райхер были удостоены Государственной премии. Ученики и последователи

© Горовиц Э.С., Кузяев Р.З., Маслов Ю.Н., Кузнецова М.В., 2025

e-mail: eduard.gorovitz@mail.ru

[Горовиц Э.С. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ORCID: 0000-0003-4320-8672; Кузяев Р.З. – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ORCID: 0000-0001-7958-6099; Маслов Ю.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ORCID: 0000-0003-0391-7335; Кузнецова М.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ORCID: 0000-0003-2448-4823].

© Gorovits E.S., Kuzyaev R.Z., Maslov Yu.N., Kuznetsova M.V., 2025

e-mail: eduard.gorovitz@mail.ru

[Gorovits E.S. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, ORCID: 0000-0003-4320-8672; Kuzyaev R.Z. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Microbiology and Virology, ORCID: 0000-0001-7958-6099; Maslov Yu.N. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Microbiology and Virology, ORCID: 0000-0003-0391-7335; Kuznetsova M.V. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Microbiology and Virology, ORCID: 0000-0003-2448-4823].

профессора А.В. Пшеничнова продолжают традиции, заложенные им, – многолетним заведующим кафедрой. В настоящее время сотрудники кафедры совместно со специалистами различного профиля проводят успешные исследования, связанные с актуальными проблемами медицинской микробиологии.

Ключевые слова. Профессор А.В. Пшеничнов, научные направления, кафедра микробиологии ПГМУ.

March 23, 2025 marked the 125th anniversary of Professor A.V. Pshenichnov, the founder of the Perm microbiological school, Honored Scientist, and Laureate of the State Prize. The article provides a historical overview on the main scientific achievements of Professor A.V. Pshenichnov and his students. His most significant researches are in the field of rickettsiosis, in particular epidemic typhus and Volyn fever, as well as tick-borne encephalitis. He and his colleague B.I. Raikher were awarded the State Prize for the development of a vaccine for the prevention of epidemic typhus, which played a decisive role in the fight against this disease during the Great Patriotic War. Students and followers of Professor A.V. Pshenichnov continue the traditions established by him as a long-term head of the department. At present, the department staff, together with specialists in various fields, are conducting successful researches on current issues of medical microbiology.

Keywords. Professor A.V. Pshenichnov, scientific fields, Department of Microbiology of Perm State Medical University.

Пермская микробиология начинает свою историю с 1898 г., когда врачом В.М. Здравосмысловым – учеником И.И. Мечникова – была организована Пастеровская станция – первая бактериологическая лаборатория на Урале и Сибири. В 1912 г. решением Пермского губернского собрания она была преобразована в Санитарно-бактериологический институт, в состав которого вошло несколько отделов: химико-гигиенический, общий, медико-диагностический, ветеринарный и патолого-анатомический. Директором был назначен В.М. Здравосмыслов. После открытия университета в 1916 г. на базе бакинститута организуется кафедра микробиологии. Ее возглавил В.М. Здравосмыслов – уже профессор, который руководил кафедрой 15 лет.

Самый яркий и плодотворный период в научной деятельности сотрудников кафедры связан с именем профессора Алексея Васильевича Пшеничнова, заведовавшего кафедрой с 1939 г. более 35 лет.

23 марта 2025 г. исполнилось 125 лет со дня рождения А.В. Пшеничнова – доктора медицинских наук, профессора, Лауреата государственной премии, заслуженного деятеля наук РСФСР, создателя пермской школы микробиологов (рисунки).



Рис. А.В. Пшеничнов

А.В. Пшеничнов родился в 1900 г. в г. Златоусте Уфимской губернии (ныне Челябинская область). В 1919 г. окончил гимназию. Во время боевых действий в годы гражданской войны, в которых он принимал участие, перенес тяжелую форму сыпнотифозной инфекции, что и определило его желание стать врачом. Более того, его научные интересы в последующем были связаны с изучением различных аспектов сыпнотифозной инфекции. В 1925 г.,

с отличием окончив медицинский факультет Пермского государственного университета, начал свою трудовую деятельность в качестве ординатора клиники инфекционных болезней. Параллельно учился в аспирантуре в Санитарно-бактериологическом институте под руководством профессора В.М. Здравомыслова. В 1927 г. назначен заведующим Нижнетагильской окружной санитарно-бактериологической лабораторией. С первых лет работы в Нижнем Тагиле, Алексей Васильевич включился в борьбу с сыпным тифом – первоочередной проблемой здравоохранения того времени. Здесь же, в Нижнем Тагиле А.В. Пшеничнов встретился с санитарным врачом Борисом Иосифовичем Райхером, с которым в последующем они совершили множество научных открытий.

Уже в первых исследованиях А.В. Пшеничнов вместе с коллегами разработал пероральный метод заражения насекомых возбудителем сыпного тифа – *Rickettsia prowazekii*. Ими также впервые было установлено, что вши могут быть заразны уже в конце инкубационного периода заболевания. По совокупности опубликованных научных исследований, в результате представления Саратовского медицинского института А.В. Пшеничнову без защиты диссертации были присвоены ученая степень кандидата медицинских наук и звание профессора. В 1936 г. он перевелся в г. Молотов (Пермь), где начал заведовать кафедрой микробиологии Стоматологического института, однако в 1937 г. по политическим мотивам был освобожден от занимаемой должности. В последующем его назначили научным руководителем Института микробиологии и эпидемиологии в г. Свердловске, в котором он организовал две новые лаборатории – калметтовскую (вакцинологии) и вирусологическую. В 1939 г. профессор А.В. Пшеничнов был избран на должность заведующего кафедрой микробиологии Молотовского медицинского института. В июле 1941 г. в Ленинграде

он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Наблюдения по эпидемиологии сыпного тифа»¹. Заведая кафедрой, он параллельно руководил вирусо-риккетсиозным отделом Пермского научно-исследовательского института вакцин и сывороток (ПНИИВС, сейчас это НПО «Биомед»). Таким образом, у сотрудников кафедры была серьезная научная база, что давало возможность работать с микроорганизмами 2-й группы патогенности, используя современное оборудование. Тогда же были заложены и основные научные направления: различные аспекты изучения риккетсиозов, прежде всего сыпного тифа – тяжелого заболевания военного времени, а также клещевого энцефалита – распространенной краевой патологии.

Алексей Васильевич и Борис Иосифович, а также их ученики и последователи внесли огромный вклад в изучение проблемы риккетсиозов. Ими был разработан оригинальный метод заражения насекомых – метод эпидермомембран. В те годы, по сути говоря, это был единственный эффективный способ культивирования риккетсий Провачека. Для его воспроизведения и всесторонней реализации ими впервые была получена «кроличья» раса вшей, адаптированных к питанию на животных, что позволило исключить из кормления насекомых человека-донора. Интересно отметить, что аналогичные исследования за рубежом (в США) были воспроизведены только спустя несколько лет [1]. Наличие естественного способа заражения насекомых, с одной стороны, и кроличьей расы – с другой, позволило пермским риккетсиологам (А.А. Петрова, Л.Б. Гельднер, Л.Н. Астахова, В.А. Пшеничнов, О.Н. Шевелева, Е.Г. Носкова, А.Т. Файдыш, С.А. Печеркина, В.Д. Аблизин, О.А. Тимашева и другие) изучить различные аспекты сыпнотифозной инфекции. Пермскими учеными были также

¹ Пшеничнов А.В. Наблюдения по эпидемиологии сыпного тифа: дис. ... д-ра мед. наук. Л. 1940; 278.

разработаны различные диагностические препараты для выявления риккетсиозов (они выпускались ПНИИВС), которые с успехом использовались для диагностики различных заболеваний риккетсиозной природы на территории СССР и других стран (Р.А. Пшеничников, О.А. Тимашева, А.В. Мисенжников, П.С. Барбан).

Самое важное, что на основе этого метода была получена эффективная вакцина для профилактики сыпного тифа [2]. По решению Наркомздрава СССР этот препарат выпускался различными биопредприятиями страны. Благодаря вакцине в Советском Союзе, на фронте и в тылу, не было крупных вспышек сыпного тифа. За эти достижения Алексей Васильевич и Борис Иосифович были удостоены звания лауреатов Государственной премии. В год 80-летия Великой Победы приятно отметить, что пермские ученые внесли свой вклад в победу над врагом.

Значителен вклад Алексея Васильевича и его учеников в разработку проблемы Волынского риккетсиоза (окопная, пятитдневная лихорадка) – спутника сыпного тифа [3]. Пермские риккетсиологи впервые в мировой практике показали возможность культивирования внутриклеточных паразитов *Rickettsia quintana* (сейчас это *Bartonella quintana*) на искусственной питательной среде, для чего была разработана оригинальная среда КЖМ (кровь, желток, молоко) [4]. Эти материалы вместе с другими многолетними данными изучения Волынского риккетсиоза были представлены в качестве проблемного доклада на VI Международном конгрессе в Рио-де-Жанейро и получили высокую оценку специалистов. Признанием заслуг пермских риккетсиологов стало открытие в 1972 г. в ПНИИВС второй риккетсиозной лаборатории – эндемических риккетсиозов. По решению АН СССР на базе этих лабораторий создан Всесоюзный научно-исследовательский центр по изучению

риккетсиозов. Следует подчеркнуть, что в СССР в те годы было всего шесть риккетсиозных лабораторий – и две из них в Перми. Не случайно профессора А.В. Пшеничникова считают одним из основоположников российской риккетсиологии как науки.

Второе основное научное направление А.В. Пшеничникова и его учеников связано с изучением различных аспектов клещевого энцефалита – эндемичной для Пермского края инфекции [5]. Уже в 1939 г. при интрацеребральном заражении мышей материалом больных людей был выделен возбудитель клещевого энцефалита (А.В. Пшеничников, Н.П. Крещенко, Е.И. Карнаухова). Необходимо отметить, что все исследования по изучению этой инфекции сотрудники кафедры проводили на базе Пермской областной вирусологической лаборатории, организованной в 1940-х гг. по инициативе А.В. Пшеничникова.

Пермские вирусологи внесли существенный вклад в разработку проблемы клещевого энцефалита. Так, они впервые показали эпидемическое значение коз как возможного источника возбудителя инфекции. Использование в пищу во время Великой Отечественной войны сырого козьего молока приводило к возникновению заболеваний. Такие случаи регистрировали в регионе, когда козье молоко широко использовалось для питания людей. Тогда же впервые сыворотки крови этих гипериммунизированных животных с успехом применяли для профилактики и лечения заболевания.

А.В. Пшеничковым и его коллегами была выдвинута гипотеза о неоднородности популяции вируса клещевого энцефалита, циркулирующего в природных очагах, и получены экспериментальные данные о существовании аттенуированных (ослабленных) штаммов, которые могли быть использованы в качестве живой вакцины (А.В. Пшеничников, В.М. Минаева и другие). Для повышения безопасности ее применения был разрабо-

тан способ введения под защитой специфического гамма-глобулина, что снижало вероятность осложнений (А.В. Пшеничнов, Р.З. Кузьев, Р.М. Кузьева, Н.В. Киприянова). Экспериментальные исследования показали высокую и эффективность такой пероральной вакцинации (Г.В. Яхлакова).

Для лабораторной диагностики клещевого энцефалита пермскими учеными были разработаны реакция тканевой нейтрализации (В.М. Минаева и соавт.), модификации реакции непрямой геммагглютинации для выявления ранних специфических IgM (Р.З. Кузьев, В.М. Минаева), а также оригинальные тесты с использованием эритроцитарного иммуносорбента (Г.И. Стародубцева, В.М. Минаева, Л.В. Корзухина, Л.П. Быкова). В 1972 г. Вера Михайловна Минаева по материалам многолетних наблюдений по вирусологической и иммунологической характеристике очагов клещевого энцефалита на территории различных ландшафтно-климатических зон Пермской области защитила докторскую диссертацию на тему «Клещевой энцефалит на Западном Урале». В результате дальнейшего развития этих многолетних исследований, акцентированных уже на совершенствовании методов лабораторной диагностики клещевого энцефалита, Р.З. Кузьевым была защищена докторская диссертация на тему «Совершенствование иммунологических методов исследования и их применение в клинико-лабораторной и эпидемиологической диагностике клещевого энцефалита» (1997). В последующие годы сотрудниками кафедры Р.З. Кузьевым, Л.П. Быковой, Е.А. Душкиным, Н.В. Васильевым совместно с неврологами, инфекционистами и эпидемиологами был выполнен цикл исследований по изучению особенностей иммунного ответа у больных различными клиническими формами клещевого энцефалита, определены иммунологические причины хронизации инфекционного процесса, изучена роль неспецифических

факторов резистентности. Полученные данные не только способствовали повышению эффективности лабораторной диагностики, но и дали возможность оптимизировать лечение и прогнозировать развитие хронических форм заболевания.

С 1975 по 1979 г. кафедрой микробиологии заведовал сын Алексея Васильевича – доктор медицинских наук, профессор Роберт Алексеевич Пшеничнов. В эти годы под его руководством в Перми создается отдел селекции и генетики микроорганизмов, филиал Института экологии растений и животных УрО АН СССР, который затем преобразуется в Институт экологии и генетики микроорганизмов. Под руководством Роберта Алексеевича формируется новое подразделение – группа генетического контроля. К ее работе привлекаются и преподаватели кафедры микробиологии (Ю.Н. Маслов, Р.З. Кузьев). В результате возникло еще одно научное направление кафедры – оценка мутагенной нагрузки антропогенных загрязнителей окружающей среды с использованием микроорганизмов в качестве индикаторных агентов, что было чрезвычайно актуально. Наряду с этим на основе изучения изменения структуры бактериальных сообществ Роберт Алексеевич предложил новый интегральный подход к оценке негативных эффектов загрязнения окружающей среды. Результаты этих наблюдений были обобщены в кандидатской диссертации Ю.Н. Маслова (1986). Необходимо подчеркнуть, что проблема загрязнения окружающей среды, поиск эффективных методов ее оценки, а также природных антимутагенов актуальны и в наши дни. В настоящее время эти исследования – анализ негативного воздействия металлополлютантов на представителей микробиоценоза – продолжаются доцентом С.В. Поспеловой.

С 1980 по 1991 г. кафедрой заведует профессор В.М. Минаева – известный вирусолог. Под ее руководством продолжаются исследо-

вания по тем же основным научным направлениям (клещевой энцефалит, риккетсиозы).

С 1992 г. по настоящее время кафедрой заведует ученик А.В. Пшеничнова, профессор, заслуженный деятель наук РСФСР Эдуард Семенович Горовиц, который с 2003 по 2023 г. исполнял обязанности главного внештатного бактериолога Приволжского федерального округа.

С конца 80-х годов в связи с запросами практики на кафедре начали разрабатываться новые научные проблемы – хламидийные инфекции, клиническая микробиология, в частности микробиологические аспекты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенности взаимодействия в системе «макро- и микроорганизм» (микрoэкология). Необходимо подчеркнуть, что практически все проводимые в последние годы на кафедре научные исследования являются комплексными и выполняются совместно с различными специалистами – сотрудниками ряда кафедр ПГМУ, НПО «Биомед», ИЭГМ УрО РАН, врачами Роспотребнадзора и медицинских организаций. С одной стороны, это свидетельствует о научно-практической значимости изучаемых проблем, их востребованности и актуальности, с другой – об интересе специалистов различного профиля к микробиологическим исследованиям, которые выполняются сотрудниками кафедры. Кратко остановимся на характеристике этих основных направлений научных исследований.

В рамках развития проблемы атипичных бактерий более 45 лет сотрудники кафедры (Э.С. Горовиц, С.К. Ханжин, С.П. Кяушас, В.М. Зоерман, Е.Н. Харина и другие) совместно со специалистами НПО «Биомед» (О.А. Тимашева, А.В. Мисенжников и другие) изучали биологические свойства хламидий и вызываемые ими заболевания. В 90-е гг. – период становления хламидиологии как науки – в стране остро стояла проблема лабораторной диагностики широко распространенных хламидийных инфекций. На основе всестороннего анализа антигенной структуры этиопа-

тогенов были разработаны оригинальные диагностические препараты, что позволило использовать для диагностики различных зоонозных и антропонозных хламидиозов новые лабораторные тесты. Производство этих препаратов было налажено в НПО «Биомед». Их применение в практическом здравоохранении позволило не только осуществлять выявление ряда нозологий хламидийной природы, но и изучить патогенетические аспекты различных клинических форм хламидиозов, разработать алгоритмы диагностики при патологии у детей, беременных, хронических инфекций женской половой сферы, мужского бесплодия, ряда заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы (И.О. Федачук, Н.И. Чиженко, В.В. Воробьева, Н.В. Унгвицкая, Л.В. Счастливцева, Н.С. Карпунина, А.А. Авдеев и другие). Следует подчеркнуть, что ранее из-за отсутствия доступных лабораторных тестов подобные исследования в стране не выполнялись, поэтому во многом они носили приоритетный характер. В этом плане особый интерес представляют совместные с сотрудниками морфологических кафедр исследования механизма взаимодействия штаммов различных видов возбудителя с организмом хозяина на клеточном уровне (В.А. Четвертных, С.А. Абанина, Н.П. Логинова, Т.А. Щеголева, И.Б. Гладышева, С.П. Лаптев). Ими впервые в условиях эксперимента была дана интегральная оценка морфофункциональных реакций на хламидийную инфекцию различных органов зараженных животных, в том числе органов иммунитета и репродукции. Так, была показана возможность персистенции хламидий непосредственно в органах иммунной системы и нарушение функций семенных канальцев. Учитывая актуальность проблемы хламидиозов, в 1988 г. решением Всесоюзной проблемной комиссии по микробиологии в Советском Союзе, был создан центр по изучению хламидиозов, и его опорной базой стала кафедра микробиологии ПГМИ.

В начале XXI столетия в связи с ростом интереса к немедикаментозным методам лечения еще одним направлением научно-исследовательской работы кафедры стало изучение микробиологических аспектов бальнеотерапии. В творческом союзе с сотрудниками курортов «Усть-Качка» и «Ключи» (Ю.Н. Маслов, В.А. Несчислаев, Э.С. Горовиц, Е.В. Афанасьевская) было показано, что эти природные минеральные воды в силу различного химического состава обладают разнонаправленным эффектом в отношении микробиоты человека. Если первая из них в основном характеризуется антимикробным действием, то вторая отличается пребиотическими свойствами и благоприятно влияет на облигатных представителей микробиоценоза кишечника. Эти наблюдения расширили возможности лечебного применения минеральных вод Прикамья.

Материалы по изучению лечебных эффектов минеральной воды «Усть-Качкинская», выявлению автохтонной микробиоты и ее роли в антибактериальных эффектах бальнеотерапии легли в основу докторской диссертации Ю.Н. Маслова «Микробиологические аспекты бальнеотерапии с использованием сульфатно-хлоридных минеральных вод» (2005).

Микроэкология, анализ особенностей взаимоотношений в системе «макроорганизм – микроорганизм» в норме и при патологии – это одно из направлений, которое в последние годы успешно развивается на кафедре (Т.И. Карпунина, А.П. Годовалов). Большинство этих исследований выполнены совместно с представителями различных клинических специальностей, прежде всего с акушерами-гинекологами (А.А. Олина, М.С. Машуров, Л.А. Дьячкова, Т.Н. Леонидова, Н.В. Савельева, Ю.В. Ракитина, А.В. Щербинин, Е.В. Трухина). Их цель – проведение сравнительного анализа микробного спектра и метаболитов в биотопах организма у здоровых людей и при различной патологии. Т.И. Карпуниной на основе

экологических принципов и оригинальных индексов относительного разнообразия, а также доминирования облигатных и транзиторных видов была предложена новая классификация состояния биоценоза кишечника. Использование этого подхода обеспечило большую стандартность и объективность учета результатов бактериологического обследования. Эти материалы легли в основу докторской диссертации Т.И. Карпуниной на тему «Новые подходы к оценке состояния “микроорганизмы – макроорганизм”» (2001).

Последние десятилетия характеризуются возрастанием роли клинической микробиологии. Если раньше предметом медицинской микробиологии служили, главным образом, вопросы диагностики и специфической профилактики инфекционных заболеваний, то в последние годы объектом этих исследований все чаще становятся пациенты соматических стационаров. Причиной тому является рост количества ИСМП, регистрируемых в клиниках различного профиля, что диктует необходимость определения этиопатогенов и изучение их биологических свойств, прежде всего антибиотикочувствительности. Увеличивающаяся значимость клинической микробиологии в решении этой проблемы не могла не отразиться на научной тематике сотрудников кафедры. Эти исследования продиктованы временем и отражают современные тенденции развития медицинской науки.

Сотрудники кафедры вместе с клиницистами выполняли и выполняют различные исследования по изучению роли микробного фактора в этиологии ИСМП (Т.И. Карпунина, Н.А. Зубарева, С.В. Поспелова, А.В. Касатов, Е.В. Афанасьевская, Н.В. Николаева, А.В. Перова, С.Б. Ляпустин, А.В. Коломойцев, А.В. Субботин, О.Б. Пьянкова, В.В. Бусырева, Ю.А. Богданов). Наряду с традиционными бактериологическими методами исследования, для идентификации культур и анализа их биологических свойств используются современные цифровые

технологии (Н.В. Чемурзиева) и молекулярно-генетические методы. С помощью ПЦР осуществляется мониторинг внутрибольничных штаммов микроорганизмов, определяются гены, детерминирующие антибиотикорезистентность и патогенность культур (Т.И. Карпунина, М.В. Кузнецова). Многолетние данные по всестороннему изучению проблемы синегнойной инфекции и ее возбудителя как одной из основных причин ИСМП нашли отражение в докторской диссертации М.В. Кузнецовой «Микробиология нозокомиальной синегнойной инфекции: мониторинг распространенности, биологические особенности возбудителя и новые подходы к диагностике» (2015).

В рамках внутривузовского сотрудничества на протяжении нескольких лет выполняются междисциплинарные клинико-экспериментальные исследования по разработке и использованию современных хирургических материалов для повышения эффективности лечения пациентов (В.А. Самарцев, М.В. Кузнецова, А.А. Паршаков, М.П. Кузнецова, Б.С. Пушкарев).

В развитии микробиологического направления получены интересные данные о структуре микробных сообществ наземных соляных сооружений Пермского края, проведены экспериментальные исследования по моделированию выживаемости бактерий на различных типах соляных поверхностей. Изучены биологические свойства стафилококков, изолированных из сильвинитовых и галитовых камер, в том числе их толерантность к солям натрия, калия и тяжелых металлов (М.В. Кузнецова, М.Г. Маммаева, Л.В. Кириченко).

Коллектив кафедры совместно с сотрудниками институтов ПФИЦ УрО РАН принимал участие также в выполнении ряда международных проектов. В частности, совместно с ИЭГМ УрО РАН и НИИСХ УрО РАН, выполнены исследования по разработке и совершенствованию новых методов антимикробной защиты на предприятиях агропромышленного комплекса. Дана комплексная оценка

свойств возбудителей эшерихиозов, их филогенетического разнообразия, разработан и научно обоснован оптимальный алгоритм мониторинга этипатогенов бактериальных инфекций сельскохозяйственных животных, кроме того, выделены и запатентованы штаммы эшерихий, перспективные для создания пробиотических препаратов (М.В. Кузнецова, И.Л. Масленникова, Ю.С. Поспелова, В.С. Михайловская, И.Н. Жданова).

В содружестве с коллегами ИТХ УрО РАН проводятся исследования по определению антимикробной активности потенциально новых перспективных дезинфицирующих средств на основе металлосодержащих коллоидных растворов полиакриламида. Изучена чувствительность нозокомиальных штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Staphylococcus* spp. (как в планктоне, так и в биопленках) к антибиотикам и биоцидам на основе хлоргексидина. Исследована распространенность у штаммов этих видов бактерий генов эффлюксных помп и транспортеров, кодирующих устойчивость к биоцидам и антибиотикам (М.В. Кузнецова, Л.Ю. Нестерова, М.О. Карипова, И.В. Вальцифер, В.А. Вальцифер и др.). Разработаны также оригинальные методы поверхностной модификации полиуретанов медицинского значения для предотвращения микробной колонизации и проверки биосовместимости имплантируемых полимерных материалов (Т.И. Карпунина, А.П. Годовалов).

В кратком сообщении невозможно осветить весь спектр научных исследований, выполненных за эти годы сотрудниками кафедры, поэтому мы остановились на характеристике наиболее значимых. Их итог – более 3500 опубликованных научных работ, 23 докторские диссертации, 141 кандидатская и более 80 патентов, выполненных при непосредственном участии сотрудников кафедры. Следует отметить и целый ряд научных разработок, которые с успехом используются в практическом здравоохранении.

В заключение считаем своим приятным долгом выразить признательность всем коллегам, в содружестве с которыми выполнялись и выполняются наши исследования. Только вместе с ними, во многом

благодаря комплексным исследованиям пермским микробиологам удалось внести определенный вклад в развитие различных аспектов медицинской микробиологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Pshenichnov A.V., Raikher B.I.* New type of vaccine from typhus lice. *American Review of Soviet Medicine* 1947; 4 (3): 231–7.

2. *Пушеничнов А.В., Райхер Б.И.* Новый метод изучения переносчиков трансмиссивных заболеваний и применение этого метода для изготовления вакцины против сыпного тифа. Пермь 1943; 258. / *Pshenichnov A.V., Raikher B.I.* New method of studying carriers of transmissible diseases and application of this method for production of vaccine against typhus. Perm 1943; 258 (in Russian).

3. *Пушеничнов А.В.* Результаты многолетних наблюдений за пароксизмальным риккетсиозом или Волынской лихорадкой. ЖМЭИ 1957; 28 (10): 19–24. / *Pshenichnov A.V.* Results of long-term observations of paroxysmal rickettsiosis or Volyn fever. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 1957; 28 (10): 19–24 (in Russian).

4. *Пушеничнов А.В., Пушеничнов Р.А., Печёркина С.А., Плаксина А.Н.* Культивирование патогенных риккетсий в бесклеточной полусинтетической питательной среде. ЖМЭИ 1964; 41: 3–7. / *Pshenichnov A.V., Pshenichnov R.A., Pecherkina S.A., Plaksina A.N.* Cultivation of pathogenic rickettsiae in a cell-free semi-synthetic nutrient medium. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 1964; 41:3–7 (in Russian).

5. *Пушеничнов А.В., Крещенко Н.П.* Весенне-летний клещевой энцефалит. Вопросы вирусологии 1957; 2: 18–24. / *Pshenichnov A.V., Kreschenko N.P.* Spring-summer tick-borne encephalitis. *Questions of Virology* 1957; 2: 18–24 (in Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Горовиц Э.С. – идея, утверждение окончательного варианта статьи.

Кузьяев Р.З. – сбор информации, поиск литературных источников.

Маслов Ю.Н. – редактирование статьи.

Кузнецова М.В. – редактирование, оформление статьи.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 21.04.2025

Одобрена: 12.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Вклад пермских ученых в развитие медицинской микробиологии. к 125-летию юбилею профессора А.В. Пшеничнова / Э.С. Горовиц, Р.З. Кузьяев, Ю.Н. Маслов, М.В. Кузнецова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 187–195. DOI: 10.17816/pmj423187-195

Please cite this article in English as: Gorovits E.S., Kuzyaev R.Z., Maslov Yu.N., Kuznetsova M.V. The contribution of perm scientists to the development of medical microbiology. on the 125th anniversary of professor A.V. Pshenichnov. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 187-195. DOI: 10.17816/pmj423187-195

Персоналии

УДК 61 (091)

DOI: 10.17816/pmj423196-199

ПРОФЕССОР АДЕЛАИДА ИВАНОВНА ЕГОРОВА: ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ПЕДИАТРИИ И ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПЕРМСКОМ КРАЕ: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Ю.А. Уточкин, М.Г. Варданыан*, В.А. Гусев, И.Д. Алексеев

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

PROFESSOR ADELAIDA IVANOVNA EGOROVA: CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF PEDIATRICS AND PEDIATRIC EDUCATION IN THE PERM REGION (ON THE OCCASION OF THE 100TH ANNIVERSARY OF HER BIRTH)

Yu.A. Utochkin, M.G. Vardanyan*, V.A. Gusev, I.D. Alekseev

¹Ye. A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Статья посвящена 100-летию со дня рождения Аделаиды Ивановны Егоровой – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой факультетской педиатрии. Родилась и выросла в Пермской области, получив диплом Пермского медицинского института, прошла путь от ординатора до главного врача. Получила предложение о работе на кафедре педиатрии, активно занималась научной деятельностью, защитила докторскую диссертацию. Кроме этого, Аделаида Ивановна была активным общественным деятелем, входила в районный совет города, возглавляла областное общество педиатров.

Ключевые слова. Педиатр, ученый, преподаватель, педагог высшей школы.

The article is dedicated to the 100th anniversary of the birth of Adelaida Ivanovna Egorova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics. She was born and raised in the Perm region. After graduating from Perm Medical Institute, she advanced from a resident to a chief physician. She was offered a position at the Department of Pediatrics, was actively engaged in scientific work, and defended her doctoral thesis. In addition, Adelaida Ivanovna was an active public figure, she was a member of the district council of the city, and headed the regional society of pediatricians.

Keywords. Pediatrician, scientist, teacher, higher education teacher.

© Уточкин Ю.А., Варданыан М.Г., Гусев В.А., Алексеев И.Д., 2025

e-mail: skenilum@gmail.com

[Уточкин Ю.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Варданыан М.Г. (*contact person) – студентка IV курса педиатрического факультета; Гусев В.А. – студент IV курса педиатрического факультета; Алексеев И.Д. – студент IV курса педиатрического факультета].

© Utochkin Yu.A., Vardanyan M.G., Gusev V.A., Alekseev I.D., 2025

e-mail: skenilum@gmail.com

[Utochkin Yu.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare N1; Vardanyan M.G. (*contact person) – 4th-year Student of the Faculty of Pediatrics; Gusev V.A. – 4th-year Student of the Faculty of Pediatrics; Alekseev I.D. – 4th-year Student of the Faculty of Pediatrics].

11 мая 2025 г. исполняется 100 лет со дня рождения замечательного ученого-педиатра, заведующей кафедрой детских болезней № 1 Пермского государственного медицинского института, профессора Аделаиды Ивановны Егоровой (рис. 1).



Рис. 1. А.И. Егорова

А.И. Егорова родилась в 1925 г. в городе Осе Уральской области (на тот момент территория современного Пермского края и ряд других регионов входили в состав Уральской области) в семье служащих. В раннем возрасте, в 1927 г., потеряла мать, воспитанием Аделаиды Ивановны и ее сестры Евгении занималась бабушка по материнской линии. Отец умер в 1947 г. Во время Великой Отечественной войны, в 1944 г., после окончания школы поступила на лечебный факультет Пермского медицинского института, который успешно окончила в 1949 г.¹

После окончания института более 10 лет работала врачом-педиатром в городской

больнице № 10, начав свою карьеру с должности ординатора и закончив работу уже в качестве главного врача. В 1956 г. поступила в заочную аспирантуру Ленинградского педиатрического института, выбрав кафедру госпитальной педиатрии, где обучалась под руководством известнейшего педиатра, академика АМН А.Ф. Тура. В 1960 г., пройдя уже очное обучение и представив диссертацию к защите, окончила аспирантуру. Помимо медицинского обучения, в 1952 г. А.И. Егорова без отрыва от работы получила высшее политическое образование – университет марксизма-ленинизма. Получив предложение о работе в 1961 г., стала ассистентом на кафедре педиатрии Пермского медицинского института, и уже в 1962 г. Аделаида Ивановна успешно защитила диссертацию, получив звание кандидата наук. По направлению от советского отделения Красного Креста возглавляла медицинскую службу в госпитале Алжира в 1962–1963 гг., где в то время только что закончилась война за независимость от Франции. После возвращения в СССР вновь вернулась к работе на кафедре. Защита докторской диссертации А.И. Егоровой состоялась в 1974 г., темой диссертации была гипербилирубинемия новорожденных². В 1979 г. ей присвоено звание профессора. Возглавляла кафедру факультетской терапии (детских болезней № 1) более 20 лет – с 1973 по 1997 г., а с 1997 г. и до выхода на заслуженный отдых в 2000 г. – заведовала кафедрой педиатрии, с которой начиналась ее карьера в медицинском институте. Ушла из жизни 2 июля 2003 г.

Аделаида Ивановна Егорова со школьной скамьи принимала активное участие в общественной деятельности. Еще со времен школы и позже, будучи студенткой, являлась секретарем комсомольской организации.

¹ Егорова Аделаида Ивановна / [Электронный ресурс] // Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера: [сайт]. – URL: <https://psma.ru/universitet/meditsinskij-nekropol/vechnayapamyat/1438-egorova-adelaida-ivanovna.html> (дата обращения: 20.04.2025).

² Егорова А.И. Гипербилирубинемии новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук (1400.09). Л. 1974.

Потом, вступив в ряды КПСС, стала членом партийного бюро факультета, входила в районный совет трудящихся в качестве депутата. Принимала активное участие в создании и организации работы педиатрического факультета в ПГМИ в 1971 г., например, руководила аспирантурой по педиатрии, где шла подготовка научно-педагогических кадров для нового факультета. В 1978–1979 гг. годах являлась деканом факультета. Основала кафедру пропедевтики детских болезней и кафедру факультетской педиатрии. Кроме этого, была главой Пермского отделения общества педиатров, входила в состав Пермского совета женщин

В область научных интересов А.И. Егоровой входили вопросы по неонатологии, эндокринологии, нефрологии. Когда Аделаида Ивановна возглавила кафедру, приоритетными научными направлениями на ней стали неонатология, вопросы лечения гнойно-септических заболеваний, патология липидного обмена, проблемы медицинской генетики, было впервые проведено научное изучение ранней диагностики и лечения детей с врожденным гипотиреозом. Крайне важно, что она уделяла огромное внимание внедрению своих исследований в практическое здравоохранение. Например, фундаментальные научные работы А.И. Егоровой и соавт. по проблеме гипербилирубинемии привели к созданию специализированного родильного отделения для детей с риском развития гемолитической болезни новорожденных, благодаря деятельности которого резко снизилась детская инвалидность³. А.И. Егорова с огромной энергией, добротой

и настойчивостью учила так заниматься охраной материнства и детства, чтобы каждый ребенок, появившийся на свет, был здоровым, желанным в семье и правильно воспитывался, смог раскрыть свои лучшие способности и таланты, она писала: «Охрана материнства и детства – наиважнейшая, первоочередная задача, которой обязаны заниматься все – от рабочего до министра»⁴. Крупный ученый и педагог, прекрасный врач, необыкновенно энергичный и высококультурный человек, Аделаида Ивановна сочетала в себе такие качества, как принципиальность и гуманизм, требовательность в работе и душевную открытость в личном общении. Она отдала лечению детей и воспитанию врачей всю свою жизнь (рис. 2).



Рис. 2. Лекцию читает профессор А.И. Егорова

Подводя итог, можно сказать, что вклад этой выдающейся женщины – врача-педиатра, ученого, педагога – в развитие педиатрического образования и здравоохранения детей в нашем регионе неоценим. Ее многогранная деятельность, которая охватывала и практическую медицину, и научные исследования, и педагогическую работу, способствовала не только улучшению здоровья детей, но и появлению новых подходов в обучении врачей. Благодаря усилиям Аделаиды Ивановны значительно возрос уровень подготовки специалистов в области педиатрии, что, в свою очередь, привело к росту качества ме-

³ Педиатрия Прикамья вчера, сегодня, завтра / Гос. бюджетное образовательное учреждение высш. проф. образования «Пермский гос. мед. ун-т им. акад. Е.А. Вагнера» М-ва здравоохранения Российской Федерации, М-во здравоохранения Пермского края [сост.: И.П. Корюкина, Н.И. Аверьянова]; под общ. ред. Н.И. Аверьяновой. Пермь: Изд-во Пермского нац. исследовательского политехнического ун-та 2015; 363.

⁴ Там же.

дицинской помощи. На основе ее исследований были внедрены в практику инновационные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний у детей, а также созданы актуальные образовательные программы. История медицины Пермского края не была бы

полной без упоминания о вкладе Аделаиды Ивановны Егоровой в дело охраны здоровья подрастающего поколения, и ее наследие продолжает вдохновлять новые поколения врачей и педагогов, стремящихся к улучшению здоровья и благополучия детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 28.04.2025

Одобрена: 09.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Профессор Аделаида Ивановна Егорова: вклад в развитие педиатрии и педиатрического образования в Пермском крае: к 100-летию со дня рождения / Ю.А. Уточкин, М.Г. Вardanyan, В.А. Гусев, И.Д. Алексеев // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 196–199. DOI: 10.17816/pmj423196-199

Please cite this article in English as: Utochkin Yu.A., Vardanyan M.G., Gusev V.A., Alekseev I.D. Professor Adelaida Ivanovna Egorova: contribution to the development of pediatrics and pediatric education in the Perm region (on the occasion of the 100th anniversary of her birth). *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 196-199. DOI: 10.17816/pmj423196-199

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2025. Т. XLII. № 3

Выход в свет 27.06.2025. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 21,0. Тираж 50 экз. Заказ № 099.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.