



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ**

УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВАГНЕРА

1916



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**4' 2025
ТОМ 42**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

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

ТОМ 42

4'2025

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, ВАК, 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. Камилова, 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

4'2025

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

ULRICH'S
PERIODICALS DIRECTORY

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
СУБИНТЕКСТА
LIBRARY.RU



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. Zholyudov, 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

И.Е. Мишина, К.А. Блинова, А.С. Парфенов, Е.В. Березина, О.В. Хорошилова, М.В. Жабурина
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ В ПРОГРАММАХ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова, В.Е. Владимирский, Е.Н. Смирнова, Е.С. Трофимова, А.А. Юсупова
ФЕНОТИПЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЛЮДЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Породиков, А.Н. Биянов, В.Б. Арутюнян, Ф.Ф. Азимов, М.А. Барулина, Я.Н. Иванов
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ МАТЕМАТИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Ф.Я. Тухашева, А.В. Маркова, В.Г. Желобов, О.Г. Горячева, Е.Г. Малелин, К.Д. Мехоношин
АНАЛИЗ ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

В.Ф. Спири, Г.А. Безрукова
РОЛЬ ПИТАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ СЛУХА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.П. Калашникова, Г.В. Анисимов, М.О. Сатюкова, Б.Г. Анисимова
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ УЧЕБНЫХ НАВЫКОВ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ Г. ПЕРМИ

М.В. Манаева
ОЦЕНКА УРОВНЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В ОТДЕЛЕНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

Е.А. Кoryмасов, А.В. Фесюн, М.Ю. Хорошилов
КОЛОСТОМИЯ ПРИ ОСТРОЙ ОПУХОЛЕВОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ДЕЖУРНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

LITERATURE REVIEW

5 *I.E. Mishina, KA Blinova, AS Parfenov, E.V. Berezina, O.V. Khorosbilova, M.V. Zhaburina*
POTENTIAL APPLICATION OF CONTINUOUS PULSE OXIMETRY IN CARDIAC REHABILITATION PROGRAMS: SCIENTIFIC REVIEW

20 *T.P. Shevlyukova, I.A Bulatova, V.E. Vladimirsky, E.N. Smirnova, E.S. Trofimova, AA Yusupova*
PHENOTYPES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PEOPLE WITH NORMAL AND INCREASED BODY MASS: ISSUES OF EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY, CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES AND DIAGNOSTIC APPROACHES. LITERATURE REVIEW

41 *AA Porodikov, AN. Biyanov, V.B. Arutyunyan, F.F. Azimov, M.A Barulina, Ya.N. Ivanov*
APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MATHEMATICAL MODELING OF CORONARY BLOOD FLOW

55 *F.Ya. Tukhasheva, AV. Markova, V.G. Zbelobov, O.G. Goryacheva, E.G. Malelin, K.D. Mekhonosbin*
ANALYSIS OF THE CAUSES OF LETHAL OUTCOME IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

64 *V.F. Spirin, G.A Bezrukova*
THE ROLE OF NUTRITION IN THE FORMATION OF HEARING DISORDERS: LITERATURE REVIEW

ORIGINAL STUDIES

78 *T.P. Kalashnikova, G.V. Anisimov, M.O. Satyukova, B.G. Anisimova*
PREVALENCE OF LEARNING SKILLS DEVELOPMENT DISORDERS AMONG PRIMARY SCHOOLCHILDREN IN THE CITY OF PERM

87 *M.V. Manaeva*
ASSESSMENT OF DENTAL CARE LEVEL IN PEDIATRIC PALLIATIVE CARE UNIT

94 *EA Korymasov, AV. Fesyun, M.Yu. Khorosbilov*
COLOSTOMY FOR ACUTE TUMORAL LARGE INTESTINE OBSTRUCTION IN AN ON-CALL SURGICAL HOSPITAL: CLINICAL RECOMMENDATIONS AND REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

*М.К. Мирзабеков, М.И. Школьник, О.А. Богомолов,
Н.В. Трухачева, Н.Д. Тихонский*
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-
КЛЕТочный РАКОМ И ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ
ПОЧЕЧНОЙ И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ I–II УРОВНЯ,
ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ
ОТКРЫТЫМ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ ДОСТУПОМ

*М.М. Падруль, Н.В. Исаева, С.Н. Берсенева,
Е.В. Черкасова, А.А. Горохова*
ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
КРИТИЧЕСКИХ АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЙ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*С.И. Рапекта, А.А. Слетов, Н.В. Исаева,
Г.И. Антаков, Н.Б. Лисков, Н.А. Быкова*
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
И ПАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ЛОКАЛИЗУЮЩИХСЯ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ
ОБЛАСТИ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В.В. Проничев, М.Н. Климентов, А.В. Леднева
СУЛЬФАТОБАРИЕВЫЙ БЕЗОАР ЖЕЛУДКА:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.В. Гуляева, А.С. Третьякова, Н.В. Минаева
СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЛАРИНГИТА С ТЯЖЕЛЫМИ
ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ
6 МЕСЯЦЕВ

ЮБИЛЕИ

*А.С. Благодравова, С.И. Рапекта, Ю.А. Уточкин,
О.С. Турсукова, Т.А. Дрокина, Н.А. Быкова*
«ЕЕ ПРОФЕССИЯ – ЕЕ ЖИЗНЬ»: К 85-ЛЕТИЮ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА
ФАИНЫ ИЛЬИНИЧНЫ КИСЛЫХ

105 *M.K. Mirzabekov, M.I. Shkolnik, O.A. Bogomolov,
N.V. Trukhacheva, N.D. Tikhonsky*
COMPARATIVE ANALYSIS OF SURVIVAL RATES
IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA
AND LEVEL I-II TUMOR THROMBUS OF THE RENAL
VEIN AND INFERIOR VENA CAVA UNDERGOING
OPEN VERSUS LAPAROSCOPIC SURGICAL
TREATMENT

115 *M.M. Padrul, N.V. Isaeva, S.N. Berseneva,
E.V. Cherkasova, A.A. Gorokhova*
LABORATORY MARKERS FOR PREDICTING CRITICAL
OBSTETRIC CONDITIONS

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

125 *S.I. Rapekta, A.A. Sletov, N.V. Isaeva,
G.I. Antakov, N.B. Liskov, N.A. Bykova*
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC ASPECTS
OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF NEOPLASTIC,
INFLAMMATORY AND PARASITIC DISEASES
LOCALIZED IN THE MAXILLOFACIAL
REGION

CLINICAL CASE

136 *V.V. Pronichev, M.N. Klimentov, A.V. Ledneva*
GASTRIC BARIUM SULFATE BEZOAR:
CLINICAL OBSERVATION

145 *O.V. Gulyaeva, A.S. Tretyakova, N.V. Minaeva*
A CASE OF RECURRENT COURSE OF ACUTE
OBSTRUCTIVE LARYNGITIS WITH SEVERE
RELAPSES IN A 6-MONTH-OLD BABY

ANNIVERSARY

152 *A.S. Blagonravova, S.I. Rapekta, Yu.A. Utchkin,
O.S. Tursukova, T.A. Drokina, N.A. Bykova*
“HER PROFESSION IS HER LIFE”: ON THE 85TH
BIRTHDAY OF DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES,
PROFESSOR FAINA ILYINICHNA KISLYKH

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.1

DOI: 10.17816/pmj4245-19

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ В ПРОГРАММАХ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР

**И.Е. Мишина^{1,2}, К.А. Блинова^{1*}, А.С. Парфенов¹, Е.В. Березина¹,
О.В. Хорошилова³, М.В. Жабурина¹**

¹Ивановский государственный медицинский университет,

²Санкт-Петербургский государственный университет,

³Кардиологический диспансер, г. Иваново, Российская Федерация

POTENTIAL APPLICATION OF CONTINUOUS PULSE OXIMETRY IN CARDIAC REHABILITATION PROGRAMS: SCIENTIFIC REVIEW

**I.E. Mishina^{1,2}, K.A. Blinova^{1*}, A.S. Parfenov¹, E.V. Berezina¹,
O.V. Khoroshilova³, M.V. Zhaburina¹**

¹Ivanovo State Medical University,

²Saint Petersburg State University,

³Cardiology Center, Ivanovo, Russian Federation

© Мишина И.Е., Блинова К.А., Парфенов А.С., Березина Е.В., Хорошилова О.В., Жабурина М.В., 2025

e-mail: xenny7@yandex.ru

[Мишина И.Е. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики, профессор кафедры последипломного медицинского образования, первый заместитель директора Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7659-8008; Блинова К.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-2896-8764; Парфенов А.С. – кандидат технических наук, доцент кафедры физики, химии и математики, ORCID: 0000-0002-5729-4121; Березина Е.В. – доктор технических наук, доцент, заведующая кафедрой физики, химии и математики, ORCID: 0000-0002-6958-0619; Хорошилова О.В. – врач-кардиолог поликлиники, ORCID: 0000-0003-0487-7697; Жабурина М.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ORCID: 0000-0003-4028-0708].

© Mishina I.E., Blinova K.A., Parfenov A.S., Berezina E.V., Khoroshilova O.V., Zhaburina M.V., 2025

e-mail: xenny7@yandex.ru

[Mishina I.E. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice, Professor of the Department of Postgraduate Medical Education, First Deputy Director of the Medical Institute, ORCID: 0000-0002-7659-8008; Blinova K.A. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, ORCID: 0000-0002-2896-8764; Parfenov A.S. – PhD (Technical Sciences), Associate Professor of the Department of Physics, Chemistry and Mathematics, ORCID: 0000-0002-5729-4121; Berezina E.V. – Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physics, Chemistry and Mathematics, ORCID: 0000-0002-6958-0619; Khoroshilova O.V. – Cardiologist, ORCID: 0000-0003-0487-7697; Zhaburina M.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, ORCID: 0000-0003-4028-0708].

Настоящий обзор посвящен оценке необходимости постоянного мониторинга SpO₂ во время физических упражнений с помощью носимых устройств при проведении дистанционной кардиологической реабилитации. Мониторинг жизненно важных показателей пациентов в режиме реального времени и наличие обратной связи в дистанционной реабилитации возможно обеспечить через применение удаленных технологий. Носимые датчики во время тренировки позволяют контролировать пульс, показатели электрокардиографии, артериального давления. Показатели сатурации измеряются реже, хотя могут обладать большей диагностической ценностью. Поиск проводился в базе данных PubMed, Scopus, Web of Science, PEDro, Google Scholar. На январь 2025 г. было отобрано 62 источника, в том числе Кокрейновские и систематические обзоры.

Сатурация крови может быть измерена только при помощи пульсоксиметра, работа которого основана на законе Бугера – Ламберта – Бера и излучает две длины волны, измерение может проводиться трансмиссионным и рефлективным методами. В медицинских сертифицированных приборах данные передаются в технологическую систему и оцениваются обученным медицинским персоналом. Браслеты и кольца показали наибольшее удобство и надежность для фиксации пульсоксиметра. Непрерывный мониторинг сатурации кислорода во время нагрузочных проб и физической тренировки позволяет обеспечить их безопасность и провести коррекцию нагрузки. При подключении к телемедицинской платформе система должна обеспечивать непосредственное взаимодействие врача и пациента с контролем жизненно важных параметров.

При проведении кардиореабилитации необходимо надежное сертифицированное медицинское изделие, обеспечивающее непрерывный мониторинг. Контроль за жизненно важными параметрами осуществляется при помощи устройства с необходимыми датчиками, системы обратной связи с пациентом и телемедицинской платформы для сохранения и анализа полученных данных, к которой имеет доступ медицинский персонал.

Ключевые слова. Кардиореабилитация, непрерывный мониторинг, сатурация кислорода, телемедицинские технологии.

Real-time monitoring of patients' vital signs and feedback in virtual rehabilitation can be achieved through the use of remote technologies. Wearable sensors during training allow monitoring of heart rate, electrocardiography, and blood pressure. Oxygen saturation indicators are measured less frequently, although they may have greater diagnostic value. The search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, PEDro, and Google Scholar databases. As of January, 62 sources, including Cochrane and systematic reviews, had been selected.

Blood oxygen saturation can only be measured using a pulse oximeter, which operates on the Bouguer-Lambert-Beer law and emits two wavelengths; the measurement can be carried out by transmission and reflective methods. In medically certified devices, the data are transmitted to the technological system and evaluated by trained medical personnel. Bracelets and rings have shown the greatest convenience and reliability for fixing pulse oximeter. Continuous monitoring of oxygen saturation during stress tests and physical training ensures their safety and allows the load adjustment. When connected to a telemedicine platform, the system should ensure direct interaction between the doctor and the patient with monitoring of vital parameters.

When conducting cardiac rehabilitation, a reliable certified medical device able to provide a continuous monitoring is required. Monitoring of vital parameters is carried out using a device with the necessary sensors, a patient feedback system and a telemedicine platform accessible to medical personnel for storing and analyzing the obtained data.

Keywords. Cardiac rehabilitation, continuous monitoring, oxygen saturation, telemedicine technologies.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Кардиологическая реабилитация (КР) рекомендует

ся в качестве ключевого многокомпонентного вмешательства для снижения этих показателей, уменьшения количества повторных госпитализаций и улучшения качества жизни [2; 3]. Программа КР включает физические упражнения, психологическое

консультирование и обучение по модификации факторов риска ССЗ. Но, несмотря на доказанные преимущества, приверженность пациентов к прохождению программ КР остается низкой, что чаще всего связано с ограниченной доступностью реабилитационных центров, расходами на транспорт, нежеланием участвовать в групповых программах, дефицитом времени и карьерными обязательствами.

Альтернативным решением может быть КР с применением телемедицинских технологий [4], которая позволяет пациентам участвовать в программах дистанционно, обеспечивая контроль физиологических параметров, взаимодействие с лечащим врачом и обучение навыкам оценки интенсивности физической нагрузки [5; 6]. Широкая доступность связи и значительный рост использования дистанционных технологий способствуют внедрению сложных персонализированных программ телемедицины у пациентов с ССЗ. Недавно опубликованные результаты Кокрейновского обзора [7], систематических обзоров клинических исследований [8–10] продемонстрировали высокую эффективность и осуществимость цифровой КР в улучшении физической активности (ФА) и качества жизни пациентов. Кроме того, систематический обзор, проведенный V. Antoniou et al. [11], показал, что применение дистанционной КР приводит к снижению частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и показателей повторной госпитализации.

Применение удаленных технологий и носимых датчиков в КР позволило проводить мониторинг показателей пациентов в режиме реального времени, обеспечивая постоянное наблюдение и необходимую обратную связь [12; 13]. При помощи различных датчиков оцениваются характеристики ФА (продолжительность и интенсивность проводимой тренировки, пройденное рас-

стояние), частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления (АД), показателей электрокардиографии (ЭКГ), оксигенации крови (SpO_2). Наблюдение за физиологическими параметрами позволяет адаптировать программу реабилитации к индивидуальным возможностям пациента, установить реалистичные цели, а измерение в динамике помогает оценить, насколько эффективно реабилитационные мероприятия помогают улучшить функционирование организма [14; 15].

Применяемые в дистанционной КР носимые датчики могут использоваться в режиме постоянного круглосуточного мониторинга, при проводимой тренировке или в различные ее периоды, а также могут работать автоматически или требуют участия пользователя. В большинстве исследований, посвященных телемедицинской КР, во время тренировки проводилась оценка показателей сердечно-сосудистой системы: контроль ЧСС [16; 17], показателей ЭКГ [18; 19], а до и после физических упражнений измерялось АД [20–22]. Оценка оксигенации крови также проводилась до и после физической активности [23], хотя снижение SpO_2 во время тренировки может обладать большей диагностической ценностью.

Цель исследования – изучение необходимости непрерывного мониторинга SpO_2 во время проведения кардиотренировок и разработка рекомендаций по его практическому применению на основе анализа систематических обзоров и метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск проводился в базе данных PubMed, Scopus, Web of Science, PEDro, Google Scholar, по ключевым словам: «динамическая пульсоксиметрия», «физические

упражнения», «непрерывный мониторинг оксигенации». Всего на январь 2025 г. было отобрано 62 источника, из которых 22 (35,5 %) составили систематические обзоры, 2 (3,2 %) – Кокрейновские обзоры, 38 (61,3 %) – рандомизированные клинические исследования. Временной период публикации статей – последние 15 лет, оцениваемое вмешательство состояло из программы упражнений с контролем сатурации кислорода; выборка включала пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и/или имеющих хроническую сердечную недостаточность; результат вмешательства оценивался по наличию жалоб и клинических проявлений, параметрам оценки функции и/или структуры сердца, кардиореспираторной выносливости, пикового потребления кислорода ($VO_{2\text{пик}}$). Последний поиск осуществлялся 1 февраля 2025 г.

МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ ПРИ ПОМОЩИ НОСИМЫХ ДАТЧИКОВ

Оксигенацию крови в КР чаще всего измеряют с помощью пульсоксиметра – небольшого прибора, который крепится на палец руки или мочку уха и определяет уровень насыщения гемоглобина крови кислородом неинвазивным методом.

Принцип работы пульсоксиметра основан на законе Бугера – Ламберта – Бера, который позволяет оценить концентрацию вещества на основе интенсивности поглощенного света. Гемоглобин в зависимости от его оксигенации способен в разной степени поглощать свет определенной длины волны при его прохождении через участок ткани. Датчик фиксируется на участке тела пациента и содержит два диода, которые излучают монохроматический свет с длиной волны 660 и 940 нм соответственно. Указанные параметры выбраны потому, что оксигенированный (HbO_2) и дезоксигенированный ге-

моглобин (Hb) в этих условиях поглощают свет по-разному, и определение SpO_2 происходит при расчете их соотношения. Свет проходит через ткани тела человека и воспринимается фотодетектором (трансмиссионное измерение). Показатель сатурации отражается на дисплее пульсоксиметра [23].

Также существуют устройства, работающие на принципе отражения: источник света и фотодетектор находятся на одной стороне (рефлективное измерение). Для долговременного мониторинга в кардиореабилитации T. Leppänen et al. [24] рекомендуют рефлективную технологию из-за ее универсальности и меньшего числа артефактов при движении. Но при расчете SpO_2 необходимо учитывать, что при любом методе измерения происходит рассеяние света в тканях, которое связано с разницей в показателе преломления между клеточными органеллами и клеточной жидкостью, а также между внутриклеточной, внеклеточной жидкостями и крови. Поэтому связь между физиологическим и измеряемым параметром SpO_2 не может быть получена непосредственно из расчетов, основанных на законе Бугера – Ламберта – Бера о поглощении света в HbO_2 и Hb, а определяется экспериментально для каждого типа датчиков пульсоксиметра путем калибровки: SpO_2 измеряется у здоровых добровольцев одновременно с содержанием кислорода в артериальной крови при помощи газового анализатора [25].

В настоящее время появилось много исследований, предлагающих использование фотоплетизмографии (ФПГ) для измерения оксигенации крови [26; 27]. Метод ФПГ основан на измерении объема крови в тканях через оптическое поглощение света. В наиболее распространенной методике ФПГ (трансмиссионный режим) ткань облучается светоизлучающим диодом, а интенсивность света измеряется фотодатчи-

ком на другой стороне ткани. Ударный объем крови увеличивает оптическую плотность и длину пути через освещенную ткань (из-за внутрисосудистого увеличения количества эритроцитов и светопоглощающего гемоглобина, который они несут), что уменьшает интенсивность света на фотодетекторе. Амплитуда сигнала ФПГ связана с максимальным изменением объема крови во время систолы [25; 28].

При проведении ФПГ обычно используется одна длина волны излучения (чаще всего зеленый свет или волны инфракрасного диапазона). Но для измерения сатурации необходимо использовать две длины волны (красный и инфракрасный свет), так как только с их помощью можно различить HbO_2 и Hb . Одна длина волны при ФПГ позволяет измерять только ЧСС, вариабельность сердечного ритма, характеристики пульсовой волны, но не уровень кислорода в крови [29].

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НОСИМЫХ ДАТЧИКОВ

В настоящее время было разработано и произведено множество носимых датчиков для получения данных о физиологических параметрах. Среди них можно выделить два типа:

1. Коммерческие устройства: смарт-часы, «умные» часы или «фитнес-браслеты», измеряющие SpO_2 при помощи отражения. Такие устройства часто снабжаются функцией контроля ЭКГ, ЧСС и физической активности. Они записывают и контролируют параметры мгновенно или в течение короткого периода (1–2 мин), но круглосуточную непрерывную запись осуществлять не могут. Коммерческие приборы не могут отражать фиксируемые жизненные показатели в едином отчете, чтобы предложить врачу полный набор данных и подробное определение состояния здоровья пациента.

2. Медицинские сертифицированные приборы, которые регистрируют основные показатели жизнедеятельности, передают данные в интегрированную технологическую систему, состоящую из нескольких компонентов: носимого устройства, алгоритмов обработки и фильтрации (обеспечивающие точность и высокое качество полученных данных, а также исключение артефактов) и медицинского отчета, соответствующего международным стандартам. В зависимости от цели применения различается длительность измерения SpO_2 :

1. Мгновенно: общепринятое применение, осуществляемое путем помещения кончика пальца на датчик, в то время как рука пациента находится в состоянии покоя. На дисплее прибора отображаются значения пульса и оксиметрии [30].

2. В течение длительных периодов времени при мониторинге SpO_2 у хронических пациентов в стабильных условиях. Используется обычный пульсоксиметр с пальцевым датчиком или специальный носимый датчик на запястье (груди, мочке уха) пациента, работающих по принципу передачи. Записанные данные затем передаются на персональный компьютер для обработки и анализа данных [31].

3. Удаленный мониторинг в режиме реального времени для контроля состояния здоровья пациента при выполнении программы КР (кардиотренировка, силовые упражнения). Осуществляться может при помощи носимого устройства с несколькими датчиками (АД, ЧСС, SpO_2 , движение и др.), которое обычно размещается на запястье или груди пациента, чтобы не вызывать дискомфорт и избежать ограничения движения. Измерения передаются на специальную платформу и доступны в мобильном приложении и/или на сайте, где оцениваются обученным медицинским персоналом [32; 33].

В настоящем обзоре будут рассмотрены клинические исследования, в которых применялись только медицинские сертифицированные устройства.

Также представляют интерес различные способы фиксации носимого датчика SpO_2 на теле человека при измерении физиологических параметров в течение длительного периода времени. Расположение пульсоксиметра на пальце является стандартным при клинических измерениях из-за простоты использования и высокого качества поступающего сигнала. Но такой метод неудобен для длительного мониторинга при физической активности или при сниженной перфузии крови в периферических тканях [30].

Смарт-часы, или «умные» часы, которые носят на запястье, находятся в разработке и совершенствуются в течение нескольких лет. Одно из первых устройств такого типа – AMON с беспроводным модулем передачи данных, впервые представленное в 2002 г. и обеспечивающее контроль ЧСС, SpO_2 , температуры кожи [34]. Затем появилось новое поколение смарт-часов с беспроводной и мобильной связью. Они удобны и комфортны в ношении, а также способны обеспечить длительный мониторинг жизненно важных функций. Однако точность показания датчиков при расположении на запястье зависит от плотности прилегания устройства к коже, а также от изменения положения руки при физической активности, когда велика вероятность появления артефактов [35].

Для измерения сатурации крови кислородом трансмиссионным методом стали предлагаться кольцевые датчики. Большинство из них находятся в стадии разработки, но уже имеющиеся устройства показали удобство при ношении и быструю адаптацию пациентов при применении в клинических условиях [36]. J.J. Mastrototaro et al. [37] провели проспективное клиническое исследование, в котором добровольцы были под-

ключены к аппаратам для введения дыхательной смеси, обедненной кислородом. Проводилось параллельное измерение SpO_2 путем введения в плечевую артерию специализированной канюли для анализа газового состава крови и при помощи тестовых датчиков, один из которых был размещен на кончике пальца, а другой в виде кольца. По результатам исследования оба тестовых медицинских устройства показали высокую точность измерения насыщения крови кислородом.

Расположение датчика на мочке уха также позволяет достоверно измерить SpO_2 , так как благодаря высокой плотности расположения сосудов полученные результаты обладают высокой точностью и подходят для пациентов с нарушениями периферического кровообращения. Однако при долговременном размещении такое положение датчика неудобно и может смещаться при физических упражнениях. Некоторые авторы предлагают использовать для этой цели внутриушной датчик [38]. Но применение устройств, которые крепятся к слуховому проходу, осложняется наличием множества артефактов, возникающих при движениях челюсти при жевании, разговоре или физических упражнениях [39]. При фиксации датчика на груди при помощи нагрудной повязки или липкого пластыря полученные результаты могут зависеть от дыхательных движений, а при физической нагрузке отмечается меньшее количество артефактов, при правильном размещении можно получить хороший и устойчивый сигнал. Исследователи отмечают, что при таком расположении устройств может возникнуть неудобство при частом перемещении датчика [40].

Для удобства регистрации жизненно важных показателей во время тренировки были разработаны мультисенсорные футболки, причем может использоваться как рефлективный, так и трансмиссионный ме-

тод фиксации сигнала. В ткань футболки интегрируются светодиодные и фотодиодные полосы с медными проводами для проведения сигнала в текстильном волокне, иногда источник света и детекторы представляют собой оптические волокна, вшитые в ткани [35]. Но в разработанной и представленной на рынке «умной одежде» используется метод ФПГ, который, как было сказано ранее, может применяться для регистрации ЧСС, вариабельности сердечного ритма, характеристик пульсовой волны, но не используется для определения SpO_2 . Также одежда для фиксирования носимых устройств пока не так удобна, поэтому внимание разработчиков направлено на интеграцию неинвазивных и гибких датчиков и уменьшение размера используемой электроники [41].

ПРЕИМУЩЕСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЕМЫЕ НЕПРЕРЫВНЫМ МОНИТОРИНГОМ САТУРАЦИИ КИСЛОРОДА

На начальных этапах становления КР с применением телемедицинских технологий измерение физиологических параметров проводилось до и после физической нагрузки. В исследовании R. Hwang et al. [23] программа телереабилитации была реализована с помощью синхронной платформы видеоконференций при помощи сети Интернет в домашних условиях. Пациентам были предоставлены автоматический сфигмоманометр и пульсоксиметр для самостоятельного контроля и устного сообщения уровня АД, ЧСС и SpO_2 в начале и конце каждой сессии физических упражнений. Проводились групповые тренировки под контролем терапевта, двусторонняя аудиовизуальная связь обеспечивала взаимодействие сторон. Применение данной технологии позволило обеспечить правильное выполнение упражнений пациентами в режиме реального времени, а изменения в программе реабилита-

ции могли вноситься с учетом полученных данных. Но для обеспечения безопасности пациента во время проведения кардиотренировок и своевременного выявления ухудшения его состояния необходим непрерывный мониторинг SpO_2 [42; 43].

В опубликованном обзоре P. Agarwala et al. [44] было показано, что применение непрерывного мониторинга SpO_2 во время проведения теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) повышает безопасность осуществления теста для пациентов, позволяя оценить дополнительные параметры. ТШХ был рекомендован для оценки сердечной и дыхательной функции в официальном руководстве ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [45]. Его проведение не требует сложного оборудования или технических знаний, в отличие от кардиопульмонального нагрузочного стресс-теста [46]. Пациенту предлагается в течение 6 мин пройти как можно большее расстояние по 30-метровому коридору с максимально возможной скоростью, причем первичным показателем результата является расстояние, пройденное за 6 мин, измеряемое в метрах. Изначально использование непрерывной пульсоксиметрии не предусматривалось во время проведения ТШХ [47]. Но после того как появилась возможность мониторинга ЧСС и SpO_2 во время прохождения теста [40], было доказано, что десатурация кислорода влияет на пройденное расстояние. Также было доказано, что произведение минимального уровня сатурации кислорода и пройденного расстояния прогнозирует заболеваемость и смертность при хронических респираторных заболеваниях [48; 49]. В исследовании Y. Matsuoka et al. [50] применили индексы, которые учитывают десатурацию, вызванную физической нагрузкой при ТШХ у пациентов с ССЗ. Авторы оценили индекс DDR (desaturation distance ratio) – произведение пройденного расстояния и самого низкого показателя са-

турации кислорода во время ТШХ [51; 52], и индекс DSP (distance-saturation product) – отношение площади десатурации (разница между максимально возможным SpO_2 (100 %) и SpO_2 пациента каждые 2 с) к пройденному расстоянию [53; 54]. Было показано, что десатурация кислорода во время прохождения теста влияет на пройденное расстояние у пациентов с ССЗ даже без легочных осложнений, а DDR более подходит, чем DSP, в качестве оценки физической активности. Все вышесказанное подчеркивает важную роль непрерывного мониторинга SpO_2 во время проведения ТШХ.

В работе M. Hermann et al. [55] была рассмотрена кардиореабилитация пациентов после перенесенной инфекции COVID-19. Аэробная программа состояла из дозированной контролируемой ходьбы в помещении или на открытом воздухе, во время выполнения которой проводилась пульсоксиметрия. Начальная интенсивность упражнений определялась при помощи ТШХ, а критериями прекращения или снижения интенсивности были снижение уровня SpO_2 менее 88 %, оценка воспринимаемого напряжения по шкале Борга более 16 баллов (шкала «6–20») и/или достижение субмаксимальной ЧСС. Авторы подчеркивают, что непрерывный мониторинг SpO_2 позволил обеспечить безопасность проведения физических упражнений. Для этой же группы пациентов F. Yang et al. [56] доказали эффективность проведения кардиопульмональной реабилитации в домашних условиях. Физические упражнения выполнялись под контролем физиологических параметров (ЭКГ, ЧСС, SpO_2), результаты измерения которых сообщались при помощи телефонной связи и позволяли лечащему врачу проводить коррекцию назначенной программы. M. Chan et al. [57] предложили для обеспечения непрерывного мониторинга SpO_2 использовать специальный нагрудный биосенсор, способ-

ный фиксировать сигналы ЭКГ и ФПГ с высокой точностью и передавать данные на удаленную платформу для оценки медицинским персоналом.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА SpO_2 В ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМАХ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ПОДДЕРЖКУ ДИСТАНЦИОННОЙ КР

Основополагающую роль в обеспечении сложного и глубокого анализа полученных биоэлектрических и биометрических сигналов с носимых датчиков играют различные инструменты искусственного интеллекта, которые включают предварительную обработку сигнала, извлечение характеристик, их классификацию или кластеризацию, статистический анализ [58]. В недавно опубликованных работах были описаны телемедицинские системы, использующие носимые датчики для регистрации и мониторинга жизненно важных функций. Так, S. Marathe et al. [59] представили использование системы мониторинга пациентов с применением четырех датчиков: ЭКГ, АД, температуры и SpO_2 . Данные, собранные с датчиков, отправляются на модуль Wi-Fi и загружаются в облачное хранилище. Лечащий врач может просматривать их в удобное время, а обратная связь осуществляется при помощи телефонных звонков. I. Joseph et al. [60] в своем исследовании предлагают использовать телемедицинскую систему с фиксацией тех же параметров: ЭКГ, АД, температуры и SpO_2 , датчики которых подключены к сети Интернет. Полученные данные доступны через мобильное приложение или специальный сайт, что позволяет врачам в режиме реального времени контролировать состояние пациента и корректировать программу упражнений. Данную систему авторы предлагают использовать для мониторинга за проведением КР в удаленных районах при нехватке медицин-

ского персонала. С. Nwibor et al. [61] предлагают для проведения дистанционной КР использовать специально разработанный датчик, который получает и измеряет сигнал ФПГ, а затем сохраняет его на удаленной платформе ThinkSpeak. После компьютерной обработки сигнала производится оценка АД, ЧСС и SpO₂ пациента, доступные врачу в режиме реального времени.

НЕОБХОДИМЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К НОСИМОМУ УСТРОЙСТВУ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ SpO₂

В недавно опубликованном обзоре S. Nardini et al. [62] описали необходимые требования к носимому устройству для непрерывной регистрации SpO₂ при дистанционной реабилитации. Это должно быть полностью сертифицированное медицинское устройство, которое могло бы автоматически, без какого-либо вмешательства со стороны пациента, регистрировать пульс, АД, SpO₂, движение, кашель и чихание точно и последовательно, с высокой частотой дискретизации (менее 5 с). Доступ к данным, которые поступают с устройства, осуществляется в режиме реального времени, но также возможна непрерывная запись физиологических параметров для контроля состояния пациента. Оно должно быть простым и удобным для пациента, обладать надежностью, высоким ресурсом, долговечностью и стабильностью работы. Кроме того, устройство должно подключаться к телемедицинской платформе, где эксперт может анализировать данные, предоставлять диагностику, при необходимости корректировать назначенную программу реабилитации. Также система должна обеспечивать непосредственное взаимодействие врача и пациента. Все компоненты системы должны быть классифицированы как медицинское изделие, чтобы их можно было применять в клинических условиях. Вероятно, устройст-

во должно быть оснащено дисплеем для пациента, информируя его об изменениях в показателях, что может играть роль обучающего компонента в программе реабилитации.

Выводы

Измерение насыщения крови кислородом играет критически важную роль в кардиореабилитации. Для контроля могут использоваться только медицинские сертифицированные приборы, которые регистрируют основные показатели жизнедеятельности и формируют медицинский отчет, позволяющий врачу оценить состояние здоровья пациента и при необходимости провести коррекцию программы физических упражнений. Для фиксации датчика на длительный период времени могут использоваться разные устройства: кольцо, браслет, нагрудная повязка или липкий пластырь со встроенной аппаратурой. Мониторинг SpO₂ позволяет адаптировать программу реабилитации к индивидуальным возможностям пациента, установить реалистичные цели, а измерение SpO₂ в динамике помогает оценить, насколько эффективно реабилитационные мероприятия помогают улучшить функцию сердца и легких. При проведении ТШХ снижение уровня насыщения крови кислородом влияет на пройденное расстояние у пациентов с ССЗ даже без легочных осложнений, непрерывный мониторинг SpO₂ позволяет оценить дополнительный индекс: произведение пройденного расстояния и самого низкого показателя сатурации кислорода во время ТШХ более точно оценивает уровень физической активности. Применение телемедицинских систем позволяет использовать данный параметр для проведения дистанционной КР в отдаленных районах. Для обеспечения непрерывного мониторинга

при проведении КР необходимо надежное сертифицированное медицинское изделие, включающее устройство с датчиками жизненно важных параметров, телемедицинскую платформу для сохранения и анализа полученных данных, к которой имеет доступ медицинский персонал, и систему обратной связи с пациентом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Chong B., Jayabaskaran J., Jaubari S.M., Chan S.P., Gob R., Kueh M.T.W., Li H., Chin Y.H., Kong G., Anand V.V., Wang J.W., Muthiab M., Jain V., Mehta A., Lim S.L., Foo R., Figtree G.A., Nicholls S.J., Mamas M.A., Januzzi J.L., Chew N.W.S., Richards A.M., Chan M.Y. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; zwae281. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae281
2. Dibben G.O., Faulkner J., Oldridge N., Rees K., Thompson D.R., Zwisler A.D., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023; 44 (6): 452–469. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac747
3. Posadzki P., Pieper D., Bajpai R., Makaruk H., Könsigen N., Neubauss A.L., Semwal M. Exercise/physical activity and health outcomes: an overview of Cochrane systematic reviews. *BMC Public Health.* 2020; 20 (1): 1724. DOI: 10.1186/s12889-020-09855-3
4. Даїхес А.Н., Шулаев А.В., Шикалева А.А., Выговская Л.Е., Садыков М.М. Эффективность медицинской реабилитации с использованием телемедицинских технологий (обзор литературы). *Общественное здоровье и здравоохранение* 2023; 1 (76): 13–26. / Daiches A.N., Shulaev A.V., Shikaleva A.A., Vygovskaya L.E., Sadykov M.M. Efficiency of medical rehabilitation using telemedicine technologies (literature review). *Public Health and Healthcare* 2023; 1 (76): 13–26 (in Russian).
5. Dafny H.A., Champion S., Gebremichael L.G., Pearson V., Hendriks J.M., Clark R.A., Pinero de Plaza M.A., Gulyani A., Hines S., Beleigoli A. Cardiac rehabilitation, physical activity, and the effectiveness of activity monitoring devices on cardiovascular patients: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023; 9 (4): 323–330. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcad005
6. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Климова А.С., Таркова А.Р., Найденов Р.А., Кретов Е.И., Ломиворотов В.В. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25 (6): 3365. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3365 / Kamenskaya O.V., Logina I.Yu., Klinkova A.S., Tarkova A.R., Naidenov R.A., Kretov E.I., Lomivorotov V.V. Telemedicine systems in cardiac rehabilitation: a review of modern capabilities and prospects for application in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (6): 3365. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3365 (in Russian).
7. McDonagh S.T., Dalal H., Moore S., Clark C.E., Dean S.G., Jolly K., Cowie A., Afzal J., Taylor R.S. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 10 (10): CD007130. DOI: 10.1002/14651858.CD007130.pub5
8. Golbus J.R., Lopez-Jimenez F., Barac A., Cornwell W.K. 3rd, Dunn P., Forman D.E., Martin S.S., Schorr E.N., Supervia M. Digital technologies in cardiac rehabilitation: a science advisory from the American heart association. *Circulation* 2023; 148 (1): 95–107. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001150

9. Dwiputra B., Santoso A., Purwowyoto B.S., Radi B., Ambari A.M., Desandri D.R., Fatrin S., Pandhita B.A.W. Smartphone-based cardiac rehabilitation program improves functional capacity in coronary heart disease patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Heart*. 2023; 18 (1): 42. DOI: 10.5334/gh.1253
10. Heimer M., Schmitz S., Teschler M., Schäfer H., Douma E.R., Habibovic M., Kop W.J., Meyer T., Mooren F.C., Schmitz B. eHealth for maintenance cardiovascular rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023; 30 (15): 1634–1651. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad145
11. Antoniou V., Kapreli E., Davos C.H., Batalik L., Pepera G. Safety and long-term outcomes of remote cardiac rehabilitation in coronary heart disease patients: A systematic review. *Digit Health*. 2024; 10: 20552076241237661. DOI: 10.1177/20552076241237661
12. Chong M.S., Sit J.W.H., Kartbikesu K., Chair S.Y. Effectiveness of technology-assisted cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2021; 124: 104087. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104087
13. Jones A.K., Yan C.L., Rivera Rodriguez B.P., Kaur S., Andrade-Bucknor S. Role of wearable devices in cardiac telerehabilitation: A scoping review. *PLoS One* 2023; 18 (5): e0285801. DOI: 10.1371/journal.pone.0285801
14. Hu Y., Ding K., Wu G., Li X., Li J., Shang Z. The effect of technology-based home cardiac rehabilitation on risk factor modifications in coronary heart disease patients. A systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2024; 25 (2): 59. DOI: 10.31083/j.rcm.2502059
15. Pepera G., Antoniou V., Su J.J., Lin R., Batalik L. Comprehensive and personalized approach is a critical area for developing remote cardiac rehabilitation programs. *World J Clin Cases* 2024; 12 (12): 2009–2015. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i12.2009
16. Avila A., Claes J., Buys R., Azzawi M., Vanbees L., Cornelissen V. Home-based exercise with telemonitoring guidance in patients with coronary artery disease: Does it improve long-term physical fitness? *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27 (4): 367–377. DOI: 10.1177/2047487319892201
17. Batalik L., Dosbaba F., Hartman M., Batalikova K., Spinar J. Benefits and effectiveness of using a wrist heart rate monitor as a telerehabilitation device in cardiac patients: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (11): e19556. DOI: 10.1097/MD.00000000000019556
18. Bravo-Escobar R., González-Represas A., Gómez-González A.M., Montiel-Trujillo A., Aguilar-Jimenez R., Carrasco-Ruiz R., Salinas-Sánchez P. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17 (1): 66. DOI: 10.1186/s12872-017-0499-0
19. Cai C., Bao Z., Wu N., Wu F., Sun G., Yang G., Chen M. A novel model of home-based, patient-tailored and mobile application-guided cardiac telerehabilitation in patients with atrial fibrillation: A randomised controlled trial. *Clin Rehabil*. 2022; 36 (1): 40–50. DOI: 10.1177/026921552111032372
20. Gordon N.F., English C.D., Contractor A.S., Salmon R.D., Leighton R.F., Franklin B.A., Haskell W.L. Effectiveness of three models for comprehensive cardiovascular disease risk reduction. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (11): 1263–8. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02323-8
21. Varnfield M., Karunanithi M., Lee C.K., Honeyman E., Arnold D., Ding H., Smith C., Walters D.L. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in post-

myocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart* 2014 Nov; 100 (22): 1770–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305783

22. Maddison R., Rawstorn J.C., Stewart R.A.H., Benatar J., Whittaker R., Rolleston A., Jiang Y., Gao L., Moodie M., Warren I., Meads A., Gant N. Effects and costs of real-time cardiac telerehabilitation: randomised controlled non-inferiority trial. *Heart* 2019; 105 (2): 122–129. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313189

23. Hwang R., Bruning J., Morris N.R., Mandrusiak A., Russell T. Home-based telerehabilitation is not inferior to a centre-based program in patients with chronic heart failure: a randomised trial. *J Physiother.* 2017; 63 (2): 101–107. DOI: 10.1016/j.jphys.2017.02.017

24. Leppänen T., Kainulainen S., Korkalainen H., Sillanmäki S., Kulkas A., Töyräs J., Nikkonen S. Pulse oximetry: The working principle, signal formation, and applications. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1384: 205–218. DOI: 10.1007/978-3-031-06413-5_12

25. Nitzan M., Romem A., Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl)* 2014 Jul 8; 7: 231–9. DOI: 10.2147/MDER.S47319

26. Pirzada P., Wilde A., Harris-Birtill D. Remote photoplethysmography for heart rate and blood oxygenation measurement: A review. *IEEE Sensors Journal* 2024; 24 (15): 3436–23453. DOI: 10.1109/JSEN.2024.3405414

27. Lee I., Park N., Lee H., Hwang C., Kim J.H., Park S. Systematic review on human skin-compatible wearable photoplethysmography sensors. *Applied Sciences* 2021; 11 (5): 2313. DOI: 10.3390/app11052313

28. Reisner A., Shaltis P.A., McCombie D., Asada H.H. Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. *Anesthesiology* 2008; 108 (5): 950–8. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816c89e1

29. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas.* 2007; 28 (3): R1–39. DOI: 10.1088/0967-3334/28/3/R01

30. Marinari S., Volpe P., Simoni M., Aventaggiato M., De Benedetto F., Nardini S., Sanguinetti C.M., Palange P. Accuracy of a new pulse oximetry in detection of arterial oxygen saturation and heart rate measurements: The SOMBRERO Study. *Sensors (Basel)* 2022; 22 (13): 5031. DOI: 10.3390/s22135031

31. Tyagi P.K., Agarwal D. Systematic review of automated sleep apnea detection based on physiological signal data using deep learning algorithm: a meta-analysis approach. *Biomed Eng Lett.* 2023; 13 (3): 293–312. DOI: 10.1007/s13534-023-00297-5

32. Hearn E.L., Byford J., Wolfe C., Agyei C., Hodgkinson P.D., Pollock R.D., Smith T.G. Measuring arterial oxygen saturation using wearable devices under varying conditions. *Aerosp Med Hum Perform.* 2023; 94 (1): 42–47. DOI: 10.3357/AMHP.6078.2023

33. Prieto-Avalos G., Cruz-Ramos N.A., Alor-Hernández G., Sánchez-Cervantes J.L., Rodríguez-Mazabua L., Guarneros-Nolasco L.R. Wearable devices for physical monitoring of heart: A review. *Biosensors (Basel)* 2022; 12 (5): 292. DOI: 10.3390/bios12050292

34. Anliker U., Ward J.A., Lukowicz P., Tröster G., Dolveck F., Baer M., Keita. F, Schenker E.B., Catarsi F., Coluccini L., Belardinelli A., Sbklarski D., Alon M., Hirt E., Schmid R., Vuskovic M. AMON: a wearable multiparameter medical monitoring and alert system. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2004; 8 (4): 415–27. DOI: 10.1109/titb.2004.837888

35. Prieto-Avalos G., Cruz-Ramos N.A., Alor-Hernández G., Sánchez-Cervantes J.L., Rodríguez-Mazabua L., Guarneros-Nolasco L.R. Wearable devices for physical monitoring of heart: A review. *Biosensors (Basel)* 2022; 12 (5): 292. DOI: 10.3390/bios12050292

36. Fiore M., Bianconi A., Sicari G., Conni A., Lenzi J., Tomaiuolo G., Zito F., Golinelli D., Sanmarchi F. The use of smart rings in health monitoring – A meta-analysis. *Applied Sciences* 2024; 14 (23): 10778. DOI: 0.3390/app142310778
37. Mastrototaro J.J., Leabman M., Shumate J., Tompkins K.L. Performance of a wearable ring in controlled hypoxia: A prospective observational study. *JMIR Form Res.* 2024; 8: e54256. DOI: 10.2196/54256
38. Choi J.Y., Jeon S., Kim H., Ha J., Jeon G.S., Lee J., Cho S.I. Health-related indicators measured using earable devices: systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2022; 10 (11): e36696. DOI: 10.2196/36696
39. Azudin K., Gan K.B., Jaafar R., Ja'afar M.H. The principles of hearable photoplethysmography analysis and applications in physiological monitoring – A review. *Sensors (Basel)* 2023; 23 (14): 6484. DOI: 10.3390/s23146484
40. Charlton P.H., Kyriaco P.A., Mant J., Marozas V., Chowienczyk P., Alastruey J. Wearable photoplethysmography for cardiovascular monitoring. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng.* 2022; 110 (3): 355–381. DOI: 10.1109/JPROC.2022.3149785
41. D'Abbondanza N., Ferrazza M., Lucangeli L., Piuizzi E., Pallotti A. Sensorized T-shirt for cardiological patients in telemonitoring. *Engineering Proceedings* 2021; 11 (1): 48. DOI: 10.3390/ASEC2021-11130
42. Viderman D., Seri E., Aubakirova M., Abdildin Y., Badenes R., Bilotta F. Remote monitoring of chronic critically ill patients after hospital discharge: A systematic review. *J Clin Med.* 2022; 11 (4): 1010. DOI: 10.3390/jcm11041010
43. Bowles T., Trentino K.M., Lloyd A., Trentino L., Jones G., Murray K., Thompson A., Halpin S., Waterer G. Outcomes in patients receiving continuous monitoring of vital signs on general wards: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Digit Health* 2024; 10: 20552076241288826. DOI: 10.1177/20552076241288826
44. Agarwala P., Salzman S.H. Six-minute walk test: Clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest.* 2020; 157 (3): 603–611. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.014
45. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (1): 111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
46. Coulsbed A., Coulsbed D., Pathan F. Systematic review of the use of the 6-minute walk test in measuring and improving prognosis in patients with ischemic heart disease. *CJC Open.* 2023; 5 (11): 816–825. DOI: 10.1016/j.cjco.2023.08.003
47. Ngueleu A-M., Barrette S., Buteau C., Robichaud C., Nguyen M., Everard G., Batcho C.S. Impact of pathway shape and length on the validity of the 6-minute walking test: A systematic review and meta-analysis. *Sensors* 2025; 25 (1): 17. DOI: 10.3390/s25010017
48. Rasekaba T., Lee A.L., Naughton M.T., Williams T.J., Holland A.E. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009; 39 (8): 495–501. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01880.x
49. Williams G.J., Al-Baraikhan A., Rademakers F.E., Ciravegna F., van de Vosse F.N., Laurie A., Rothman A., Ashley E.A., Wilkins M.R., Lawford P.V., Ombolt S.W., Wisløff U., Hose D.R., Chico T.J.A., Gunn J.P., Morris P.D. Wearable technology and the cardiovascular system: the future of patient assessment. *Lancet Digit Health* 2023; 5 (7): e467–e476. DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00087-0

50. Matsuoka Y., Horio T., Ono M., Yoshimura R., Fukuda K., Shimizu M., Nakao K., Ito S., Asakura Y., Izumiya Y., Fukuda D., Kasayuki N., Fujimoto K. Evaluation of novel indices of walking performance taking oxygen desaturation into account during six-minute walk test in cardiovascular disease patients. *Heart Vessels*. 2024; 39 (10): 877–883. DOI: 10.1007/s00380-024-02411-8
51. Lettieri C.J., Nathán S.D., Browning R.F., Barnett S.D., Ahmad S., Shorr A.F. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006; 100 (10): 1734–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.02.004
52. Torres-Castro R., Núñez-Cortés R., Larrateguy S., Alsina-Restoy X., Barberà J.A., Gimeno-Santos E., García A.R., Sibila O., Blanco I. Assessment of exercise capacity in post-COVID-19 patients: How is the appropriate test chosen? *Life (Basel)* 2023; 13 (3): 621. DOI: 10.3390/life13030621
53. Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G., Kawassaki Ade M., Kairalla R.A., Carvalho C.R. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65 (9): 841–6. DOI: 10.1590/s1807-59322010000900005
54. Child C.E., Kelly M.L., Sizelove H., Garvin M., Williams J., Kim P., Cai H.D., Luo S., McQuade K.J., Swenson E.R., Wise A.T., Lynch Y.T., Ho L.A., Brown M.B. A remote monitoring-enabled home exercise prescription for patients with interstitial lung disease at risk for exercise-induced desaturation. *Respir Med*. 2023; 218: 107397. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107397
55. Hermann M., Pekacka-Egli A.M., Witassek F., Baumgaertner R., Schoendorf S., Spielmanns M. Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation after COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020; 99 (10): 865–869. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001549
56. Yang F., Liu N., Hu J.Y., Wu L.L., Su G.S., Zhong N.S., Zheng Z.G. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Chinese* 2020; 43 (3): 180–182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.007
57. Chan M., Ganti V.G., Heller J.A., Abdallah C.A., Etemadi M., Inan O.T. Enabling continuous wearable reflectance pulse oximetry at the sternum. *Biosensors (Basel)* 2021; 11 (12): 521. DOI: 10.3390/bios11120521
58. Nascimento L.M.S.D., Bonfati L.V., Freitas M.B., Mendes Junior J.J.A., Siqueira H.V., Stevan S.L. Jr. Sensors and systems for physical rehabilitation and health monitoring – A review. *Sensors (Basel)* 2020; 20 (15): 4063. DOI: 10.3390/s20154063
59. Marathe S., Zeesban D., Thomas T., Vidhya S. A Wireless patient monitoring system using integrated ECG module, pulse oximeter, blood pressure and temperature sensor. 2019 International Conference on Vision Towards Emerging Trends in Communication and Networking (ViTECoN). Vellore, India 2019; 1–4. DOI: 0.1109/ViTECoN.2019.8899541
60. Joseph I., Anthony P., Astuti W., Lie Z.S., Iwan Solihin M. Inpatient monitoring system: Temperature, oxygen saturation, blood pressure, heart rate, and infusion automation based on ESP 32, IoT, and mobile application. 7th International Conference of Computer and Informatics Engineering (IC2IE). Bali, Indonesia 2024; 1–7. DOI: 10.1109/IC2IE63342.2024.10747852
61. Nwibor C., Haxba S., Ali M., Sakel M., Haxba A., Saunders K. Remote Health Monitoring System for the estimation of blood pressure, heart rate, and blood oxygen saturation level. *IEEE Sensors Journal* 2023; 23 (5): 401–5411. DOI: 10.1109/JSEN.2023.3235977
62. Nardini S., Corbanese U., Visconti A., Mule J.D., Sanguinetti C.M., De Benedetto F. Improving the management of patients with chronic cardiac and respiratory diseases by extending pulse-

oximeter uses: the dynamic pulse-oximetry. *Multidiscip Respir Med.* 2023; 18 (1): 922. DOI: 10.4081/mrm.2023.922

Финансирование. Данное исследование проведено в рамках выполнения государственного задания для ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ «Дистанционный кардиомониторинг в медицинской реабилитации» (SLFW-2024–0022), номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР 124031100012-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Вклад распределен следующим образом:

Блинова К.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Мишина И.Е. – анализ и интерпретация данных, проверка и редактирование рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Парфенов А.С. – обзор публикаций по теме статьи, анализ данных.

Березина Е.В. – анализ данных, проверка и редактирование рукописи.

Хорошилова О.В. – обзор публикаций по теме статьи.

Жабурин М.В. – обзор публикаций по теме статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, протокол № 3 от 31.10.2023.

Поступила: 17.03.2025

Одобрена: 02.07.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Возможности применения непрерывной пульсоксиметрии в программах кардиореабилитации: научный обзор / И.Е. Мишина, К.А. Блинова, А.С. Парфенов, Е.В. Березина, О.В. Хорошилова, М.В. Жабурина // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 5–19. DOI: 10.17816/pmj4245-19

Please cite this article in English as: Mishina I.E., Blinova K.A., Parfenov A.S., Berezina E.V., Khoroshilova O.V., Zhaburina M.V. Potential application of continuous pulse oximetry in cardiac rehabilitation programs: scientific review. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 5-19. DOI: 10.17816/pmj4245-19

Научный обзор

УДК 616.36-0003.826-06: 616-056.52-036.22-02-07-036.1

DOI: 10.17816/pmj42420-40

**ФЕНОТИПЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
У ЛЮДЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА:
ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОЛОГИИ,
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Т.П. Шевлюкова¹, И.А. Булатова^{2}, В.Е. Владимирский², Е.Н. Смирнова²,
Е.С. Трофимова³, А.А. Юсупова³*

¹Тюменский государственный медицинский университет,

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

³Клиника «Альтернатива Пермь», Российская Федерация

**PHENOTYPES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
IN PEOPLE WITH NORMAL AND INCREASED BODY MASS: ISSUES
OF EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY, CLINICAL AND PATHOGENETIC
FEATURES AND DIAGNOSTIC APPROACHES. LITERATURE REVIEW**

T.P. Shevlyukova¹, I.A. Bulatova^{2}, V.E. Vladimirsky², E.N. Smirnova²,
E.S. Trofimova³, A.A. Yusupova³*

¹Tyumen State Medical University,

²Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

³"Alternativa Perm" Clinic, Russian Federation

© Шевлюкова Т.П., Булатова И.А., Владимирский В.Е., Смирнова Е.Н., Трофимова Е.С., Юсупова А.А., 2025
e-mail: bula.1977@mail.ru

[Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, ORCID: 0000-0002-7019-6630; Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-7802-4796; Владимирский В.Е. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-6451-9045; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2727-5226; Трофимова Е.С. – врач-рефлексотерапевт, эксперт ассоциации коалиции здоровья БРИКС, невролог, директор; Юсупова А.А. – врач-терапевт].

© Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., Vladimirsky V.E., Smirnova E.N., Trofimova E.S., Yusupova A.A., 2025
e-mail: bula.1977@mail.ru

[Shevlyukova T.P. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Maternity and Childhood, ORCID: 0000-0002-7019-6630; Bulatova I.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, ORCID: 0000-0002-7802-4796; Vladimirsky V.E. – DSc (Medicine), Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, ORCID: 0000-0001-6451-9045; Smirnova E.N. – DSc (Medicine), Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-2727-5226; Trofimova E.S. – Reflexologist, Expert of the BRICS Health Coalition Association, Neurologist, Director of the Clinic; Yusupova A.A. – Therapist].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, достигая 20–40 % в популяции, и продолжает неуклонно расти. Однако у некоторых людей, имеющих избыток веса и ожирение, внутрипеченочное содержание жира сохраняется нормальным, в то время как у других при нормальном весе развивается НАЖБП даже при отсутствии метаболических факторов риска. Поэтому в последней терминологии стали выделять особый фенотип НАЖБП у лиц с нормальной массой тела, патофизиология и клинические проявления которого изучены недостаточно. В данном обзоре обобщаются литературные и собственные данные о распространенности фенотипов НАЖБП у лиц с нормальной и повышенной массой тела, факторах риска, клинико-патогенетических особенностях и диагностических подходах.

Необходима разработка алгоритмов скрининга, которые в меньшей степени зависят от индекса массы тела и уровня трансаминаз в печени, внедрение более точных стратегий лечения, основанных на патогенезе заболевания, и включение людей с нормальной массой тела в клинические исследования, связанные с НАЖБП, для выявления факторов, модулирующих риск стеатоза печени, в том числе при отсутствии клинически значимой метаболической дисфункции.

Ключевые слова. Печень, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, масса тела, метаболическая коморбидность.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic liver disease worldwide, affecting 20-40% of the population, and its prevalence continues to steadily increase. However, some individuals with overweight and obesity maintain normal intrahepatic fat content, while others with normal weight develop NAFLD even in the absence of metabolic risk factors. Therefore, recent terminology has introduced a distinct NAFLD phenotype in individuals with normal body weight, the pathophysiology and clinical manifestations of which remain insufficiently studied. This review summarizes literature and original data on the prevalence of NAFLD phenotypes in individuals with normal and increased body weight, risk factors, clinical and pathogenetic features, and diagnostic approaches.

There is a need to develop screening algorithms that are less dependent on BMI and liver transaminase levels, to implement more accurate treatment strategies based on the pathogenesis of the disease, and to include individuals with normal body weight in NAFLD-related clinical trials to identify factors modulating the risk of liver steatosis, including in the absence of clinically significant metabolic dysfunction.

Keywords. Liver, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, body weight, metabolic comorbidity.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, достигая 20–40 % в популяции, продолжает неуклонно расти и становится наиболее распространенным показанием для трансплантации печени [1; 2]. Наиболее часто НАЖБП регистрируется у лиц, имеющих избыточный вес и ожирение, которое увеличивает риск развития стеатоза печени более чем в 3,5 раза. Ожирение является основным фактором риска развития НАЖБП, распространенность которой прямо коррелирует с ростом индекса массы тела ИМТ [3; 4].

Однако у некоторых людей, имеющих избыток веса и даже ожирение, внутрипеченочное содержание жира сохраняется нормальным, в то время как у других при нормальном весе развивается НАЖБП даже при отсутствии метаболических факторов риска. Поэтому в последней терминологии стали выделять особый фенотип НАЖБП у лиц с нормальной массой тела (НМТ), у которых индекс массы тела (ИМТ) составляет менее 25 кг/м² (для азиатской расы менее 23 кг/м²) [5–9]. Патофизиология этого фенотипа изучена недостаточно. Некоторые характеристики фенотипов НАЖБП схожи у людей с ожирением и нормальным весом, однако не у всех людей с нормальным ве-

сом, страдающих НАЖБП, есть метаболические нарушения, предрасполагающие к дисфункции печени. Есть мнение, что в этом случае нужно учитывать влияние таких факторов, как питание, физическая активность, конституциональные и генетические особенности [7; 9; 10]. Пациенты с НАЖБП и НМТ, несмотря на более благоприятный метаболический профиль, не меньше, чем лица с ожирением, подвержены риску прогрессирования заболевания, что требует более детального изучения этого фенотипа НАЖБП, разработки алгоритмов раннего скрининга и стратегии лечения в зависимости от основной причины заболевания.

Цель исследования – обобщение литературных и собственных данных о распространенности фенотипов НАЖБП у лиц с нормальной и повышенной массой тела, факторах риска, клинико-патогенетических особенностях и диагностических подходах.

ФЕНОТИП НАЖБП у лиц с НМТ

Как было сказано выше, диагноз НАЖБП у лиц с НМТ выставляется при наличии этой патологии печени при ИМТ менее 25 кг/м^2 (для неазиатской расы) и менее 23 кг/м^2 (для азиатской расы). Снижение порога ИМТ у азиатов обусловлено более высокой распространенностью НАЖБП, висцерального ожирения и метаболических осложнений в этой этнической группе при одновременно меньшей распространенности у них общего ожирения [11]. Данный фенотип характеризуется наличием висцерального ожирения, саркопении, кардиометаболических рисков (артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии) и определен как «метаболически тучные люди с нормальным весом» (metabolically obese, normal-weight, MONW) [12; 13].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЖБП у лиц с НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Анализ заболеваемости НАЖБП, проведенный за 10-летний период – с 2005 по 2016 г., продемонстрировал значительный рост – с 25,5 до 37,8 %, который обусловлен растущими показателями ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире. По некоторым данным к 2030 г. прогнозируется увеличение случаев стеатоза печени на 21 %, стеатогепатита – на 63 % [14]. НАЖБП имеет различия в распространенности и тяжести в зависимости от этнической, региональной и гендерной принадлежности. В США стеатоз печени, по разным данным, встречается у 20–46 % населения, в Италии регистрируется у 16 % лиц, в Юго-Восточной Азии распространенность НАЖБП колеблется от 21 до 27,3 % [15], в России распространенность НАЖБП среди пациентов поликлиник составляет 37,3 %. Вариабельность НАЖБП также связана с этническими особенностями (45 % у латиноамериканцев, 33 % для европеоидной, 24 % для экваториальной расы) [14]. Гендерный и возрастной факторы также влияют на распространенность и риск прогрессирования НАЖБП. Многие исследования показывают, что мужчины имеют больший риск развития НАЖБП – до 50 % в популяции [16]. Однако за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин, особенно в постменопаузе, что связано в первую очередь с избыточным весом и ожирением, в том числе и висцеральным, которые регистрируются более чем у 40 % женщин после 45 лет и более чем у 50 % после 55 лет, а также с метаболической коморбидностью [17; 18]. По нашим данным, 46 % женщин в постменопаузе с НАЖБП и повышенной массой

тела имеют метаболические факторы риска (33 % пациенток имели два метаболических компонента, 13 % – три) [19].

Данные по распространенности НАЖБП у лиц с НМТ в популяции весьма неоднородные и составляют от 5 до 34 %, что связано с географическим фактором, методом определения НАЖБП, дизайном и размером выборки исследований [10]. Первые популяционные эпидемиологические исследования НАЖБП у лиц, не страдающих ожирением, были начаты в 2004 г. на азиатском континенте. В одном из первых исследований распространенность НАЖБП среди азиатского населения, не страдающего ожирением, составила более 23 %. При этом у них наблюдались те же факторы риска, которые имеются у лиц с повышенной массой тела, включая мужской пол, пожилой возраст и метаболическую коморбидность [20; 21]. В Китае в исследовании, в котором приняли участие 911 человек, распространенность НАЖБП среди людей, не страдающих ожирением, составила 19,3 % [22], в Японии – 15,2 % [23]. Распространенность НАЖБП среди бельгийцев, не страдающих ожирением и диабетом, которым была проведена биопсия печени из-за хронического заболевания печени, составила 2,8 % [24]. Самые высокие показатели распространенности НАЖБП (более 30 %) и повышенной резистентности к инсулину у некурящих мужчин азиатско-индийского происхождения наблюдались в Индии [25]. Комплексный метаанализ с использованием данных 84 исследований показал, что среди пациентов с НАЖБП 19,2 % участников были худыми [26]. Однако в другом исследовании в общей популяции, включающей всех людей независимо от наличия НАЖБП, только у 5,1 % была диагностирована НАЖБП при нормальном ИМТ. По данным

19 исследований, среди 49 503 людей с нормальным весом НАЖБП была диагностирована у 10,6 %. В целом в европейских странах распространенность НАЖБП у людей, не страдающих ожирением, оказалась выше, а в азиатских странах – ниже. Данные Глобального реестра, включающие информацию из 18 стран, показали, что примерно 8 % пациентов с НАЖБП имели нормальный ИМТ и меньше признаков метаболической коморбидности [27]. В другом крупном общенациональном европейском исследовании, включающем более 200 000 человек, 16,3 % с НАЖБП имели НМТ, 41 % – избыточный вес и 42,7 % страдали ожирением [28]. В России данные по распространенности НАЖБП среди лиц, не страдающих ожирением, очень немногочисленны. В Волгоградском регионе в когорте пациентов с НАЖБП доля лиц с НМТ составила 16,2 %, с избыточной массой тела и ожирением – 26,4 и 57,4 % соответственно [29], что сопоставимо с европейскими данными.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПОВ НАЖБП

Вариабельность течения и исходов НАЖБП связана с такими факторами, как возраст, пол, экология и факторы окружающей среды, этническая принадлежность, особенности питания, гормональные влияния, генетическая предрасположенность, метаболические заболевания и коморбидность, что приводит к формированию различных фенотипов этого заболевания [30]. У представителей обоих полов прогрессирование НАЖБП ассоциировано с такими метаболическими компонентами, как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия и гипертония, а также с возрастом.

НАЖБП связывают с частым употреблением в пищу сахарозы и фруктозы [31], что подтверждается и экспериментальными работами [32].

При фенотипе НАЖБП с повышенной массой тела (ПМТ) важную роль отводят дисфункции и липотоксичности жировой ткани, которая в процессе липолиза продуцирует свободные жирные кислоты, медиаторы воспаления, адипокины, что приводит к развитию инсулинорезистентности, воспаления, окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, а также к накоплению липидов в нежировых тканях, в том числе и в печени, с формированием НАЖБП [33–35]. Причем увеличение выраженности ожирения характеризуется нарастанием структурно-функциональных нарушений в печени [36]. Жировая ткань, особенно висцеральная, продуцирует провоспалительные цитокины и сосудисто-эндотелиальные факторы роста, что активизирует локальное воспаление в гепатоцитах, дисфункции эндотелия печеночных гемокapиллярах и приводит к прогрессированию НАЖБП [37–39]. У женщин с ПМТ течение НАЖБП может определять менопаузальный и эстрогенный статусы [40; 41]. Большую часть вариабельности – от 25 до 75 % НАЖБП – в популяции связывают также с генетическими факторами. Обнаружено несколько генов, которые влияют на обмен липидов в печени: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B1* и *GCKR* [42; 43]. Есть данные, что полиморфизм гена *VEGFA* и ряда цитокинов может влиять на развитие заболеваний печени [44–47].

Несмотря на схожие патологические изменения в печени, факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП у лиц с НМТ, пока не изучены в достаточной мере по сравнению с теми, у кого НАЖБП развивается на фоне ПМТ.

Однако в недавней литературе был выдвинут ряд факторов, которые, вероятно, влияют на риск развития и прогрессирования НАЖБП даже при отсутствии избыточного веса: тип питания, факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, эндокринная и метаболическая дисфункции. Помимо такого фактора, как высокое потребление фруктозы, сегодня обсуждается связь с НАЖБП у лиц с НМТ с дефицитом холина, важного питательного вещества для здоровья человека [48]. В исследованиях приводятся данные, что его дефицит в течение трех недель у здоровых добровольцев-мужчин повышает активность печеночных трансаминаз, а длительный дефицит холина провоцирует значительную дисфункцию печени у женщин в постменопаузе и у мужчин [48; 49]. Поскольку холин в более высоких концентрациях присутствует в продуктах животного происхождения, вегетарианцы и веганы могут иметь больший риск дефицита и, следовательно, более высокий риск НАЖБП из-за недостаточного потребления [50].

К другим факторам окружающей среды, которые могут влиять на НАЖБП, относятся употребление алкоголя и курение. У людей с НАЖБП употребление алкоголя в количестве более семи единиц в неделю значительно повышало вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и было связано со значительно более высоким уровнем осложнений в целом, а также сердечно-сосудистых и онкологических осложнений [51]. Роль умеренного потребления алкоголя и НАЖБП у худощавых людей еще не исследована. Курение сигарет связано с возникновением НАЖБП, прогрессированием до фиброза и повышенным риском развития тяжелых заболеваний печени [52].

Основным генетическим фактором риска НАЖБП, известным на сегодняшний день, является однонуклеотидный вариант, приводящий к замене I148M (rs738409) в гене *patatin-like* фосфолипаза-содержащего белка 3 (*PNPLA3*) [53]. Помимо *PNPLA3*, с НАЖБП связаны варианты *MBOAT7* (связанного с мембраной домена *O*-ацилтрансферазы 7) и *TM6SF2* (антигена 2 суперсемейства трансмембранных 6) [54]. Большинство исследований генетических ассоциаций проводилось на людях с классической НАЖБП, связанной с ожирением, и мало данных о людях с нормальной массой тела, имеющих стеатоз печени. В исследовании с участием 904 японцев, у которых распространенность НАЖБП составила 12,4; 41,4 и 59,1 % в группах с нормальным весом, избыточным весом и ожирением соответственно, генотип риска *PNPLA3* rs738409 (GG) увеличивал риск формирования НАЖБП у людей с НМТ более чем в два раза по сравнению с участниками с избыточным весом и ожирением [55]. При стратификации по ИМТ не было обнаружено различий в риске для аллелей *MBOAT7* или *TM6SF2*, связанных с НАЖБП. В исследовании с участием 187 австрийцев Фельдман и др. [56] обнаружили более высокую частоту аллелей риска *PNPLA3* у худощавых людей с НАЖБП, по сравнению с контрольной группой худых людей – то есть с частотой, сопоставимой таковой у пациентов с НАЖБП и ожирением. Генетический риск rs738409 также был связан с НАЖБП у худых людей в популяции Шри-Ланки [57] и у японских пациентов без ожирения [58]. Другие группы исследователей не обнаружили статистически значимых различий в аллелях риска НАЖБП в *PNPLA3* и *TM6SF2* между группами с разным весом. Варианты генов, участвующих в биосинтезе холина, а именно холинкиназы А, смягчали последствия диеты с низким со-

держанием холина, в то время как генетическая предрасположенность, состоящая из вариантов генов, участвующих в метаболизме холина и 1-углеродного метаболизма, была связана с тяжестью стеатоза печени [59].

Есть предположение, что НАЖБП у людей с НМТ может быть разновидностью эктопического отложения жира, схожим с липодистрофией. Липодистрофии – это группа разнородных редких генетических заболеваний, для которых характерен общий фенотип дефицита жировой ткани без недостатка питательных веществ или повышенного метаболизма [60]. Неспособность накапливать липиды в виде жира приводит к нескольким неблагоприятным осложнениям, включая НАЖБП и фиброз печени, который может привести к циррозу. Патогенные варианты в нескольких генах могут вызывать семейные частичные липодистрофии, в том числе гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (*PPARG*), ламин А/С (*LMNA*), перилин 1 (*PLIN1*), гормон-чувствительную липазу (*LIPE*), DFFA-подобный эффектор С, вызывающий гибель клеток (*CIDEA*), и гомолог 2 вирусного онкогена тимомы мышей *Akt* (*AKT2*) [61]. Генетические данные подтверждают такой механизм. Сообщалось о полигенном индексе риска, связанном с резистентностью к инсулину и снижением жировой массы в нижних конечностях, которые являются признаками липодистрофии и связи с НАЖБП и повышенным риском фиброза печени [62].

НАЖБП может развиваться на фоне эндокринных нарушений, часто усугубляя метаболические изменения, связанные с гормональной дисфункцией, снижение выработки эстрогена приводит к уменьшению экспрессии *PEMT*, что может повышать предрасположенность к развитию НАЖБП у женщин в постменопаузе с хро-

ническим дефицитом холина [63]. К другим потенциальным причинам НАЖБП у людей с НМТ относятся дисбактериоз кишечника, парентеральное питание, недоедание и прием определенных стеатогенных препаратов [10].

Развитие НАЖБП у пациентов с НМТ может быть объяснено функционированием оси «кишечник – печень». С развитием метаболизма и современных молекулярных технологий в патогенезе заболеваний печени выявляется роль микробных метаболитов, а также сложного взаимодействия микробиоты с организмом хозяина. Существует тесная структурная и функциональная взаимосвязь печени и кишечника. Печень получает через портальную вену 75 % своего кровоснабжения из кишечника, поэтому она постоянно подвергается воздействию факторов, вызванных метаболическими процессами в кишечнике, которые во многом определяются микробиотой. При нарушении кишечного барьера печень подвергается воздействию патологических факторов, поступающих из кишечника. В свою очередь изменение физиологических процессов в печени может стать причиной для развития дисфункции кишечника [64]. Заболевания печени приводят к дисбактериозу и чрезмерному бактериальному росту кишечника. Накапливающиеся данные продемонстрировали сложную связь между микробиотой кишечника и исходами хронических заболеваний печени [65; 66].

Более десяти лет назад систематический анализ кишечной микробиоты проводился при жировой болезни печени [67]. Связь между микробиотой и НАЖБП была обнаружена в различных популяционных когортах. Важно отметить, что особые профили микробиома кишечника могут влиять на течение болезни у пациентов с НАЖБП

[68]. В литературе чаще встречаются данные по увеличению отношения *Bacteroidetes/Firmicutes* у пациентов с НАЖБП [69; 70]. Однако в исследовании В. Wang et al. [71] у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми добровольцами было установлено увеличение количества бактерий типа *Firmicutes* и снижение количества бактерий *Bacteroidetes*. Снижение количества и метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium*, *Anaerosporeobacter*, *Coproccoccus* и *Ruminococcus*, которые обладают противовоспалительной активностью, продемонстрировано в целом ряде исследований. В педиатрической когорте НАЖБП Zhu et al. наблюдали значительное увеличение семейства *Enterobacteriaceae*, сопровождаемое возрастанием концентрации алкоголя в крови, по сравнению с больными ожирением и здоровыми лицами [72]. В китайском исследовании было обнаружено, что *Klebsiella pneumoniae* в процессе метаболизма продуцирует этанол, что способствовало развитию у пациентов НАЖБП [73]. К. Wijarnpreecha et al. провели метаанализ, который выявил значимую ассоциацию НАЖБП с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) (ОШ 3,82; 95 % ДИ 1,93–7,59; $p < 0,0001$) [74]. Другими исследователям также доказана связь между НАЖБП и СИБР [75]. Кроме того, обсуждается возможная роль *Helicobacter pylori* в патогенезе НАЖБП [76]. Последние исследования показали, что инфекция *H. pylori* может быть независимым фактором риска НАЖБП, увеличивающим тяжесть течения НАЖБП за счет нарушения функций печени, воспалительных реакций, влияния на процессы гликометаболизма и липидного обмена [77]. Возможные механизмы участия микробиоты в развитии патогенеза НАЖБП представлены в таблице.

Возможные механизмы участия микробиома в развитии патогенеза НАЖБП

№ п/п	Роль микробиоты	Объяснение участия в патогенезе НАЖБП
1	Экспрессия индуцированного голодом жирового фактора (Fiaf)	В настоящее время доказано, что нормальная микробиота кишечника способствует уменьшению экспрессии Fiaf, который является супрессором липопротеиновой липазы – ключевого регулятора высвобождения жирных кислот из богатых триглицеридами липопротеинов жировой ткани, скелетной и сократительной мускулатуры [78]
2	Регуляция проницаемости кишечного эпителиального барьера, связанная с уровнем липополисахарид-связывающего белка (LPS-белка) и липополисахаридов (ЛПС)	Содержание ЛПС, источником которых являются грамотрицательные бактерии, повышено у пациентов с НАЖБП. ЛПС активируют клетки Купфера и звездчатые клетки путем воздействия на их рецепторы – TLR4. Кроме того, ЛПС активируют индуктор воспаления NLRP3 инфламмосомы. В результате повышается продукция провоспалительных цитокинов в печени, т.е. ЛПС является индуктором некровапалительных поражений и развития фиброза у больных НАЖБП [79]
3	Активация механизмов врожденного иммунитета	Установлено, что микробиота кишечника высвобождает молекулярно-ассоциированные компоненты, которые по своей биологической сути являются лигандами Toll-like-рецепторов (TLR) [80]. В настоящее время доказано, что в патогенезе НАСГ у человека задействованы TLR 2, 4, 9-го типов [81]. Микробиота кишечника и выделяемые ею эндотоксины участвуют в механизме развития инсулинорезистентности посредством передачи TLR-сигналов, в частности, через TLR4 на поверхности моноцитов, тучных клеток, В-клеток, эпителия кишечника с системой CD14 [82]. В процессе связывания ЛПС с комплексом LPS-белок–TLR4 на клетках Купфера запускается внутриклеточный воспалительный каскад, активирующий ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-В) и связанную с ним продукцию провоспалительных цитокинов [83; 84]. TLR4 также экспрессируются на поверхности звездчатых клеток, под воздействием ЛПС последние могут активироваться, продуцировать компоненты внеклеточного матрикса и запускать фиброгенез в печени, который прогрессирует на фоне имеющейся эндотоксемии [85]
4	Деконъюгация желчных кислот (ЖК)	Микробиота деконъюгирует первичные желчные кислоты и изменяет соотношение первичных и вторичных ЖК. В свою очередь деконъюгированные ЖК посредством стимуляции ядерных фарнезоидных рецепторов X (FXR) запускают процесс отложения триглицеридов в печени [86]. В кишечнике FXR связывает ЖК, приводя к активации таргетного гена – фактора роста фибробластов 15 (FGF15). В свою очередь, FGF15 препятствует экспрессии 7-гидроксилазы холестерина в печени (Сур7a1), поддерживая ферментное соотношение в биосинтезе ЖК [87]. Вторичные ЖК сильнее активируют FXR, чем первичные [88]. Данные рецепторы по большей части экспрессируются в печени и почках, подвздошной кишке, поджелудочной железе и надпочечниках [89]. Рецепторы играют важную роль в метаболизме самих ЖК, глюкозы и липидов [90]. В печени ЖК непосредственно связываются с FXR, образуя комплекс, который улучшает метаболизм глюкозы и холестерина в печеночной ткани, уменьшая накопление жира в гепатоцитах [64]. Следует предположить, что при возникновении дисбиоза снижается деконъюгация первичных ЖК. А так как вторичные ЖК сильнее активируют FXR, то будет наблюдаться снижение супрессии воспалительных генов. На определенном этапе происходит срыв адаптивных механизмов у больных НАЖБП, что приводит к уменьшению экспрессии FXR, снижению выработки ЖК и их поступления в кишечник, в результате становится невозможным подавление бактериального роста и возникает неконтролируемое размножение патогенных бактерий кишечника. Патогенность грамположительных бактерий обеспечивают пептидогликаны и липотейхоевые кислоты [91]

№ п/п	Роль микробиоты	Объяснение участия в патогенезе НАЖБП
5	Генерация короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)	Известно, что бактерии кишечника, находясь в стабильном здоровом состоянии, после ферментации пищевых волокон производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), основные из которых – уксусная, пропионовая и масляная [92]. Это основной класс бактериальных метаболитов. Роль КЦЖК была изучена С.М. Sawicki (2017) и А. Koh (2016) и заключалась в обеспечении энергетическим субстратом колоноцитов, сбалансировании целостности кишечного барьера, контроле над воспалением в кишечнике и чувством насыщения. Попадая в печень через портальную вену, данные метаболиты используются в глюконеогенезе и липогенезе в качестве энергетического субстрата. КЦЖК из толстой кишки достигают системного кровотока и других тканей, что приводит к активации бурой жировой ткани, регулированию функции митохондрий печени, секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимуляции энергетического гомеостаза всего тела. Однако КЦЖК используются для синтеза ТГ в печени, избыток которых, в свою очередь, может привести к стеатозу. Кроме того, избыточное накопление КЦЖК приводит к ингибированию аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) в печени, увеличивая накопление СЖК печени вследствие снижения – окисления [93]. При попытке объяснения патогенетической связи НАЖБП и КЦЖК установлено, что последние связывают рецепторы, напрямую соединенные с G-белком, – GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2) и GPR109A, которые расположены на поверхности эпителиальных клеток кишечника, адипоцитов, гепатоцитов и бета-клеток поджелудочной железы. Микробиота кишечника – необходимый для нормального функционирования рецепторов GPR43 компонент, скорее всего, из-за синтеза бактериями КЦЖК, которые являются агонистами GPR43 [94]. Показано, что бутират активирует печеночную экспрессию рецепторов глюкагоноподобного пептида (GLP-1R) путем ингибирования гистондеацетилазы 2 (HDAC2), что улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП [95]
6	Участие в метаболизме холина	Холин является гепатопротектором и липотропным средством, в комплексе с лецитином способствует транспорту и обмену жиров в печени. Его дефицит является одной из причин возникновения НАЖБП. Он может быть обусловлен не только недостаточным поступлением с пищей, но и высоким уровнем бактерий, утилизирующих холин, в основном представленных <i>Enterobacteriaceae</i> и особенно <i>Escherichia</i> . При дисбиозе повышается количество <i>Firmicutes</i> и <i>Proteobacteria</i> , которые метаболизируют холин в триметиламин (ТМА), что может привести к снижению доступности пищевого холина. Триметиламин N-оксид (ТМАО), полученный из ТМА, связан с повреждением печени [96]
7	Продукция эндогенного этанола	При дисбиозе кишечника увеличивается количество этанол-продуцирующих бактерий, в основном представителей <i>Escherichia</i> и <i>Lactobacillus</i> и некоторых видов <i>Ruminococcaceae</i> . Недавние исследования показали положительную связь между родами <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Ruminococcus</i> , а также семейством <i>Enterobacteriaceae</i> и тяжелым фиброзом, что может быть обусловлено повышенной продукцией микробного этанола [97]
8	Катаболизм и рециркуляция аминокислот	Бактерии кишечной микробиоты играют большую роль в катаболизме и рециркуляции аминокислот. Наиболее распространенными бактериями, ферментирующими аминокислоты, являются представители видов <i>Clostridia</i> , <i>Peptostreptococci</i> и <i>Enterobacteria</i> . Известно, что микробиота метаболизирует ароматическую

Окончание таблицы

№ п/п	Роль микробиоты	Объяснение участия в патогенезе НАЖБП
		аминокислоту триптофан с образованием кинуренина, серотонина и индольных производных (индол-3-уксусную кислоту (3А), индолпропионовую кислоту (IPA), индол-3-молочную кислоту, индол-3-карбоновую кислоту и триптамин). В исследовании С. Caussy и R. Loomba было показано, что содержание 3-(4-гидроксифенил)-лактата, продукта метаболизма тирозина, увеличивается у пациентов со стеатозом и фиброзом печени. К аминокислотам с разветвленной цепью относятся лейцин, изолейцин, валин. Эти аминокислоты образуются путем протеолитической ферментации в толстой кишке бактериями <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> и <i>Peptostreptococcus</i> . При прогрессировании стеатоза до стеатогепатита у пациентов отмечалось повышенное содержание аминокислот с разветвленной цепью, что приводит к хронической активации mechanistic target of rapamycin kinase (mTOR), который является критическим медиатором регуляции синтеза белка, клеточной пролиферации и регуляции чувствительности к инсулину. Это приводит к повышенной секреции инсулина и, как следствие, к развитию ИР – главному фактору риска развития стеатоза [98]

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ НАЖБП

В ряде исследований сравнивались клинические характеристики групп с ожирением и без него при НАЖБП. В целом у худых людей с НАЖБП метаболический профиль более благоприятный по сравнению с людьми с более высоким ИМТ. Однако, несмотря на более благоприятный метаболический профиль, риск прогрессирования заболевания до стеатогепатита у лиц с НАЖБП при НМТ сопоставим с риском, наблюдаемым у пациентов с НАЖБП с избыточным весом или ожирением. В одном исследовании у пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией печени, тяжесть воспаления и фиброза не различалась в зависимости от массы тела, а распространенность НАСГ у людей с нормальным весом составила 50 % (по сравнению с 68,8 % в группе пациентов с НАЖБП с избыточным весом или ожирением) [99]. Другое исследование показало, что у 42 % пациентов с НАЖБП и НМТ был стеатогепатит, из которых у 42,3 % степень фиброза

составляла 2 балла или выше [100]. В другом исследовании показатели портального воспаления, лобулярного воспаления, набухания гепатоцитов, перисинусоидального и перипортального фиброза были схожими в группах НАЖБП с НМТ и ПМТ [101]. Напротив, многонациональное исследование показало, что у худых людей с НАЖБП значительно меньше стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии и прогрессирующего фиброза печени по сравнению с группой с избыточным весом, хотя у 50 и 10 % худых людей наблюдался легкий/умеренный фиброз и прогрессирующий фиброз соответственно [102]. Результаты метаанализов согласуются с более благоприятным метаболическим профилем и более легким течением заболевания у худых людей с НАЖБП.

Данные исследований по изучению исходов и прогноза фенотипов НАЖБП также весьма вариабельны. Например, в когорте из 1339 пациентов с НАЖБП из Австралии, Италии, Испании и Великобритании, за которыми наблюдали в среднем в течение 7,6 года, у 6,2; 7,3 и 1,0 % худых людей соот-

ветственно развились диабет, сердечно-сосудистые заболевания и гепатоцеллюлярная карцинома, частота которых, а также общая выживаемость существенно не различались в группах с нормальным и высоким ИМТ [102]. В других исследованиях пациенты с НАЖБП и НМТ показали повышенный риск развития тяжелых заболеваний печени по сравнению с пациентами с более высоким ИМТ [103]. Недавнее исследование Zou et al. показало, что у худых пациентов с НАЖБП была самая высокая смертность от всех причин за 15 лет (76,3 %) по сравнению с пациентами с НАЖБП без ожирения (51,7 %), пациентами с НАЖБП с ожирением (27,2 %) и людьми без НАЖБП (20,7 %) [104]. Эти данные свидетельствуют, что, несмотря на меньшую жировую массу тела, более благоприятный исходный метаболический профиль и более низкий уровень печеночных трансаминаз, у худых людей с НАЖБП риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин, связанных с НАЖБП, такой же или выше, чем у людей с более высоким ИМТ, что, вероятно, связано с патогенетическими особенностями этого фенотипа.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАЖБП

Диагноз НАЖБП выставляется при наличии стеатоза печени при отсутствии других причин, способствующих накоплению жира в печени (алкогольного генеза, лекарственной этиологии, вирусных и наследственных заболеваний).

В 2024 г. в России приняты новые диагностические критерии НАЖБП, которые учитывают кардиометаболические факторы риска [105].

Диагностические критерии НАЖБП:

1. *Стеатоз печени*, выявленный методами визуализации (ультразвуковое или другие исследования) либо гистологически,

в сочетании с одним или более из нижеперечисленных факторов кардиометаболического риска.

2. *Факторы кардиометаболического риска:*

– индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ (европеоиды) или 23 кг/м^2 (азиатская раса), окружность талии $> 94 \text{ см}$ (для мужчин), 80 см (для женщин);

– глюкоза натощак $> 5,6 \text{ ммоль/л}$, или постпрандиальная глюкоза $> 7,8 \text{ ммоль/л}$, или HbA1c $> 5,7 \%$, или СД 2-го типа, или лечение СД 2-го типа;

– артериальное давление $> 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ или гипотензивное лекарственное лечение;

– ТГ в плазме $> 1,70 \text{ ммоль/л}$ или липидснижающее лечение;

– холестерин ЛПВП в плазме $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ (для мужчин) и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ (для женщин).

Эксперты американской гастроэнтерологической ассоциации опубликовали рекомендации по ведению НАЖБП у худых пациентов, по данным которых эту патологию следует заподозрить у худых лиц старше 40 лет с ИМТ менее 25 кг/м^2 (для неазиатской расы) или менее 23 кг/м^2 (для азиатской расы) с метаболическими заболеваниями (СД, дислипидемия, артериальная гипертензия), повышением уровня печеночных ферментов и стенозом печени. Алгоритм диагностического поиска в этой когорте включает: оценку ИМТ, рутинный поиск коморбидных заболеваний, стратификацию степени фиброза (панели NAFLD fibrosis score и Fibrosis-4 score, визуализацией печени методами транзиентной эластографии или МР-эластографии), оценку уровня употребления алкоголя, исключения других причин поражения печени. Биопсия печени должна быть проведена в случае, когда причина поражения печени неизвестна или для определения степени фиброза печени [10].

Выводы

У лиц с НМТ нередко развивается НАЖБП, несмотря на более здоровый метаболический фенотип, чем при классической НАЖБП, связанной с ПМТ ожирением. При оценке риска НАЖБП у людей с нормальным весом стоит учитывать статус менопаузы, генетические факторы, этническую принадлежность, особенности питания (употребление сахара, рафинированных углеводов и насыщенных жиров/холестерина), дефицит

холина и характер потребления алкоголя, курение.

Также необходима разработка алгоритмов скрининга, которые в меньшей степени зависят от ИМТ и уровня трансаминаз в печени, внедрение более точных стратегий лечения, основанных на патогенезе заболевания, и включение людей с НМТ в клинические исследования, связанные с НАЖБП, для выявления факторов, модулирующих риск стеатоза печени, в том числе при отсутствии клинически значимой метаболической дисфункции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141 (4): 1249–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061
3. Yilmaz Y., Younossi Z.M. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2014; 18 (1): 19–31. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.018
4. Fan R., Wang J., Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: a dose-response analysis. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 15273. DOI: 10.1038/s41598-018-33419-6
5. Vos B., Moreno C., Nagy N., Fery F., Cnop M., Vereerstraeten P., Devière J., Adler M. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011; 74 (3): 389–94.
6. Albhaisi S., Chowdhury A., Sanyal A.J. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep.* 2019; 1 (4): 329–41. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.08.002
7. AGA Clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals. *Gastroenterology* 2022; July.
8. Лазебник Л.Б. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Практические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Часть 1. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (10): 5–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-5-10 / Lazebnik L.B. Metabolic associated fatty liver disease. Practical recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Part 1. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; (10): 5–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-5-10 (in Russian).
9. Туркина С.В., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с нормальной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (10): 36–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48 / Turkina S.V., Tishchenko I.A., Titarenko M.N. Nonalcoholic fatty liver disease in people with normal body weight. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; (10): 36–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48 (in Russian).

10. DiStefano J.K., Gerbard G.S. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetol Metab Syndr.* 2022; 14 (1): 45. DOI: 10.1186/s13098-022-00814-z
11. Tang A., Ng C.H., Phang P.H. Comparative burden of metabolic dysfunction in lean NAFLD vs non-lean NAFLD – A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21 (7): 1750–1760.e12. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.029
12. Ding C., Chan Z., Magkos F. Lean, but not healthy: the ‘metabolically obese, normal-weight’ phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19 (6): 408–417. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000317
13. Заботина Е.Е., Хабарова Ю.А., Стукова Н.Ю. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени у худых пациентов. Проблемы диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2024; (10): 186–199. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-186-199 / Zabolina E.E., Khabarova Yu.A., Stukova N.Y. Metabolic-associated fatty liver disease in thin patients. Problems of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024; (10): 186–199. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-186-199 (in Russian).
14. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67 (1): 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466
15. Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L.-H., Chan R.S.-M., Chm A.M.-L., Ong A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Radiology* 2012; 61 (3): 409–415. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300342
16. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011; 34 (2): 274–285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
17. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Крочевиц Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 / Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Nonalcoholic fatty liver disease and women's health. breast cancer. *Medical Review* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 (in Russian).
18. Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Breda J., Jewell J., Rakovac I., Conrady A., Rotar O., Zbernakova Y., Chazova I., Boytsov S. Overweight and obesity in the Russian population: Prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes Facts.* 2019; 12 (1): 103–114. DOI: 10.1159/000493885
19. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Соболь А.А. Анализ течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в постменопаузе в зависимости от метаболической коморбидности. Современные проблемы науки и образования 2024; 4. / Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Sobol A.A. Analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women depending on metabolic comorbidity. *Modern Problems of Science and Education* 2024; 4 (in Russian).
20. Kim H.J., Kim H.J., Lee K.E., Kim D.J., Kim S.K., Abn C.W., Lim S.K., Kim K.R., Lee H.C., Hub K.B., Cha B.S. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (19): 2169–75. DOI: 10.1001/archinte.164.19.2169
21. Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C., Nien C.K., Yang C.C., Yeh Y.H., Yueh S.K. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40 (8): 745–52. DOI: 10.1097/00004836-200609000-00016

22. Wei J.L., Leung J.C., Loong T.C., Wong G.L., Yeung D.K., Chan R.S., Chan H.L., Chim A.M., Woo J., Chu W.C., Wong V.W. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (9): 1306–14; quiz 1315. DOI: 10.1038/ajg.2015.235

23. Nisbioji K., Sumida Y., Kamaguchi M., Mochizuki N., Kobayashi M., Nishimura T., Yamaguchi K., Itoh Y. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011–2012. *J Gastroenterol.* 2015; 50 (1): 95–108. DOI: 10.1007/s00535-014-0948-9

24. Vos B., Moreno C., Nagy N., Féry F., Cnop M., Vereerstraeten P., Devière J., Adler M. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): A major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011; 74 (3): 389–94.

25. Petersen K.F., Dufour S., Feng J., Befroy D., Dziuira J., Dalla Man C. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (48): 18273–7.

26. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H., Li J., Huang D.Q., Wu Y., Yang H., Liu C., Kam L.Y., Tan X.X.E., Chien N., Trinh S., Henry L., Stave C.D., Hosaka T., Cheung R.C., Nguyen M.H. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (8): 739–752. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7

27. Younossi Z.M., Yilmaz Y., Yu M.L., Wai-Sun Wong V., Fernandez M.C., Isakov V.A. Clinical and patient-reported outcomes from patients with nonalcoholic fatty liver disease across the world: data from the global non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.004

28. Mark Mascolini. The International Liver Congress™ EASL – European Association for the Study of the Liver. 2021.

29. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А., Лопушкова Ю.Е. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нормальной массой тела в Волгоградском регионе. *Терапия* 2023; 7: 299. / Turkina S.V., Statsenko M.E., Tysbchenko I.A., Pushkova Yu.E. Assessment of the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight in the Volgograd region. *Therapy* 2023; 7: 299 (in Russian).

30. Valencia-Rodríguez A., Vera-Barajas A., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020; 19 (3): 227–229. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.04.001

31. Chen H., Wang J., Li Z., Lam C.W.K., Xiao Y., Wu Q., Zhang W. Consumption of sugar-sweetened beverages has a dose-dependent effect on the risk of non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (12): 2192. DOI: 10.3390/ijerph16122192

32. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Соболев А.А. Патогенетическое обоснование применения биологически активной пищевой добавки, содержащей фульвовую кислоту и фолат для профилактики неалкогольного стеатоза печени (экспериментальное исследование). *Медицинская наука и образование Урала* 2023; 2 (24): 97–104. / Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Sobol A.A. Pathogenetic justification of the use of biologically active food additives containing fulvic acid and folate for the prevention of non-alcoholic liver steatosis (experimental study). *Medical Science and Education of the Urals* 2023; 2 (24): 97–104 (in Russian).

33. Каде А.Х., Чабанец Е.А., Занин С.А., Поляков П.П. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома. *Вопросы питания* 2022; 1 (91):

27–36. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36 / *Kade A.Kb., Chabanets E.A., Zinin S.A., Polyakov P.P.* Dysfunction of adipose tissue (adiposopathy) as the main mechanism of metabolic syndrome. *Nutrition Issues* 2022; 1 (91): 27–36. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36 (in Russian).

34. Булатова И.А., Щёкотова 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; 2 (31): 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 disease. *Perm Medical Journal* 2014; 2 (31): 86–91 (in Russian).

35. Ливзан М.А., Лантева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2014; 8 (108): 27–33. / *Livzan M.A., Lapteva I.V., Miller T.S.* The role of leptin and leptin resistance in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight individuals. *Experimental and clinical gastroenterology* 2014; 8 (108): 27–33 (in Russian).

36. Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Пермский медицинский журнал* 2022; 4 (39): 26–32. DOI: 10.17816/pmj3942632 / *Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L.* Characteristics of the lipid spectrum and functional liver tests in patients with non-alcoholic liver steatosis depending on the degree of obesity during menopause. *Perm Medical Journal* 2022; 4 (39): 26–32. DOI: 10.17816/pmj3942632 (in Russian).

37. *Mestres-Arenas A., Villarroya J., Giralt M., Villarroya F., Peyrou M.* A Differential pattern of batokine expression in perivascular adipose tissue depots from mice. *Front Physiol.* 2021; 12: 714530. DOI: 10.3389/fphys.2021.714530

38. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет* 2022; (15): 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 / *Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V.* Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Medical Advice* 2022; (15): 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 (in Russian).

39. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. *Пермский медицинский журнал* 2021; 4 (38): 54–61. DOI: 10.17816/pmj3845461 / *Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L.* The severity of the inflammatory response and endothelial dysfunction in non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral origin. *Perm Medical Journal* 2021; 4 (38): 54–61. DOI: 10.17816/pmj3845461 (in Russian).

40. Шевлюкова Т.П., Булатова И.А. Оценка функциональной активности эндотелия у женщин с метаболическим синдромом в репродуктивном и менопаузальном периодах. *Акушерство и гинекология* 2024; 6: 130–136. DOI: 10.18565/aig.2024.41 / *Shevlyukova T.P., Bulatova I.A.* Evaluation of the functional activity of the endothelium in women with metabolic syndrome in the reproductive and menopausal periods. *Obstetrics and Gynecology* 2024; 6: 130–136. DOI: 10.18565/aig.2024.41 (in Russian).

41. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Динамика функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом на фоне менопаузальной гормональной терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2024; (3): 50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56 / *Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Sobol A.A., Gulyaeva I.L.* Dynamics of the functional state of the liver and endothelium in patients with metabolic syndrome on the background of menopausal hormone therapy. *Experimental and clinical gastroenterology* 2024; (3): 50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-50-56 (in Russian).
42. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018; 68 (2): 268–279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
43. Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., Cammà C., Di Marco V., Barcellona M.R., Boemi R., Enea M., Giannetti A., Spatola F., Marchesini G., Craxi A., Petta S. Association between PNPLA3 rs738409 C > G variant and liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (4): 935–944.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.011
44. Щёкотова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. Пермский медицинский журнал 2020; 4 (37): 36–45. DOI: 10.17816/pmj3743645 / *Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* The role of vasculoendothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Perm Medical Journal* 2020; 4 (37): 36–45. DOI: 10.17816/pmj3743645 (in Russian).
45. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щёкотова А.П., Падучева С.В. Значение васкулоэндотелиального фактора роста и полиморфизма гена VEGFA (G634C) в развитии стеатоза, фиброза и цирроза печени у пациентов в городе Перми. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2023; 214 (6): 47–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52 / *Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Paducheva S.V.* The importance of vascular endothelial growth factor and polymorphism of the VEGF a gene (g634c) in the development of steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver patients in the city of Perm. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2023; 214 (6): 47–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52 (in Russian).
46. Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Анализ ассоциации полиморфизма генов VWF (T2385C) и VEGFA (G634C) с развитием неалкогольного стеатоза печени у женщин с ожирением в период менопаузы. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2022; 66 (3): 19–24. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24 / *Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L.* Analysis of the association of VW (T2385C) and VEGFA (G634C) gene polymorphism with the development of non-alcoholic liver steatosis in obese women during menopause. *Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2022; 66 (3): 19–24. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24 (in Russian).
47. Булатова И.А., Пестренин Л.Д., Шевлюкова Т.П., Мифтахова А.М., Кривцов А.В., Гуляева И.Л. К оценке риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени с использованием факторов TNF- α , IL-6, VEGF и полиморфизмов их генов. Анализ риска здоровью 2022; 1: 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.12 / *Bulatova I.A., Pestrenin L.D., Shevlyukova T.P., Miftakhova A.M., Kriytsov A.V., Gulyaeva I.L.* Assessment of the risk of development and progression of non-alcoholic liver steatosis using TNF- α , IL-6, VEGF factors and polymorphisms of their genes. *Health Risk Analysis* 2022; 1: 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.12 (in Russian).
48. Zeisel S.H., da Costa K.A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009; 67 (11): 615–23.
49. Fischer L.M., da Costa K.A., Kwock L., Galanko J., Zeisel S.H. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92 (5): 1113–9.

50. Kim S., Fenech M.F., Kim P.J. Nutritionally recommended food for semi- to strict vegetarian diets based on large-scale nutrient composition data. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 4344. DOI: 10.1038/s41598-018-22691-1
51. Decraecker M., Dutartre D., Hiriart J.B., Irlés-Depé M., Marraud des Grottes H., Chermak F., Foucher J., Delamarre A., de Ledinghen V. Long-term prognosis of patients with alcohol-related liver disease or non-alcoholic fatty liver disease according to metabolic syndrome or alcohol use. *Liver Int.* 2022; 42 (2): 350–362. DOI: 10.1111/liv.15081
52. Okamoto M., Miyake T., Kitai K., Furukawa S., Yamamoto S., Senba H., Kanzaki S., Deguchi A., Koizumi M., Isbihara T., Miyaoka H., Yoshida O., Hirooka M., Kumagi T., Abe M., Matsuura B., Hiasa Y. Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in non-drinkers: A longitudinal cohort study. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0195147. DOI: 10.1371/journal.pone.0195147
53. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008; 40 (12): 1461–5.
54. Martin K., Hatab A., Athwal V.S., Jokl E., Piper Hanley K. Genetic contribution to non-alcoholic fatty liver disease and prognostic implications. *Curr Diab Rep.* 2021; 21 (3): 8. DOI: 10.1007/s11892-021-01377-5
55. Lin H., Wong G.L., Whatling C., Chan A.W., Leung H.H., Tse C.H., Shu S.S., Chim A.M., Lai J.C., Yip T.C., Wong V.W. Association of genetic variations with NAFLD in lean individuals. *Liver Int.* 2022; 42 (1): 149–160. DOI: 10.1111/liv.15078
56. Feldman A., Eder S.K., Felder T.K., Kedenko L., Paulweber B., Stadlmayr A., Huber-Schönauer U., Niederseer D., Stickel F., Auer S., Haschke-Becher E., Patsch W., Datz C., Aigner E. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (1): 102–110. DOI: 10.1038/ajg.2016.318
57. Niriella M.A., Kasturiratne A., Pathmeswaran A., De Silva S.T., Perera K.R., Subasinghe S.K.C.E., Kodisinghe S.K., Piyaratna TACL, Vithiya K., Dassamayaka A.S., De Silva A.P., Wickramasinghe A.R., Takeuchi F., Kato N., de Silva H.J. Lean non-alcoholic fatty liver disease (lean NAFLD): characteristics, metabolic outcomes and risk factors from a 7-year prospective, community cohort study from Sri Lanka. *Hepatol Int.* 2019; 13 (3): 314–322. DOI: 10.1007/s12072-018-9916-4
58. Honda Y., Yoneda M., Kessoku T., Ogawa Y., Tomeno W., Imajo K., Mawatari H., Fujita K., Hyogo H., Ueno T., Chayama K., Saito S., Nakajima A., Hotta K. Characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatol Res.* 2016; 46 (10): 1011–8. DOI: 10.1111/hepr.12648
59. Corbin K.D., Abdelmalek M.F., Spencer M.D., da Costa K.A., Galanko J.A., Sha W., Suzuki A., Guy C.D., Cardona D.M., Torquati A., Diehl A.M., Zeisel S.H. Genetic signatures in choline and 1-carbon metabolism are associated with the severity of hepatic steatosis. *FASEB J.* 2013; 27 (4): 1674–89. DOI: 10.1096/fj.12-219097
60. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., Dunger D., Garg A., Jack M., Mungai L., Oral E.A., Patni N., Rother K.I., von Schnurbein J., Sorkina E., Stanley T., Vigouroux C., Wabitsch M., Williams R., Yorifuji T. The Diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (12): 4500–4511. DOI: 10.1210/jc.2016-2466
61. Akinci B., Onay H., Demir T., Savas-Erdeve Ş., Gen R., Simsir I.Y., Keskin F.E., Erturk M.S., Uzum A.K., Yaylali G.F., Ozdemir N.K., Atik T., Ozen S., Yurekli B.S., Apaydin T., Altay C., Akinci G.,

Demir L., Comlekci A., Secil M., Oral E.A. Clinical presentations, metabolic abnormalities and end-organ complications in patients with familial partial lipodystrophy. *Metabolism* 2017; 72: 109–119. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.010

62. Wright A.P., Halligan B., Chen Y., Du X., Handelman S.K., Long M.T., Kiel D.P., Speliotis E.K. Body composition and genetic lipodystrophy risk score associate with nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (8): 1073–1084. DOI: 10.1002/hep4.1391

63. Resseguie M., Song J., Niculescu M.D., da Costa K.A., Randall T.A., Zeisel S.H. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene expression is induced by estrogen in human and mouse primary hepatocytes. *FASEB J.* 2007; 21 (10): 2622–32. DOI: 10.1096/fj.07-8227com

64. de Aguiar Vallim T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.* 2013; 7; 17 (5): 657–69. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.013

65. Ponziani F.R., Bhoori S., Castelli C., Putignani L., Rivoltini L., Del Chierico F., Sanguinetti M., Morelli D., Paroni Sterbini F., Petito V., Reddel S., Calvani R., Camisaschi C., Picca A., Tuccitto A., Gasbarrini A., Pompili M., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019; 69 (1): 107–120. DOI: 10.1002/hep.30036

66. Dubinkina V.B., Tyakht A.V., Odintsova V.Y., Yarygin K.S., Kovarsky B.A., Pavlenko A.V., Ischenko D.S., Popenko A.S., Alexeev D.G., Taraskina A.Y., Nasyrova R.F., Krupitsky E.M., Sbalikian N.V., Bakulin I.G., Shcherbakov P.L., Skorodumova L.O., Larin A.K., Kostryukova E.S., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Malanin S.Y., Ismagilova R.K., Grigoryeva T.V., Ilina E.N., Govorun V.M. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome* 2017; 5 (1): 141. DOI: 10.1186/s40168-017-0359-2

67. Wieland A., Frank D.N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42 (9): 1051–63. DOI: 10.1111/apt.13376

68. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanme L., Araujo-Perez F., Guy C.D., Seed P.C., Rawls J.F., David L.A., Hunault G., Oberti F., Calès P., Diehl A.M. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63 (3): 764–75. DOI: 10.1002/hep.28356

69. Iljazovic A., Amend L., Galvez E.J.C., de Oliveira R., Strowig T. Modulation of inflammatory responses by gastrointestinal *Prevotella* spp. – From associations to functional studies. *Int J Med Microbiol.* 2021; 311 (2): 151472. DOI: 10.1016/j.ijmm.2021.151472

70. Adamberg S., Adamberg K. *Prevotella* enterotype associates with diets supporting acidic faecal pH and production of propionic acid by microbiota. *Heliyon.* 2024 May 11; 10 (10): e31134. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31134

71. Betancur-Murillo C.L., Aguilar-Marín S.B., Jovel J. *Prevotella*: A Key Player in Ruminant Metabolism. *Microorganisms* 2022; 11 (1): 1. DOI: 10.3390/microorganisms11010001

72. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhoury R., Baker R.D., Gill S.R. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57 (2): 601–9. DOI: 10.1002/hep.26093

73. Yuan J., Chen C., Cui J., Lu J., Yan C., Wei X., Zhao X., Li N., Li S., Xue G., Cheng W., Li B., Li H., Lin W., Tian C., Zhao J., Han J., An D., Zhang Q., Wei H., Zheng M., Ma X., Li W., Chen X., Zhang Z., Zeng H., Ying S., Wu J., Yang R., Liu D. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab.* 2019; 30 (6): 1172. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.006

74. *Wijarnpreecha K, Lok A.S., Chen V.L.* Editorial: clinical outcomes in lean NAFLD – the devil is in the details. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023; 57 (9): 1042–1043. DOI: 10.1111/apt.17453
75. *Giorgio V., Miele L., Principessa L., Ferretti F., Villa M.P., Negro V., Grieco A., Alisi A., Nobili V.* Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 (6): 556–60. DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.010
76. *Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., Mascianà R., Forgiione A., Gabrieli M.L., Perotti G., Vecchio F.M., Rapaccini G., Gasbarrini G., Day C.P., Grieco A.* Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49 (6): 1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
77. *Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P., Russo A., De Stefanis C., Gnani D., Furlanello C., Zandonà A., Paci P., Capuani G., Dallapiccola B., Miccheli A., Alisi A., Putignani L.* Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2017; 65 (2): 451–464. DOI: 10.1002/hep.28572
78. *Zak-Gotqb A., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocetał P., Chudek J.* Rola flory jelitowej w patogenezie otyłości [The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 84–90. Polish. DOI: 10.5604/17322693.1086419
79. *Rau M., Rebman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., Beyersdorf N., Dandekar T., Rosenstiel P., Geier A.* Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (10): 1496–1507. DOI: 10.1177/2050640618804444
80. *Takaki A., Kawai D., Yamamoto K.* Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (10): 20704–28. DOI: 10.3390/ijms141020704
81. *Valentini M., Piermattei A., Di Sante G., Migliara G., Delogu G., Ria F.* Immunomodulation by gut microbiota: role of Toll-like receptor expressed by T cells. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 586939. DOI: 10.1155/2014/586939
82. *Kim J.J., Sears D.D.* TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2010: 212563. DOI: 10.1155/2010/212563
83. *Beutler B., Hoebe K., Du X., Ulevitch R.J.* How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol.* 2003; 74 (4): 479–85. DOI: 10.1189/jlb.0203082
84. *Ruiz A.G., Casafont F., Crespo J., Cayón A., Mayorga M., Estebanez A., Fernandez-Escalante J.C., Pons-Romero F.* Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg.* 2007; 17 (10): 1374–80. DOI: 10.1007/s11695-007-9243-7
85. *Brun P., Castagliuolo I., Pinzani M., Palù G., Martines D.* Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289 (3): G571–8. DOI: 10.1152/ajpgi.00537.2004
86. *Jiang C., Xie C., Li F., Zhang L., Nichols R.G., Krausz K.W., Cai J., Qi Y., Fang Z.Z., Takahashi S., Tanaka N., Desai D., Amin S.G., Albert I., Patterson A.D., Gonzalez F.J.* Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2015; 125 (1): 386–402. DOI: 10.1172/JCI76738
87. *Sayin S.I., Wahlström A., Felin J., Jäntti S., Marschall H.U., Bamberg K., Angelin B., Hyötyläinen T., Orešič M., Bäckhed F.* Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing

the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17 (2): 225–35. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.003

88. Long S.L., Gaban C.G.M., Joyce S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2017; 56: 54–65. DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002

89. Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. *Cells.* 2019; 8 (11): 1358. DOI: 10.3390/cells8111358

90. Šarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: From nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 939. DOI: 10.3389/fphar.2018.00939

91. An L., Wirth U., Koch D., Schirren M., Drefs M., Koliogiannis D., Nieß H., Andrassy J., Guba M., Bazhin A.V., Werner J., Kühn F. The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases. *J Gastrointest Surg.* 2022; 26 (3): 671–683. DOI: 10.1007/s11605-021-05188-7

92. Duncan S.H., Louis P., Thomson J.M., Flint H.J. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2009; 11 (8): 2112–22. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01931.x

93. Da Silva H.E., Teterina A., Comelli E.M., Taibi A., Arendt B.M., Fischer S.E., Lou W., Allard J.P. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1466. DOI: 10.1038/s41598-018-19753-9

94. Kimura I., Ozawa K., Inoue D., Imamura T., Kimura K., Maeda T., Terasawa K., Kasbihara D., Hirano K., Tani T., Takahashi T., Miyauchi S., Shioi G., Inoue H., Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013; 4: 1829. DOI: 10.1038/ncomms2852

95. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z., Zhang R.N., He C.X., Chen G.Y., Liu C., Chen Y.W., Fan J.G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (1): 60–75. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60

96. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio.* 2015; 6 (2): e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14

97. Chen J.J., Lee T.H., Cheng M.J. Secondary Metabolites with Anti-Inflammatory Activities from an Actinobacteria *Herbidospira daliensis*. *Molecules.* 2022; 27 (6): 1887. DOI: 10.3390/molecules27061887

98. Li R., Mao Z., Ye X., Zuo T. Human gut microbiome and liver diseases: from correlation to causation. *Microorganisms* 2021; 9 (5): 1017. DOI: 10.3390/microorganisms9051017

99. Margariti A., Deutsch M., Manolakopoulos S., Tiniakos D., Papatheodoridis G.V. The severity of histologic liver lesions is independent of body mass index in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47 (3): 280–6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826be328

100. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R., Pisano G., Russello M., Consonni D., Di Marco V., Cammà C., Mensi L., Dongiovanni P., Valenti L., Craxi A., Fargion S. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15 (10): 1604–1611.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.045

101. Feldman A., Wernly B., Streibinger G., Eder S.K., Zandanell S., Niederseer D., Strasser M., Haufe H., Sotlar K., Paulweber B., Datz C., Aigner E. Liver-related mortality is increased in lean sub-

jects with non-alcoholic fatty liver disease compared to overweight and obese subjects. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021; 30 (3): 366–373. DOI: 10.15403/jgld-3622

102. Younes R., Govaere O., Petta S., Miele L., Tiniakos D., Burt A., David E., Vecchio F.M., Maggioni M., Cabibi D., McLeod D., Pareja M.J., Fracanzani A.L., Aller R., Rosso C., Ampuero J., Gallego-Durán R., Armandi A., Caviglia G.P., Zaki M.Y.W., Liguori A., Francione P., Pennisi G., Grieco A., Birolo G., Fariselli P., Eslam M., Valenti L., George J., Romero-Gómez M., Anstee Q.M., Bugianesi E. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: time for reappraisal of BMI-driven approach? *Gut.* 2022; 71 (2): 382–390. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322564

103. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stål P., Hultcrantz R., Kechagias S. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun.* 2017; 2 (1): 48–57. DOI: 10.1002/hep4.1124

104. Zou B., Yeo Y.H., Nguyen V.H., Cbeung R., Ingelsson E., Nguyen M.H. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016. *J Intern Med.* 2020; 288 (1): 139–151. DOI: 10.1111/joim.13069

105. Раїхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2024; 34 (2): 35–44. DOI: 10.22416/1382–4376 2024–961 / Raikhelson K.L., Mayevskaya M.V., Zbarkova M.S. Fatty liver disease: a new nomenclature and its adaptation in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology* 2024; 34 (2): 35–44. DOI: 10.22416/1382–4376 2024–961 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, проводилось на средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.04.2025

Одобрена: 03.05.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени у людей с нормальной и повышенной массой тела: вопросы эпидемиологии и этиологии, клинико-патогенетические особенности и диагностические подходы. Обзор литературы / Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова, В.Е. Владимирский, Е.Н. Смирнова, Е.С. Трофимова, А.А. Юсупова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 20–40. DOI: 10.17816/pmj42420-40

Please cite this article in English as: Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., Vladimirsky V.E., Smirnova E.N., Trofimova E.S., Yusupova A.A. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in people with normal and increased body mass: issues of epidemiology and etiology, clinical and pathogenetic features and diagnostic approaches. Literature review. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 20–40. DOI: 10.17816/pmj42420-40

Научный обзор

УДК 004.81

DOI: 10.17816/pmj42441-54

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ МАТЕМАТИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ КРОНАРНОГО КРОВОТОКА

**А.А. Породиков¹, А.Н. Бианов¹, В.Б. Арутюнян¹,
Ф.Ф. Азимов^{1*}, М.А. Барулина², Я.Н. Иванов²**

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

²Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Российская Федерация

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MATHEMATICAL MODELING OF CORONARY BLOOD FLOW

**A.A. Porodikov¹, A.N. Biyanov¹, V.B. Arutyunyan¹,
F.F. Azimov^{1*}, M.A. Barulina², Ya.N. Ivanov²**

¹S.G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

²Perm State National Research University, Russian Federation

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Только в 2021 г. на ССЗ пришлось более 20 млн летальных исходов, что составляет примерно треть всех смертей в мире. Важным фактором, влияющим на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, являются диагностические и терапевтические стратегии, используемые для лечения ишемической болезни сердца. Инвестиции в эту область за последние 25 лет привели к снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах с высоким социально-демографическим индексом. Точная диагностика является первым шагом к выбору подходящего метода лечения.

© Породиков А.А., Бианов А.Н., Арутюнян В.Б., Азимов Ф.Ф., Барулина М.А., Иванов Я.Н., 2025

e-mail: faridun.azimov.98@list.ru

[Породиков А.А. – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3624-3226; Бианов А.Н. – кандидат медицинских наук, детский кардиолог, ORCID: 0000-0002-9314-3558; Арутюнян В.Б. – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1730-9050; Азимов Ф.Ф. (*контактное лицо) – врач-стажер, ORCID: 0009-0006-3286-6951; Барулина М.А. – доктор физико-математических наук, директор Физико-математического института, ORCID: 0000-0003-3867-648X; Иванов Я.Н. – магистр Физико-математического института, ORCID: 0000-0003-3974-9011].

© Porodikov A.A., Biyanov A.N., Arutyunyan V.B., Azimov F.F., Barulina M.A., Ivanov Ya.N., 2025

e-mail: faridun.azimov.98@list.ru

[Porodikov A.A. – PhD (Medicine), Cardiovascular Surgeon, ORCID: 0000-0003-3624-3226; Biyanov A.N. – PhD (Medicine), Pediatric Cardiologist, ORCID: 0000-0002-9314-3558; Arutyunyan V.B. – PhD (Medicine), Cardiovascular Surgeon, ORCID: 0000-0002-1730-9050; Azimov F.F. (*contact person) – Medical Intern, ORCID: 0009-0006-3286-6951; Barulina M.A. – DSc (Physics and Mathematics), Director of the Institute of Physics and Mathematics, ORCID: 0000-0003-3867-648X; Ivanov Ya.N. – Master of Physics and Mathematics Institute, ORCID: 0000-0003-3974-9011].

Изучены данные литературы о возможности применения искусственного интеллекта и математического моделирования медицинских исследований, в частности коронароангиографии, для анализа и создания компьютерных программ по моделированию сердечно-сосудистых и эндоваскулярных оперативных вмешательств.

Осуществлен поиск отечественной и зарубежной литературы в поисковиках «Яндекс» и Google, PUB.MED по ключевым словам: «коронароангиография», «искусственный интеллект», «математическое моделирование», «фракционный резерв кровотока», «3D-моделирование», «ишемическая болезнь сердца», «чрескожное коронарное вмешательство».

Практическое применение ИИ для создания математических моделей позволит реконструировать 3D-картины коронарных артерий, моделирование кровотока, что значительно оптимизирует лечение ишемической болезни сердца. Благодаря этому удастся эффективно планировать эндоваскулярные вмешательства в отсутствие самого пациента по его данным. Дальнейшее изучение этого вопроса сулит огромные перспективы для развития математического моделирования коронарного кровотока, принятия эффективных решений при проведении интервенционных вмешательств, что позволит уменьшить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова. Математическое моделирование, коронарная ангиография, фракционный резерв кровотока. 3D-моделирование, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство.

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death and disability worldwide. In 2021 alone, there were more than 20 million deaths attributed to CVD, accounting for about a third of all deaths worldwide. An important factor influencing the mortality rate from cardiovascular diseases is the diagnostic and therapeutic strategies used to treat coronary heart disease. Investments in this area over the past 25 years have led to a reduction in the death rate from cardiovascular diseases in countries with a high socio-demographic index. Accurate diagnosis is the first step to choosing the appropriate treatment method.

The objective of the research is to study the literature data on the possibility of using artificial intelligence and mathematical modeling of medical research, in particular coronary angiography, for the analysis and development of computer programs for modeling cardiovascular and endovascular surgical interventions.

The search for Russian and foreign literature in Yandex and Google search engines, medical research websites PUB.MED was conducted using keywords: coronary angiography and artificial intelligence, mathematical modeling, fractional blood flow reserve, 3D modeling, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention.

The practical application of AI to create mathematical models will allow reconstructing 3D pictures of coronary arteries, modeling blood flow, which significantly optimizes the treatment of coronary artery disease. This will make it possible to effectively plan endovascular interventions based on the patient's data in the absence of the patient himself. Further study of this issue promises great prospects for the development of mathematical modeling of coronary blood flow, making effective decisions during interventional procedures, which will reduce the incidence and mortality from cardiovascular diseases.

Keywords. Mathematical modeling, coronary angiography, fractional blood flow reserve. 3D modeling, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Только в 2021 г. на ССЗ пришлось более 20 млн летальных исходов, что составляет примерно треть всех смертей в мире [1].

Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний варьируется в разных странах в зависимости от общей распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в этом регионе, которая определяется наличием таких факторов риска в популяции, как ожирение, отсутствие физической

активности, гиперлипидемия, артериальная гипертония, сахарный диабет, хронические заболевания почек, а также экологическими рисками [2].

По данным Росстата, в 2022 г. от ССЗ умерло 831 557 человек (43,8 % от общей доли смертности). В эту категорию входят ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания и острые нарушения мозгового кровообращения. По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю, смертность в Пермском крае по причине болезней органов кровообращения в 2022 г. составила 16 525 человек. В целом по Пермскому краю от различных причин умерло 35 018 человек. Следовательно, смертность по причине болезней органов кровообращения составляет около 47 % от доли общей смертности.

Важным фактором, влияющим на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, являются диагностические и терапевтические стратегии, используемые для лечения ИБС. Пристальное внимание к этой проблеме и привлечение ресурсов в эту область за последние 25 лет привели к снижению уровня смертности от ССЗ в странах с высоким социально-демографическим индексом [3; 4]. Точная диагностика является первым шагом к выбору подходящего метода лечения [5].

Параметры диагностических инструментов, используемые для диагностики ИБС, делятся на предположительные и точные. К первым относятся первичные диагностические критерии, такие как клинические симптомы, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и биохимические маркеры, с помощью которых можно быстро заподозрить острый инфаркт миокарда (ОИМ). Большее значение для выбора терапевтического подхода имеют точные критерии, к которым относятся инвазивная коронарная

ангиография (КАГ), компьютерная томография сердца (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), гибридная ПЭТ/КТ и обычная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [6; 7].

Наиболее точным диагностическим показателем для определения необходимости реваскуляризации при гемодинамически значимых поражениях коронарных артерий является фракционный резерв коронарного кровотока (ФРК), который определяется как разница в давлении в коронарной артерии между проксимальным и дистальным участками при значительном стенотическом поражении в условиях фармакологической вазодилатации [8]. ФРК традиционно рассчитывается с помощью проводникового катетера при инвазивной коронарной ангиографии, однако в дальнейшем его можно оценить с помощью инвазивной коронарной ангиографии с определением фракционного резерва кровотока (ФРК) без необходимости проведения проводникового катетера [9]. Учитывая инвазивный характер ФРК, были разработаны новые методы оценки несоответствия между анатомическим и функциональным состоянием значительных коронарных поражений, такие как неинвазивный метод оценки резерва коронарного кровотока с помощью КТ (КТ ФРК) [10].

ТРАДИЦИОННАЯ ИНВАЗИВНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОГРАФИЯ И ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Селективная КАГ была впервые применена Соунсом в 1958 г. С тех пор КАГ произвела революцию в нашем понимании патофизиологии и лечении заболеваний сердца и стала одним из главных достижений в области кардиологии. Она используется в качестве стандартного и общепринятого метода диагностики ИБС [3; 11]. На основании растущего числа наблюдений врачей в первона-

чальную методику КАГ были внесены изменения, в том числе получение цифровых изображений, уменьшение объема контрастного вещества и количества используемых проводников, а также разработаны количественные измерения, которые позволили получать более точные изображения, уменьшить количество осложнений, повысить процент успешных операций и сократить время процедуры [11; 12]. Эта процедура является одной из самых распространенных инвазивных процедур в мире. В России за 2023 г. проведено более 634 тыс. исследований, по результатам которых выполнено 324 тыс. чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и более 29 тыс. аортокоронарных вмешательств.

КАГ проводится с помощью рентген-ангиографической установки, которая включает источник рентгеновского излучения и детектор изображения, размещенные на подвижной С-дуге. С-дуга для визуализации может вращаться вокруг объекта – находящегося на движущемся столе пациента. На рисунке представлено положение С-дуги в нейтральной (вертикальной) и переднезадней (AP) ориентации, когда источник рентгеновского излучения расположен под столом пациента. Рентгеновская визуализация выполняется обученным медицинским работником, который использует катетер для введения рентгеноконтрастного вещества в артерии и позиционирует оборудование для получения оптимальных двумерных проекций сосудистой системы. С-дуга может вращаться вокруг изоцентра с использованием двух углов поворота: первичного (α) и вторичного (β). Угол α изменяется от $+180^\circ$ (левый передний наклон, LAO) до -180° (правый передний наклон, RAO), а угол β варьируется от $+90^\circ$ (краниальный, CRA) до -90° (каудальный, CAU). Возможно изменение расстояния между пациентом и источником рентгеновского излучения (SOD) и расстоя-

ния между источником и детектором (SID). Все эти параметры вместе с полученными изображениями сохраняются в DICOM-файле, что позволяет систематически фиксировать данные во время рентгеновской визуализации.

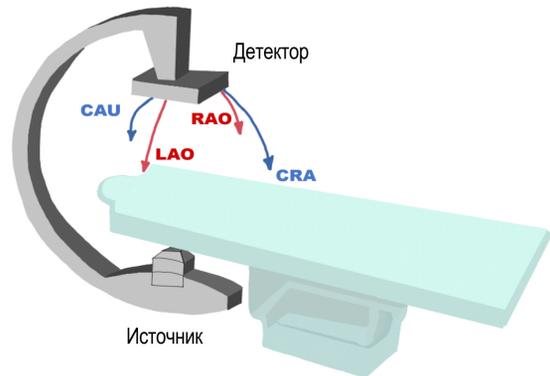


Рис. Параметры рентген-ангиографической установки

Еще одним важным преимуществом КАГ является возможность одновременного проведения ЧКВ, имеющего высокую эффективность (более 95 %) [13]. ЧКВ также показало большую эффективность лечения у пациентов с хронической полной окклюзией по сравнению с медикаментозной терапией [14; 15]. Раннее проведение ИКД также снизило общую и сердечную смертность у пациентов с острыми коронарными заболеваниями [16]. Сравнение результатов ЧКВ с аортокоронарным шунтированием (АКШ) показало, что ЧКВ (с использованием стентов с лекарственным покрытием) так же безопасно и эффективно, как и АКШ, у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии с низким хирургическим риском и более низкой частотой повторной реваскуляризации, необходимой после АКШ [17; 18]. Однако АКШ считается методом выбора у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий с более высокой выживаемостью, более низкой частотой

основных сердечно-сосудистых событий (ОССС) и повторной реваскуляризации, чем при ЧКВ [19; 20]. Кроме того, успешность реваскуляризации пациентов с помощью ЧКВ зависит от нескольких факторов, таких как тип и тяжесть ИБС, а также особенности методики, инструмента и препаратов, используемых во время и после ЧКВ [21].

Пациент-специфические вычислительные модели кровотока в коронарных артериях приобрели основополагающее значение как клиническая технология в последние годы, способствуя улучшению диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Эти модели позволяют клиницистам более точно оценивать гемодинамические параметры и значимость коронарных стенозов, что содействует принятию аргументированных решений о необходимости интервенций, таких как стентирование. Доказательства их клинической эффективности подтверждаются значительным количеством исследований, демонстрирующих высокую степень согласия с инвазивными методами измерения, такими как катетеризация.

Такие модели имеют преимущества с точки зрения безопасности, поскольку не требуют инвазивных процедур, что снижает риски для пациентов. Эффективность и экономическая целесообразность внедрения этих технологий в клиническую практику были подтверждены рядом исследований, которые указали на снижение затрат на лечение и улучшение клинических исходов. Таким образом, использование пациент-специфических вычислительных моделей кровотока в коронарных артериях представляет собой перспективное направление в кардиологии, способствующее более точной и безопасной диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Процесс пациент-специфического моделирования коронарного кровотока, основанного на ангиографических данных, мож-

но условно разделить на несколько ключевых этапов.

Первый этап заключается в сегментации коронарных артерий на ангиографических изображениях. Для этого используются различные методы, такие как пороговая сегментация по интенсивности (*intensity thresholding*), метод активных контуров (*active contour method*) и современные алгоритмы, основанные на машинном обучении. Комбинирование этих методов позволяет существенно повысить точность сегментации и минимизировать влияние шумов и артефактов.

Критически важно отметить, что корректная сегментация служит основой для последующих этапов моделирования, поскольку любые ошибки на этом этапе могут приводить к искажению данных и, следовательно, негативно сказываться на точности вычислений гемодинамических параметров [22].

Следующим важным этапом является восстановление трехмерной геометрии коронарного дерева. Трехмерная геометрия играет ключевую роль в создании реалистичной модели кровотока, поскольку позволяет учитывать сложные анатомические и топографические особенности, включая изгибы, бифуркации и стенозы.

Создание такой трехмерной модели значительным образом упрощается при использовании данных трехмерной медицинской визуализации, таких как компьютерная томографическая ангиография (КТА). Однако для двумерной рентгеновской ангиографии необходимо применять методы реконструкции трехмерной геометрии из серии изображений.

Существуют различные подходы к реконструкции коронарных артерий по ангиографическим снимкам, основанные на принципах проективной геометрии и стереозрения. Эти методы можно разделить на две категории: «снизу вверх» и «сверху вниз». Методы «снизу вверх» основаны на эпипо-

лярном ограничении, которое каждой точке на первой проекции устанавливает соответствие точки на второй проекции. После установления такой пары точек можно однозначно восстановить положение трехмерной точки [23].

Ошибки в измерениях ангиографических углов может усложнить этап сопоставления точек на проекциях. Использование неоткалиброванного ангиографа может вносить искажения в полученную геометрию. В некоторых работах производилась калибровка установки с использованием фантомных объектов. В исследованиях, где использовалась неоткалиброванная геометрия, перед реконструкцией проводится дополнительный этап калибровки [23].

Однако сопоставление точек на проекциях может быть затруднено ошибками в измерениях ангиографических углов. Калибровка системы с использованием фантомов может помочь минимизировать искажения. В ряде работ применялись дополнительные этапы калибровки, чтобы улучшить точность реконструкции на основе неоткалиброванной геометрии [22].

Методы «сверху вниз» для реконструкции коронарных артерий используют трехмерную модель коронарного дерева, проекции которого адаптируются к изображению сосудов на двумерных рентгеновских изображениях.

Деформируемая трехмерная модель развивается под воздействием внешней энергии, которая рассчитывается из несоответствия проекции деформируемой модели и рентгеновского 2D-изображения коронарной артерии, и внутренней энергии, которая обусловлена гладкостью и топологией самой деформируемой модели. Основной сложностью реконструкции геометрии коронарных сосудов на основе активных контуров является проектирование внешних и внутренних энергетических условий [22].

Описанные проекционные методы требуют необходимость идентификации соответствующих анатомических особенностей на изображениях. Такие действия обычно выполняются вручную, и их автоматизация представляет собой сложную задачу [22; 23]. Также точность реконструкции будет зависеть от точности измерения ангиографических углов. Однако основной проблемой являются пересекающиеся ветви и наложения, которые могут приводить к неопределенности в получаемой геометрии. Движения коронарных артерий, вызванные сердечными и дыхательными сокращениями, также создают трудности в установлении соответствий между сегментированными двумерными изображениями [22].

В последние годы использование нейронных сетей для реконструкции коронарных артерий стало актуальной темой в области медицинской визуализации. В частности, работа [27] представляет собой важный вклад в эту область. Исследование описывает многоступенчатый подход к обучению нейронной сети для реконструкции 3D-коронарных деревьев. Данные для обучения нейронной сети создаются с помощью генератора синтетических сосудов. Генератор использует эталонную геометрию коронарного дерева, которая была получена с помощью компьютерной томографии. Работа генератора состоит в том, что синтетическая геометрия коронарного дерева создается из эталонной путем внесения геометрии сосудов. Для имитации патологических изменений случайным образом вводятся стенозы с различным уровнем сужения. В отличие от проекционных методов, такой подход не требует точных углов съемки или калибровки оборудования.

Тем не менее одним из главных ограничений данных работ является отсутствие учета движения сосудов между снимками, что часто наблюдается в одноплоскостных

рентгеновских системах. Это движение может значительно влиять на точность и достоверность реконструкции сосудистой геометрии, особенно при интерпретации временных изменений, связанных с физиологическими процессами. В работе [28] предлагается подход с использованием жесткого преобразования для имитации реальных неодновременных проекций в синтетической геометрии сосудов. Данный метод позволяет создать более точную модель коронарного дерева, учитывающую изменения в геометрии сосудов, возникающие из-за движений сердца и дыхания.

Несмотря на то что подход с использование нейронной сети для восстановления трехмерной геометрии сосуда по ангиографическим снимкам все еще требует дальнейшей оптимизации для достижения высокой точности, он сохраняет потенциал для полностью автоматизированной реконструкции коронарных артерий без необходимости ручных рутинных операций, что является значительным преимуществом по сравнению с классическими проекционными методами.

ИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА

Оценка коронарного кровотока имеет большое значение при проведении ЧКВ. Изначально для определения градиентов давления и оценки результатов ангиопластики использовались измерения внутрикоронарного давления. Появление катетера для измерения внутрикоронарного давления и оценка фракционного резерва кровотока (ФРК) позволили определять влияние эпикардального сужения на перфузию миокарда [26]. В клинических испытаниях измерение ФРК позволило оптимизировать отбор пациентов для проведения реваскуляризации и улучшило клинические

результаты при меньших экономических затратах [28–30].

Несмотря на убедительные доказательства и рекомендации, во многих регионах мира использование оценки состояния коронарного кровотока на основе проводников давления остается низким. Применение в клинической практике данных о состоянии коронарного кровотока в США и Европе составляет от 10 до 20 % [30]. Факторами, ограничивающими использование этих данных, являются высокая стоимость и ограниченная эффективность современных проводников давления, необходимость в гипертоническом стимуле, увеличение продолжительности процедуры, а также предполагаемая ненужность физиологических исследований [31].

Методы ангиографической количественной оценки тяжести стеноза коронарных артерий претерпели изменения. Исторически сложилось так, что уменьшение диаметра просвета более чем на 50 % по сравнению со здоровым эталонным диаметром использовалось для определения значительного стеноза, требующего лечения. Тем не менее межэкспертная согласованность в оценке тяжести стеноза коронарной артерии низкая и составляет от 40 до 70 % [32]. Кроме того, только половина промежуточных стенозов связана с ишемией, и ЧКВ при таких поражениях не улучшает результаты. Использование ангиографии для оценки кровотока предшествовало количественной коронарной ангиографии (QCA) и FFR. В 1970 г. Рутишаузер и др. впервые измерили абсолютный коронарный кровоток у людей с помощью киноденситометрии [33]. В 1984 г. Фогель и его коллеги использовали денситометрию для определения среднего времени прохождения контрастного вещества в состоянии покоя и при гипертонии, чтобы определить резерв коронарного кровотока (РКК). Три десятилетия спустя, отчасти благодаря достижениям в этой области, в том числе трехмерной (3D)

количественной компьютерной томографии и вычислительной гидродинамике (CFD), был предложен суррогатный показатель резерва кровотока (FFR), полученный с помощью ангиографии. В 2014 г. в двух публикациях Папафаклиса и Ту был описан подход к виртуальной оценке ФРВ с использованием только обычной ангиографии и без применения катетера с давлением [34–36]. Эта веха ознаменовала появление альтернативы использованию катетера с давлением для оценки ФРВ. За последнее десятилетие значительно увеличилось количество систем, способных оценивать ФРВ непосредственно по результатам ангиографии.

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА

Использование трехмерного моделирования коронарного кровотока улучшает визуализацию и понимание патологии коронарной артерии, что важно для принятия клинических решений. Расчет гемодинамики может не только помочь в планировании таких вмешательств, как ангиопластика или установка стентов, но и способствовать более точной оценке рисков для пациента [37].

Интеграция вычислительного моделирования с клиническими данными углубляет понимание сложной динамики, происходящей внутри коронарных артерий, что позитивно сказывается на улучшении клинических метрик оценки. Среди ключевых показателей гемодинамики можно выделить несколько, играющих важную роль в анализе состояния коронарных отражений.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) является одним из основных параметров для оценки гемодинамики коронарных артерий. ФРК рассчитывается путем сравнения артериального давления до и после стеноза. Используя это соотношение, врачи могут определить, насколько сужение затрудняет при-

ток крови к сердцу. FFR может дать ценную информацию о том, требует ли коронарный стеноз вмешательства, такого как ангиопластика или установка стента, или его можно лечить медикаментозно [38].

Резерв коронарного кровотока (РКК) представляет собой важный показатель, вычисляемый как отношение коронарного кровотока во время максимальной вазодилатации к кровотоку в состоянии покоя [39]. Он учитывает сосудистое сопротивление и характеристики расширения коронарных артерий, что помогает в оценке их функциональности. Сравнивая CFR стенозированной коронарной артерии с референтным сегментом, таким как нестенозированный сегмент или сегмент с минимальным заболеванием, можно рассчитать относительный РКК. Он особенно полезен при оценке функциональных последствий путем сравнения кровотока через определенный стеноз с кровотоком в другой, менее пораженной артерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В современной медицине предъявляют высокие требования и к квалификации врачей, и к используемым методикам. Общее количество информации о болезнях увеличивается с каждым годом, один человек не в состоянии в точности оценить важность имеющегося материала для врачебной практики, и тогда приходит на помощь математика, которая помогает структурировать материал. Выбор тех или иных математических моделей при описании и исследовании медицинских объектов зависит от индивидуальных знаний специалиста и от особенностей решаемых задач. Численные методы оказываются не только наиболее точными, но и позволяют корректно строить вычислительные алгоритмы, что немаловажно при диагностике болезней.

На ранних этапах разработки математических моделей, качественно определяющих взаимосвязь между кровотоком и давлением, исследователям приходилось прибегать к значительным упрощениям уравнений Навье – Стокса, относящихся к несжимаемым потокам. В общем математические модели кровообращения можно классифицировать на три категории: модели с сосредоточенными параметрами (0D-модели), модели гемодинамики артериального русла (1D) и трехмерные численные модели.

Трехмерные модели (3D) используют численные методы для решения уравнений Навье – Стокса. Такой подход позволяет точно представлять геометрию сосудистой системы, моделировать трехмерный пульсирующий поток (включая компоненты турбулентности) и внедрять сложные модели поведения крови и свойства сосудов.

Одномерные модели (1D) создаются путем усреднения уравнений Навье – Стокса по поперечному сечению сосуда. Это приводит к игнорированию неаксиальных компонент скорости, предположению о наличии аксиального профиля скорости у сосудов и условию постоянного давления по поперечному сечению. Однако эти модели имеют ограничения вблизи бифуркаций, боковых ответвлений или пораженных участков, особенно для сложных поражений в области ответвлений и бифуркаций.

0D-модель гемодинамики представляет собой упрощенный подход к описанию кровообращения. Этот метод используется для анализа динамики давления и потока крови в сосудистой системе, игнорируя пространственные характеристики системы. Поток в такой модели предполагается постоянным, осесимметричным и однонаправленным, где сегменты сосудов рассматриваются как круговые цилиндры, что приводит к значительным упрощениям в анализе сопротивления жидкости. Это часто создает высокий уро-

вень неточности в моделировании кровотока в пораженных коронарных артериях, где стабильный однонаправленный поток, осесимметрия или круглая форма сечений сосудов отсутствуют.

Гибридные модели преследуют цель оптимизации расчетного времени, обеспечивая при этом точные результаты моделирования, сочетая различные подходы, включая модели с сосредоточенными параметрами и одномерные модели, а также комбинации одномерных и трехмерных моделей.

Конечной целью предлагаемой методологии является создание цифрового двойника, то есть виртуальной копии пораженной атеросклерозом коронарной артерии конкретного пациента, которая позволила бы проводить более тщательный анализ клинического состояния пациента и анализ возможного и наиболее оптимального лечения, а также предлагать дальнейшую адаптацию разработанной копии с течением времени в ходе последующих обследований.

Единственными данными, которые необходимы в качестве входных, для разработанного программного обеспечения являются рентгеновские ангиографические изображения рассматриваемого пациента. Впоследствии программное обеспечение сможет позволить врачу выполнить виртуальное стентирование вручную (отметив нужное место для стента и выбрав диаметр стента) или выполнить автоматизированное оптимизированное виртуальное стентирование, которое предоставит информацию о наиболее подходящем месте и диаметре устанавливаемого стента, а также проанализировать несколько вариантов расположения стента и диаметра расширения, чтобы определить наиболее оптимальный вариант. В процессе оптимизации следует учитывать не только FFR в качестве единственного параметра, как это обычно бывает, но и данные гемодинамики в суженном и расширенном участке артерии

(с помощью анализа WSS (напряжения стенки сосуда)). Поэтому вычислительный подход также может быть полезен, поскольку позволяет провести компьютерное моделирование имплантации стента. В литературе описаны методы имплантации стентов в коронарные артерии конкретного пациента [40–43]. Основное преимущество такого компьютерного моделирования заключается в том, что оно позволяет проанализировать влияние стентирования на перерасчет vFFR после вмешательства и спрогнозировать гемодинамические эффекты и преимущества лечения в конкретной коронарной артерии, что обеспечивает более тщательное планирование лечения. Для врачей было бы полезно иметь инструмент «виртуального стентирования», с помощью которого можно было бы изучать влияние нескольких альтернативных стратегий вмешательства в режиме «симуляции» (с помощью компьютерного

моделирования) и получать оценку наилучшего и наиболее эффективного расположения стента перед проведением клинического лечения *in vivo*.

ВЫВОДЫ

Практическое применение математических моделей позволит реконструировать 3D-картины коронарных артерий, моделирование кровотока, что оптимизирует лечение ИБС. Это позволит эффективно планировать эндоваскулярные вмешательства по данным пациента в отсутствии самого пациента. Дальнейшее изучение этого вопроса сулит огромные перспективы для развития математического моделирования коронарного кровотока, принятия эффективных решений при проведении интервенционных вмешательств, что потенциально снизит заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Dornquast C., Kroll L.E., Neubauser H.K., Willich S.N., Reinbold T., Busch M.A. Regional differences in the prevalence of cardiovascular disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113 (42): 704–11. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0704 PMID: 27866565
2. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am College. Cardiol.* 2019; 74 (20): 2529–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
3. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll. Cardiol.* 2017; 70 (1): 1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
4. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37 (42): 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334 PMID: 27523477
5. Joseph P., Leong D., McKee M. et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017; 121 (6): 677–94. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903 PMID: 28860318
6. Bonaca M.P., Wiviott S.D., Braunwald E. et al. American college of cardiology/American heart association/European society of cardiology/world heart federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: Observations from the triton-timi 38 trial (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet

inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *Circulation* 2012; 125 (4): 577–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041160 PMID: 22199016

7. Di Carli M.F., Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115 (11): 1464–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.629808 PMID: 17372188

8. Collet C., Onuma Y., Sonck J. et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39 (35): 3314–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy445 PMID: 30137305

9. Collet C., Onuma Y., Sonck J. et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39 (35): 3314–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy445 PMID: 30137305

10. Liu X., Wang Y., Zhang H. et al. Evaluation of fractional flow reserve in patients with stable angina: Can CT compete with angiography? *Eur Radiol* 2019; 29 (7): 3669–77. DOI: 10.1007/s00330-019-06023-z PMID: 30887203

11. Ryan T.J. The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation* 2002; 106 (6): 752–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000024109.12658.D4 PMID: 12163439

12. Wang K.T., Chen C.Y., Chen Y.T. et al. Improving success rates of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion at arural Hospital in East Taiwan. *Int J Gerontol* 2014; 8 (3): 157–61. DOI: 10.1016/j.ijge.2013.12.004

13. Sondagur A.R., Wang H., Cao Y., Lin S., Li X. Success rate and safety of coronary angiography and angioplasty via radial artery approach among a Chinese population. *J Invasive Cardiol* 2014; 26 (6): 273–5. PMID: 24907084

14. Nikolakopoulos I., Vemou E., Karacsonyi J. et al. Latest developments in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020; 15 (7): 415–26. DOI: 10.1080/14779072.2020.1787153 PMID: 32594784

15. Lee S.H., Cho J.Y., Kim J.S. et al. A comparison of procedural success rate and long-term clinical outcomes between in-stent restenosis chronic total occlusion and de novo chronic total occlusion using multicenter registry data. *Clin Res Cardiol* 2020; 109 (5): 628–37. DOI: 10.1007/s00392-019-01550-7 PMID: 31552494

16. Kosyakovsky L.B., Austin P.C., Ross H.J. et al. Early invasive coronary angiography and acute ischaemic heart failure outcomes. *Eur Heart J* 2021; 42 (36): 3756–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab423 PMID: 34331056

17. Nerlekar N., Ha F.J., Verma K.P. et al. Percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery stenosis: A metaanalysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9 (12): e004729. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004729 PMID: 27899408

18. Gao L., Liu Y., Sun Z., Wang Y., Cao F., Chen Y. Percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget* 2017; 8 (39): 66449–57. DOI: 10.18632/oncotarget.20142 PMID: 29029526

19. Thuijs D.J.F.M., Kappetein A.P., Serruys P.W. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease:

10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019; 394 (10206): 1325–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X PMID: 31488373

20. Spadaccio C., Benedetto U. Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) vs. Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in the treatment of multivessel coronary disease: quo vadis—a review of the evidences on coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018; 7 (4): 506–15. DOI: 10.21037/acs.2018.05.17 PMID: 30094215

21. Baykan A.O., Gür M., Acele A. et al. Predictors of successful percutaneous coronary intervention in chronic total coronary occlusions. *Postępy Kardiol Interwencyjnej* 2016; 1 (1): 17–24. DOI: 10.5114/pwki.2016.56945 PMID: 26966445

22. Cimen S., Gooya A., Grass M., Frangi A. Reconstruction of coronary arteries from X-ray angiography: A review. *Medical Image Analysis* 2016; 32. DOI: 10.1016/j.media.2016.02.007

23. Vukicevic A.M., Ćimen S., Jagic N. et al. Three-dimensional reconstruction and NURBS-based structured meshing of coronary arteries from the conventional X-ray angiography projection images. *Sci Rep* 2018; 8: 1711. DOI: 10.1038/s41598-018-19440-9

24. Kass M., Witkin A., Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *Int. J. Comput. Vis.* 1988; 1 (4): 321–331. DOI: 10.1007/bf00133570

25. Xu C., Prince J.L. Generalized gradient vector flow external forces for active contours. *Signal Process.* 1998; 71: 131–9. DOI: 10.1016/S0165-1684(98)00140-6

26. Bappy D.M., Hong A., Choi E., Park J.-O., Kim C.-S. Automated three-dimensional vessel reconstruction based on deep segmentation and bi-plane angiographic projections. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2021; 92: 101956. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2021.101956

27. Iyer K., Nallamothu B.K., Figueroa C.A. et al. A multi-stage neural network approach for coronary 3D reconstruction from uncalibrated X-ray angiography images. *Sci Rep* 2023; 13: 17603. DOI: 10.1038/s41598-023-44633-2

28. Wang Y., Banerjee A., Choudbury R., Grau V. (). Deep Learning-based 3D Coronary Tree Reconstruction from Two 2D Non-simultaneous X-ray. *Angiography Projections* 2024; 07. DOI: 10.48550/arXiv.2407.14616

29. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301: 61–68. DOI: 10.1056/nejm197907123010201

30. Fearon W.F., Nishi T., De Bruyne B. et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow Reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (fractional flow Reserve versus angiography for multivessel evaluation). *Circulation* 2018; 137: 480–487. DOI: 10.1161/circulationaha.117.031907

31. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009; 360: 213–224. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611

32. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019; 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425

33. Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D. et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of CHEST pain: executive summary: a report of the

American College of Cardiology / American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78: 2218–2261. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.052

34. Parikh R.V., Liu G., Plomondon M.E. et al. Utilization and outcomes of measuring fractional flow Reserve in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 409–419. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.060

35. Toth G.G., Toth B., Johnson N.P. et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 751–759. DOI: 10.1161/circinterventions.114.001608

36. Meier B., Gruentzig A.R., Goebel N., Pyle R., von Gossler W., Schlumpf M. Assessment of stenoses in coronary angioplasty. Inter- and intraobserver variability. *Int J Cardiol.* 1983; 3: 159–169. DOI: 10.1016/0167-5273(83)90032-3

37. Rutishauser W., Nosedá G., Bussmann W.D., Preter B. Blood flow measurement through single coronary arteries by roentgen densitometry. Right coronary artery flow in conscious man. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970; 109: 21–24. DOI: 10.2214/ajr.109.1.21

38. Tu S., Barbato E., Koszegi Z. et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 768–777. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.03.004 PMID: 25060020

39. Schuurbiens J.C., Lopez N.G., Ligthart J., et al. In vivo validation of CAAS QCA-3D coronary reconstruction using fusion of angiography and intravascular ultrasound (ANGUS). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009; 73: 620–626. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.03.004

40. Migliavacca F., Petrini L., Massarotti P., Schievano S., Auricchio F., Dubini G. Stainless and shape memory alloy coronary stents: a computational study on the interaction with the vascular wall. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2004; 2: 205–217. DOI: 10.1007/s10237-004-0039-6 PMID: 15029511

41. Wu W., Wang W., Yang D., Qi M. Stent expansion in curved vessel and their interactions: a finite element analysis. *J. Biomech.* 2007; 40: 2580–2585. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2006.11.009 PMID: 17198706

42. Djukic T., Saveljic I., Pelosi G., Parodi O., Filipovic N. Numerical simulation of stent deployment within patient-specific artery and its validation against clinical data. *Comput. Methods Progr. Biomed.* 2019; 175: 121–127. DOI: 10.1016/j.cmpb.2019.04.005 PMID: 31104701

43. Djukic T., Saveljic I., Pelosi G., Parodi O., Filipovic N. A study on the accuracy and efficiency of the improved numerical model for stent implantation using clinical data. *Comput. Methods Progr. Biomed.* 2021; 207: Article 106196. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106196 PMID: 34091419

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Породиков А.А., Барулина М., Арутюнян В.Б. – концепция и дизайн исследования.

Азимов Ф.Ф., Иванов Я.А. – сбор и обработка материала.

Азимов Ф.Ф., Породиков А.А. – написание текста.

Биянов А.Н., Породиков А.А. – редактирование.

Все авторы одобрили окончательную версию текста статьи.

Ограничение исследования. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Поступила: 25.03.2025

Одобрена: 17.07.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Возможности применения искусственного интеллекта при математическом моделировании коронарного кровотока / А.А. Породиков, А.Н. Биянов, В.Б. Арутюнян, Ф.Ф. Азимов, М.А. Барулина, Я.Н. Иванов // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 41–54. DOI: 10.17816/pmj42441-54

Please cite this article in English as: Porodikov A.A., Biyanov A.N., Arutyunyan V.B., Azimov F.F., Barulina M.A., Ivanov Ya.N. Application of artificial intelligence in mathematical modeling of coronary blood flow. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 41-54. DOI: 10.17816/pmj42441-54

Научный обзор

УДК 616.98: 578.828.6]-092: 612.017.1]-008.64-036.88-07

DOI: 10.17816/pmj42455-63

АНАЛИЗ ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

**Ф.Я. Тухашева, А.В. Маркова, В.Г. Желобов,
О.Г. Горячева*, Е.Г. Малелин, К.Д. Мехоношин**

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

ANALYSIS OF THE CAUSES OF LETHAL OUTCOME IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

**F.Ya. Tukhasheva, A.V. Markova, V.G. Zhelobov,
O.G. Goryacheva*, E.G. Malelin, K.D. Mekhonoshin**

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

Более 37 млн ВИЧ-инфицированных проживает в мире, и многие из них заканчивают свою жизнь вследствие развития и декомпенсации соматических заболеваний. Проанализированы данные 287 полнотекстовых статей, из которых выбраны 32 источника, наиболее соответствующих цели исследования: определить рейтинг причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных больных по данным авторов разных стран мира. Среди причин летального исхода ВИЧ-инфицированных лидируют инфекционные осложнения и оппортунистические инфекции, присущие для стадии СПИД, а также присоединившаяся туберкулезная инфекция (55,1 %). На втором месте оказались сердечно-сосудистые заболевания (20,6 %), на третьем – онкологические заболевания (14,6 %), далее следуют заболевания печени, в том числе алкогольные и вирусные гепатиты и циррозы (8,5 %), и только 1,1 % занимают все другие заболевания. Смерть от инфекционного эндокардита, инфаркта миокарда, внезапной сердеч-

© Тухашева Ф.Я., Маркова А.В., Желобов В.Г., Горячева О.Г., Малелин Е.Г., Мехоношин К.Д., 2025

e-mail: o.goryacheva@mail.ru

[Тухашева Ф.Я. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0007-2157-8361; Маркова А.В. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0004-9105-481X; Желобов В.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-0780-3116; Горячева О.Г. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-3336-229X; Малелин Е.Г. – студент VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0003-8837-9376; Мехоношин К.Д. – студент VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-7259-9759].

© Tukhasheva F.Ya., Markova A.V., Zhelobov V.G., Goryacheva O.G., Malelin E.G., Mekhonoshin K.D., 2025

e-mail: o.goryacheva@mail.ru

[Tukhasheva F.Ya. – 6th-year Student of the Faculty of Medicine, ORCID: 0009-0007-2157-8361; Markova A.V. – 6th-year Student of the Faculty of Medicine, ORCID: 0009-0004-9105-481X; Zhelobov V.G. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, ORCID: 0000-0003-0780-3116; Goryacheva O.G. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, ORCID: 0000-0002-3336-229X; Malelin E.G. – 6th-year Student of the Faculty of Medicine, ORCID: 0009-0003-8837-9376; Mekhonoshin K.D. – 6th-year Student of the Faculty of Medicine, ORCID: 0009-0001-7259-9759].

ной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности в совокупности составляют 82,5 % всех сердечно-сосудистых причин летальности.

Наблюдение больных с ВИЧ-инфекцией должно проводиться комплексно с привлечением инфекционистов, терапевтической и кардиологической службы, с проявлением повышенной онконастороженности. Нельзя игнорировать вызовы ВИЧ-инфекции в аспекте раннего развития сердечно-сосудистой патологии и высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова. ВИЧ, смертность, причина смерти, внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, хроническая сердечная недостаточность.

Over 37 million HIV-infected people live in the world and many of them die due to the progression and decompensation of somatic diseases. The aim of the study is to determine the rating of fatal outcomes causes of HIV-infected patients according to the data of the authors from different countries of the world.

Data from 287 full-text articles were analyzed, from which 32 sources most relevant to the purpose of the study were selected. The leading causes of death in HIV-infected patients were infectious complications and opportunistic infections characteristic of the AIDS stage, along with concomitant tuberculosis infection (55.1 %). Cardiovascular diseases ranked second (20.6 %), followed by cancer (14.6 %), liver diseases, including alcoholic and viral hepatitis and cirrhosis (8.5 %), and only 1.1% are accounted for by all other diseases. Mortality from infective endocarditis, myocardial infarction, sudden cardiac death, acute cerebrovascular event, pulmonary embolism and acute decompensation of chronic heart failure together account for 82.5 % of all cardiovascular causes of mortality.

Monitoring of patients with HIV infection should be comprehensive, involving infectious disease specialists, therapeutic and cardiology services, with increased cancer vigilance. The challenges of HIV infection concerning early development of cardiovascular pathology and elevated mortality from cardiovascular diseases should not be ignored.

Keywords. HIV, mortality, cause of death, sudden cardiac death, myocardial infarction, infective endocarditis, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Более 37 млн ВИЧ-инфицированных проживает в мире, и многие из них заканчивают свою жизнь вследствие развития и декомпенсации соматических заболеваний [1]. Распространенность соматических заболеваний у ВИЧ-инфицированных вносит существенный негативный вклад в инвалидность и смертность как в мировом масштабе [2], так и в Российской Федерации [3]. Доступность современных электронных библиотек позволяет провести анализ причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования – определение основных причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных больных по данным различных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группой исследователей проведен анализ полнотекстовых статей в электронных поисковых системах Pubmed, Google Scholar и Elibrary по ключевым словам: ВИЧ, смертность, причина смерти. Было выявлено 287 источников. В дальнейшем из них выбраны 28 работ, максимально соответствующих цели исследования. В исследование не включались работы, проведенные на животных или в педиатрии. Были проанализированы в аспекте проблемы: рейтинг наиболее частых причин смерти и рейтинг возможных заболеваний внутри причины смерти от сердечно-сосудистой патологии. Усредненная частота летальных исходов определялась с помощью таблиц Microsoft

Excel, значимость различий между усредненными значениями рассчитана в программе Review Manager.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с данными швейцарского когортного исследования, смерть у ВИЧ-инфицированных только в 9,0 % связана с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) на фоне оппортунистических инфекций, в 22,9 % – из-за не связанных со СПИДом причин и от онкологических заболеваний, 10,2 % смертей связаны с развитием печеночной недостаточности, а 9,7 % смертей возникают по причине декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В то же время по данным совместного американского и европейского регистра среди причин смерти у ВИЧ-инфицированных лидируют СПИД, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания [5]. Частота внезапной сердечной смерти ВИЧ-инфицированных значительно выше, чем у людей без ВИЧ [6].

По данным M. Farahani et al., сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией, помимо смерти от СПИДа [7]. В работе J. Chelli et al. (2016) указано, что в 44,4 % случаев причиной летального исхода у ВИЧ-инфицированных являются оппортунистические инфекции как проявление стадии СПИД, в основном пневмонии [8]. Среди больных ВИЧ-инфекцией, проходящих лечение в стационаре по разным причинам, внезапная сердечная смерть и декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний как причина смерти встречались в 43,51 % случаев [9]. По данным V.A. Narla et al. (2021), среди больных ВИЧ-инфекцией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) частота внезапной сердечной смерти составляет 21 % [10]. В 21,8 % случаях наблюдается летальный исход у ВИЧ-инфициро-

ванных с диагностированной коинфекцией с туберкулезом [11]. В работе M.S. Freiberg et al. (2021) показано, что среди больных ВИЧ-инфекцией было меньше случаев болезни и смерти от хронических заболеваний трахеобронхиального дерева и от сахарного диабета, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции [12].

В соответствии с результатами различных исследований из разных стран мира и расчетов усредненных частот летальных исходов удалось получить общую картину спектра причин летальности у больных ВИЧ-инфекцией (табл. 1). Если инфекционные осложнения и оппортунистические инфекции, присущие для стадии СПИД, а также присоединившаяся туберкулезная инфекция традиционно занимают первое место (55,1 %), то на втором месте оказались сердечно-сосудистые заболевания, которые суммарно составляют порядка 20,6 %. Чуть реже причиной смерти являются онкологические заболевания (14,6 %), заболевания печени, в том числе алкогольные и вирусные гепатиты и циррозы (8,5 %), и только 1,1 % – все другие заболевания.

Если вопросами диагностики и лечения инфекционных заболеваний и осложнений при ВИЧ-инфекции в России активно занимается специализированная система СПИД-центров, то проблемы диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии, патологии печени и онкопатологии изначально находятся в ведении организаций первичной медико-санитарной помощи. Последнее требует разработки дополнительных клинических алгоритмов диагностики, лечения, выявления факторов риска и органов-мишеней заболевания.

Основные заболевания сердечно-сосудистой системы – причины смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией – проанализированы в данном исследовании отдельно, поскольку эта патология требует отличного от работы

врача-инфекциониста клинического подхода. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти 20,6 % больных ВИЧ-инфекцией. Проведен анализ спектра сердечно-сосудистых заболеваний – при-

чин смерти пациентов с ВИЧ на основе данных современной литературы. В табл. 2 представлена выборка сердечно-сосудистых причин смерти больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 1

Основные причины смерти больных с ВИЧ-инфекцией по данным клинических исследований авторов разных стран

Причина смерти	Автор	Страна	Распространенность, %	Количество больных / смерть
СПИД и оппортунистические инфекции	Weber, 2024	Швейцария	9,0	1630/47
	Trickey, 2024	США	25,0	16897/4222
	Chelli, 2016	Тунис	44,4	54/24
Онкология	Weber, 2024	Швейцария	22,9	1630/166
	Trickey, 2024	США	13,7	16897/2314
	Chelli, 2016	Тунис	9,2	54/ 5
	Яковлев, 2015	Россия	13,5	52/7
Печеночная нед-ть	Weber, 2024	Швейцария	10,2	1630/166
	Trickey, 2024	США	6,9	16897/ 1167
Декомпенсация ССЗ и внезапная сердечная смерть	Weber, 2024	Швейцария	9,7	1630 / 158
	Trickey, 2024	США	8,3	16897/1406
	Tseng, 2021	США	43,5	610 / 265
	Narla, 2021	США	21,0	344 / 72
Туберкулез различной локализации	Lelisho, 2023	Испания	21,8	363/79
	Яковлев, 2015	Россия	36,5	52/19

Примечание: СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Основные сердечно-сосудистые заболевания – причины смерти больных ВИЧ-инфекцией по данным клинических исследований авторов разных стран

Причина смерти	Автор	Страна	Распространенность, %	Количество больных / смерть
Внезапная сердечная смерть	Narla, 2021	США	21	2578/540
	Tseng, 2021	США	0,05	100000/53,3
	Freiberg, 2021	США	1,75	44407/777
	Basel, 2021	США	1	2860/30
Инфаркт миокарда	Hsue, 2019	США	5	189/9
	Протасов, 2024	Россия	34	2464/842
ОД ХСН и ОСН	Bredy, 2016	США	2,6	685/18
	Abeyu, 2018	США	43	216/93
ТЭЛА	Alvaro-Meca, 2018	Испания	12,2	1356/1120
ОНМК	Alvaro-Meca, 2018	Испания	2,3	1356/32
	Silva-Pinto, 2018	Англия	13	23/3
Инфекционный эндокардит	Беляков, 2016	Россия	17,2	1500/360
	Muñoz-Moreno, 2019	Испания	51,4	1439/290

Примечание: Од ХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОСН – острая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

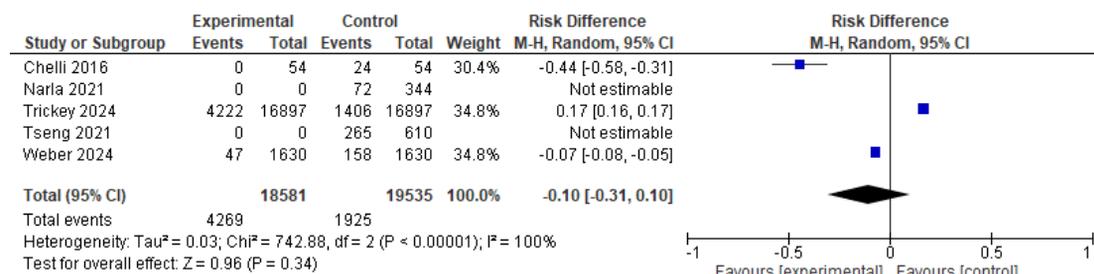
Выявлено, что среди сердечно-сосудистых причин летальности у ВИЧ-инфицированных преобладает инфекционный эндокардит [13; 14]. На втором месте – смерть от острой декомпенсации ХСН или острой сердечной недостаточности [15; 16]. Инфаркт миокарда как причина смерти ВИЧ-инфицированных занимает третью позицию [17; 18]. Реже представлены такие причины смерти, как тромбоэмболия легочной артерии [19], инсульт [19; 20] и внезапная сердечная смерть [9; 10; 12; 21].

Согласно полученным данным, смерть от инфекционного эндокардита, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии и острой декомпенсации хронической сер-

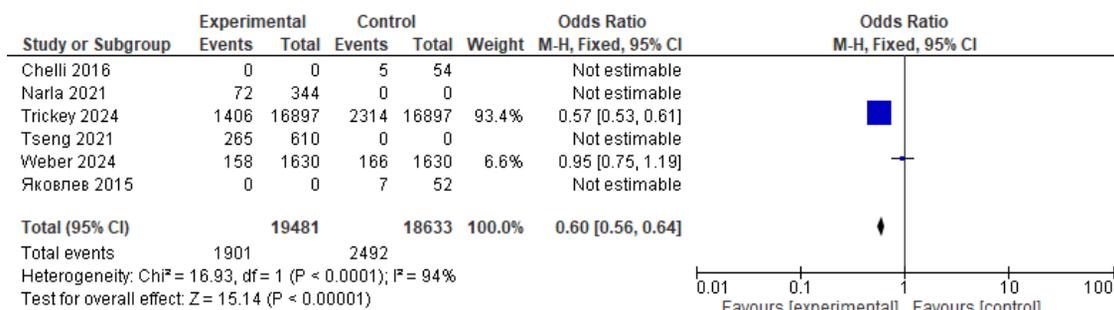
дечной недостаточности в совокупности составляет 82,5 % всех сердечно-сосудистых причин летальности. При этом другие причины составляют не более 17,5 %.

Проведен сравнительный метаанализ летальных исходов от СПИД и оппортунистических инфекций в сравнении со случаями смерти от сердечно-сосудистых причин по результатам обследования 19 535 пациентов, данные о наблюдении которых описаны в пяти клинических исследованиях (рисунок, а).

Выявлено доминирование среди причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией именно смерти от СПИД и оппортунистических инфекций по сравнению с причинами смерти от сердечно-сосудистой патологии ($p = 0,034$).



а



б

Рис. Сравнительный метаанализ причин смерти ВИЧ-инфицированных:
а – от СПИД и оппортунистических инфекций и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний;
б – от сердечно-сосудистых заболеваний и от онкопатологии

В соответствии с полученными данными при сравнении сердечно-сосудистых и онкологических причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных больных сердечно-сосудистые причины преобладают над онкопатологией ($p < 0,001$) (рисунок, б).

Таким образом, мы провели анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, объединив данные 20 исследований, в которых рассматривались 177 668 пациентов с ВИЧ-положительным статусом, среди них отмечено 7804 летальных исхода (4,39 %) в течение наблюдения от 10 дней до 6 месяцев. Наш анализ показал, что больше, чем от других причин, ВИЧ-инфицированные умирают от СПИДа (26,1 %), коинфекции «ВИЧ + туберкулез» (29,1 %) и сердечно-сосудистых событий (20,6 %). Люди, живущие с ВИЧ, входят в наиболее уязвимую когорту пациентов и нуждаются в повышенном внимании специалистов здравоохранения. Полученные результаты акцентируют внимание на важности вовлечения специалистов кардиологической и терапевтической службы в диспансерное наблюдение больных ВИЧ-инфекцией с целью профилактики преждевременного развития неблагоприятных конечных точек – летального исхода от сердечно-сосудистых причин.

Частота возникновения внезапной сердечной смерти, по данным современных авторов, значительно выше среди людей с ВИЧ-инфекцией с сопутствующей ХСН, при этом эффективная антиретровирусная терапия и своевременная диагностика могут защитить людей, живущих с ВИЧ, от внезапной сердечной смерти и декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы [22].

Высокая летальность отмечается при коинфекции «ВИЧ + туберкулез», многие данные указывают на наличие у ВИЧ-положительных пациентов социально-демографических факторов развития туберкулезной инфекции, а иммуносупрессия только усугубляет ситуацию [23; 24]. Низкое содержание CD4 Т-лим-

фоцитов и неподавленная вирусная нагрузка в большей степени коррелируют со смертью ВИЧ-инфицированных от всех причин, а также от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что репликация ВИЧ – железозависимый процесс, а повышение уровня железа, не связанного с трансферрином, ассоциируется с риском оппортунистических инфекций, при этом тяжесть анемии коррелирует с высоким риском смерти ВИЧ-инфицированного от любых причин, без разделения на причины, связанные с ХСН или нет [25; 26]. Среди факторов, указывающих на скорую смерть у ВИЧ-инфицированных, отмечают развитие тяжелой тромбоцитопении [27; 28], алкогольной кардиомиопатии [29; 30], снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² [31] и низкий индекс массы тела [32]. Учитывая значимость сердечно-сосудистой патологии среди ведущих причин летальности ВИЧ-инфицированных больных, рекомендовано их раннее профилактическое кардиологическое обследование и мониторинг симптомов и признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Выводы

Среди причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией, по данным ученых различных стран мира, лидируют СПИД, оппортунистические инфекции и туберкулез. На втором месте среди причин смерти расположены сердечно-сосудистые заболевания. Замыкает тройку причин – лидеров смертельных исходов – онкопатология. Наблюдение больных ВИЧ-инфекцией должно проводиться комплексно с привлечением инфекционистов, терапевтической и кардиологической службы, с проявлением повышенной онконстороженности. Нельзя игнорировать вызовы ВИЧ-инфекции в аспекте раннего развития сердечно-сосудистой патологии и высокого числа смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Li X. HIV infection and risk of heart failure: A meta-analysis and systematic review. *Acta Biochim Pol.* 2022; 69 (3): 531–535.
2. Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M., et al. Association Between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the anti-retroviral therapy era: Results from the veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol.* 2017; 2 (5): 536–546.
3. Шеховцева Т.А., Дуляков Д.В. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2023; 22 (3): 3370. / Shekhovtsova T.A., Dulyakov D.V. HIV infection and cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023; 22 (3): 3370 (in Russian).
4. Weber M.S.R., Duran Ramirez J.J., Hentzien M., Cavassini M., Bernasconi E., Hofmann E., et al. HIV cohort study. Time trends in causes of death in people with HIV: Insights from the swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2024; 79 (1): 177–188.
5. Trickey A., McGinnis K., Gill M.J., Abgrall S., Berenguer J., Wyen C., et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV* 2024; 11 (3): e176-e185.
6. Perkins M.V., Joseph S.B., Dittmer D.P., et al. Cardiovascular disease and thrombosis in HIV infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023; 43 (2): 175–191.
7. Farabani M., Mulinder H., Farabani A. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2017; 28 (7): 636–650.
8. Chelli J., Bellazreg F., Aouem A., et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH dans le Centre tunisien [Causes of death in patients with HIV infection in two Tunisian medical centers]. *Pan Afr Med J.* 2016; 25: 105.
9. Tseng Z.H., Moffatt E., Kim A., et al. Sudden cardiac death and myocardial fibrosis, determined by autopsy, in persons with HIV. *N Engl J Med.* 2021; 384 (24): 2306–2316.
10. Narla V.A. Sudden cardiac death in HIV-infected patients: A contemporary review. *Clin Cardiol.* 2021; 44 (3): 316–321.
11. Lelisho M.E., Tesbale B.M., Tareke S.A., et al. Modeling survival time to death among TB and HIV Co-infected adult patients: An institution-based retrospective cohort study. *J Racial Ethn Health Disparities* 2023; 10 (4): 1616–1628.
12. Freiberg M.S., Duncan M.S., Alcorn C., et al. HIV infection and the risk of world health organization – defined sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (18): e021268.
13. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016; 8 (3): 9–25. / Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., et al. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *J. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2016; 8 (3): 9–25 (in Russian).
14. Cysique L.A., Levin J., Howard C., et al. NeuroHIV and aging advocacy group. Fostering healthy cognitive ageing in people living with HIV. *Lancet HIV* 2025; 12 (1): e71-e80.
15. Abeya F.C., Lumori B.A.E., Akello S.J., et al. Incidence and predictors of 6 months mortality after an acute heart failure event in rural Uganda: The Mbarara Heart Failure Registry (MAHFER). *Int J Cardiol.* 2018; 264: 113–117.

16. Pierre-Louis B., Rodriques S., Gorospe V., Guddati A.K., Aronow W.S., Abn C., Wright M. Clinical factors associated with early readmission among acutely decompensated heart failure patients. *Arch Med Sci.* 2016; 12 (3): 538–45.

17. Hsue P.Y., Waters D.D. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16 (12): 745–759.

18. Протасов К.В., Енисеева Е.С., Плотникова Ю.К. Инфаркт миокарда у пациентов с ВИЧ-инфекцией: заболеваемость, факторы риска, особенности патогенеза, клиники и лечения. Российский кардиологический журнал 2024. 29 (1S): 5670. / Protasov K.V., Eniseeva E.S., Plotnikova Yu.K. Myocardial infarction in patients with HIV infection: incidence, risk factors, pathogenesis, clinical performance and treatment. *Russian Journal of Cardiology* 2024; 29 (1S): 5670 (in Russian).

19. Alvaro-Meca A., Ryan P., Micheloud D., De Miguel A., Berenguer J., Resino S. Trends in pulmonary embolism in patients infected with HIV during the combination antiretroviral therapy era in Spain: A nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2018 14; 8 (1): 12137.

20. Silva-Pinto A., Costa A., Serrão R., Sarmiento A., Abreu P. Ischaemic stroke in HIV-infected patients: a case-control study. *HIV Med.* 2017; 18 (3): 214–219.

21. Abdelazeem B., Gergis K., Baral N., Rauniyar R., Adbikari G. Sudden cardiac death and sudden cardiac arrest in patients with human immunodeficiency virus: A systematic review. *Cureus.* 2021; 13 (3): e13764.

22. Edge C.L., King E.J., Dolan K., McKee M. Prisoners co-infected with tuberculosis and HIV: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19 (1): 20960.

23. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2015; 7 (1): 84–89. / Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A. Causes of death among HIV infected patients receiving antiretroviral therapy. *J. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2015; 7 (1): 84–89 (in Russian).

24. Abioye A.I., Andersen C.T., Sudfeld C.R., Fawzi W.W. Anemia, iron status, and HIV: A systematic review of the evidence. *Adv Nutr.* 2020; 11 (5): 1334–1363.

25. Obeagu E.I., Obeagu G.U., Ukibe N.R., et al. Anemia, iron, and HIV: decoding the interconnected pathways: A review. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103 (2): e36937.

26. Alvi R.M., Neilan A.M., Tariq N., et al. The risk for sudden cardiac death among patients living with heart failure and human immunodeficiency virus. *JACC Heart Fail.* 2019; 7 (9): 759–767.

27. Горячева О.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности на фоне тромбоцитопении у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины 2024; 39 (1): 126–134. / Goryacheva O.G. Features of chronic heart failure on the background of thrombocytopenia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2024; 39 (1): 126–134 (in Russian).

28. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients* 2020; 12 (2): 572.

29. Горячева О.Г., Терехина Н.А., Терехин Г.А. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией. Уральский медицинский журнал 2023; 22 (6): 104–112. / Goryacheva O.G., Terekbina N.A., Terekbina G.A.

The influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection. *Ural Medical Journal* 2023; 22 (6): 104–112 (in Russian).

30. Lawson C.A., Testani J.M., Mamas M., Damman K., Jones P.W., Teece L., Kadam U.T. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 120–127.

31. Choi H., Dey A.K., Sharma G., et al. Etiology and pathophysiology of heart failure in people with HIV. *Heart Failure Reviews* 2021; 26 (3): 497–505.

32. Feinstein M.J., Hsue P.Y., Benjamin L.A., et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140 (2): e98124.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Тухашева Ф.Я. – поиск литературных источников, анализ информации, написание фрагмента статьи.

Маркова А.В. – поиск литературных источников, анализ информации, написание фрагмента статьи.

Желобов В.Г. – идея и оформление конечной версии статьи.

Горячева О.Г. – идея, концепция работы, метаанализ;

Малелин Е.Г. – поиск литературных источников, анализ информации, написание фрагмента статьи.

Мехоношин К.Д. – поиск литературных источников, анализ информации, написание фрагмента статьи.

Все авторы одобрили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 18.02.2025

Одобрена: 25.07.2025

Принята к публикации: 30.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ причин летальности пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека / Ф.Я. Тухашева, А.В. Маркова, В.Г. Желобов, О.Г. Горячева, Е.Г. Малелин, К.Д. Мехоношин // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 55–63. DOI: 10.17816/pmj42455-63

Please cite this article in English as: Tukhasheva F.Ya., Markova A.V., Zhelobov V.G., Goryacheva O.G., Malelin E.G., Mekhonoshin K.D. Analysis of the causes of lethal outcome in patients infected with human immunodeficiency virus. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 55-63. DOI: 10.17816/pmj42455-63

Научный обзор

УДК 613.6.02: 613.2.035

DOI: 10.17816/pmj42464-77

РОЛЬ ПИТАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ СЛУХА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Ф. Спирин^{1,2}, Г.А. Безрукова^{1*}

¹*Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,*

²*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Российская Федерация*

THE ROLE OF NUTRITION IN THE FORMATION OF HEARING DISORDERS: LITERATURE REVIEW

V.F. Spirin^{1,2}, G.A. Bezrukova^{1*}

¹*Saratov Medical Research Center for Hygiene of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Saratov,*

²*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Russian Federation*

Кратко освещены основные патогенетические аспекты опосредованного действия макро- и микронутриентов на функциональное состояние органа слуха. Показано, что характер питания способен оказывать двойственное влияние на потерю слуха (ПС). Так, продукты с высоким гликемическим индексом и повышенным содержанием холестерина, трансжиров и полиненасыщенных жирных кислот статистически значимо коррелируют с более высоким риском развития возрастной и/или профессиональной ПС. Сбалансированные диеты, включающие клетчатку растительного происхождения (цельнозерновые продукты, бобовые, овощи, фрукты, грибы и пр.) и натуральные омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (жирная рыба, морепродукты), а также прием витаминов-антиоксидантов (А, Е, С) и ряда витаминов группы В (фолиевая кислота, кобаламин) при их дефиците или недостаточности, повышают остроту слуха и статистически значимо снижают риск его нарушений, обусловленный пресбиакюзисом, воздействием шума или ототоксических агентов. Проведенный анализ современной научной литературы свидетельствует о высоком потенциале здорового питания в профилактике и возможном восстановлении кохлеарной дисфункции при отсутствии необратимых изменений. Последнее требует дополнительных крупномасштабных лонгитюдных исследований и углубленного изучения связи ПС с

© Спирин В.Ф., Безрукова Г.А., 2025

e-mail: bezrukovagala@yandex.ru

[Спирин В.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицины труда и общей патологии, ORCID: 0000-0002-2987-0099; Безрукова Г.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела медицины труда и общей патологии, ORCID: 0009-0009-6254-3506].

© Spirin V.F., Bezrukova G.A., 2025

e-mail: bezrukovagala@yandex.ru

[Spirin V.F. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Occupational Medicine and General Pathology, ORCID: 0000-0002-2987-0099; Bezrukova G.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher of the Department of Occupational Medicine and General Pathology, ORCID: 0009-0009-6254-3506].

потреблением нутриентов и дозозависимыми эффектами витаминов для научного обоснования лечебно-оздоровительных и профилактических диетических программ.

Ключевые слова. Нарушения слуха, патогенез, факторы риска, образ жизни, питание.

The article briefly highlights the main pathogenetic aspects of the indirect effect of macro- and micronutrients on the functional state of the hearing organ. It has been shown that the nature of nutrition can have a dual effect on hearing loss (HL). Thus, foods with a high glycemic index and elevated cholesterol, trans fats, and polyunsaturated fatty acids levels statistically significantly correlated with a higher risk of developing age-related and/or occupational HL. While balanced diets which include plant-derived fiber (whole grain products, legumes, vegetables, fruits, mushrooms, etc.) and natural omega-3 polyunsaturated fatty acids (fatty fish, seafood), as well as intake of antioxidant vitamins (A, E, C) and a number of B vitamins (folic acid, cobalamin) in their deficiency or insufficiency, increase hearing acuity and statistically significantly reduce the risk of hearing impairment due to presbycusis, exposure to noise or ototoxic agents.

The analysis of contemporary scientific literature indicates the significant potential of a healthy diet in the prevention and possible restoration of cochlear dysfunction when no irreversible changes are present. The latter requires additional large-scale longitudinal studies and an in-depth study of the relationship of HL with nutrient intake and dose-dependent effects of vitamins for the scientific justification of therapeutic and preventive dietary programs.

Keywords. Hearing disorders, pathogenesis, risk factors, lifestyle, nutrition.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия потеря слуха (ПС) становится наиболее распространенным сенсорным нарушением здоровья во всем мире, ограничивающим межличностное общение и негативно влияющим на психосоциальное благополучие, профессиональную деятельность и качество жизни, а также третьей по значимости причиной лет, прожитых с инвалидностью, [1; 2]. По данным последнего метаанализа распространенности ПС, проведенного в рамках проекта «Глобальное бремя болезней» (GBD), в 2019 г. около 20 % мирового населения (1,57 млрд человек) имели нарушения слуха разной степени тяжести [3], из которых в России было зарегистрировано 37,3 млн человек с усредненным порогом слышимости более 20 дБ [4]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в силу имеющей место стойкой тенденции к росту глобальной распространенности ПС и демографического старения к 2050 г. нарушениям слуха могут быть подвержены 2,5 млрд мирового населения, из которых по мень-

шей мере 700 млн будут иметь инвалидизирующее снижение слуха [3].

Несмотря на интенсивно разрабатываемые инновационные направления профилактики и лечения ПС – антиапоптотические технологии регенерации структур внутреннего уха, методы адресной доставки в улитку фармацевтических средств, геномная и клеточная (стволовые клетки) коррекция – на сегодняшний день не существует патогенетически обоснованной унифицированной стратегии отопротекторных клинических вмешательств [5]. В связи с этим одной из наиболее эффективных мер, направленных на снижение риска развития ПС, остается контроль над модифицируемыми факторами риска формирования ПС, в первую очередь, уровнем и экспозицией шумового воздействия, стрессирующими биопсихосоциальными воздействиями окружающей среды, в том числе производственной, а также характером питания [6].

Цель исследования – обобщение и анализ данных отечественных и зарубежных работ, посвященных современным аспектам роли питания, его отдельных компонентов и биодобавок в патогенезе нарушений слуха.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск источников научной информации проводили по базам данных РИНЦ, eLibrary, «КиберЛенинка», PubMed и Google scholar. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова, словосочетания и их комбинации: «нарушения слуха», «возрастная потеря слуха», «профессиональная потеря слуха», «пресбиакузис», «внезапная потеря слуха», «нейросенсорная тугоухость», «патогенез», «окислительный стресс», «системное воспаление», «факторы риска», «шумовой фактор», «образ жизни», «питание», «диета», «нутриенты», «пищевые добавки», «витамины», «микроэлементы», «профилактика», «лечение», «медицинское вмешательство». Глубина поиска охватывала период с 2007 по 2024 г. В работе обобщены данные 60 публикаций, преимущественно зарубежных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению с другими модифицируемыми факторами риска развития нарушений здоровья, сбалансированное питание, особенно для некурящих лиц, является первостепенным корректируемым компонентом здорового образа жизни, широко используемым для нормализации и поддержания физиологической активности, замедления прогрессирования возрастных дисфункций, а также профилактики социально значимых хронических неинфекционных заболеваний – болезней системы кровообращения, сахарного диабета 2-го типа, новообразований [8]. Также в последнее время появляется все больше эпидемиологических и экспериментальных исследований, результаты которых свидетельствуют о значимом влиянии потребляемых продуктов на развитие нарушений слуха, реализующих свои эффекты через опосредованную модуляцию низко-

уровнего системного воспаления и процессов клеточной антиоксидантной защиты [5; 8; 9].

Продукты с высоким содержанием жиров и холестерина. На сегодняшний день результатами многочисленных перекрестных, продольных и интервенционных исследований верифицирована тесная связь липидного профиля с заболеваемостью и прогнозом ПС, оказывающего влияние на микроциркуляцию и клеточный метаболизм структур внутреннего уха [10]. Показано, что длительное потребление продуктов с высоким содержанием холестерина, трансжиров и полинасыщенных жирных кислот (фаст-фуд, сливочное масло, маргарин, высокопереработанные продукты и пр.), обладающих атерогенным эффектом, повышает частоту возникновения и прогрессирование нейросенсорной тугоухости [11], а также внезапной потери слуха [12].

С другой стороны, диеты с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина характеризуются протективным действием в отношении ПС, а высокое содержание в рационе питания моно- и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) снижает частоту выявления как субъективной, так и аудиометрической потери слуха [13]. Эти эффекты, вероятно, зависят от потребляемого количества данных нутриентов. Так, результаты некоторых экспериментальных и популяционных исследований показывают, что как дефицит, так и чрезмерное потребление омега-3 ПНЖК, особенно докозагексаеновой кислоты, могут приводить к нарушению слуховой нервной проводимости и снижению остроты слуха во все периоды жизни [14]. В связи с этим, по мнению экспертного сообщества, предпочтительным является не обогащение рациона пищевыми биодобавками, а включение в него видов рыб (сельди, скумбрии, сардин, лосося, форели, палтуса, тунца) с высоким содержанием на-

туральных омега-3 ПНЖК, антиапоптотический эффект которых в отношении структур внутреннего уха обусловлен активацией выработки оксида азота – эндотелиального регулятора тонуса артерий, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов и окислительного повреждения митохондрий клеточных структур улитки, в первую очередь сосудистой полоски [15; 16]. Так, по результатам когортного проспективного исследования состояние здоровья 65 215 женщин-медсестер из США в возрасте 27–44 лет (длительность наблюдения 18 лет) с учетом вмешивающихся факторов был установлен более низкий риск потери слуха у женщин, в рацион которых рыба входила 2–4 раза в неделю, по сравнению с более редким ее потреблением (менее одного раза в месяц) [17]. Последнее согласовывалось с результатами более раннего голландского популяционно-го исследования, в котором была обнаружена обратная связь между более высокими уровнями омега-3 ПНЖК в плазме крови и трехлетним риском потери слуха во взрослом возрасте [18].

Продукты с высоким содержанием белка. Несмотря на то что в настоящее время не определена концептуальная модель патогенетических механизмов причинно-следственной связи между потреблением белка и нарушениями слуха, результаты проведенных эпидемиологических исследований показывают, что низкобелковые рационы могут негативно влиять на слуховую функцию [19]. Так, результаты логистического регрессионного анализа данных французского обсервационного исследования влияния питания на качество старения – SU.VI.MAX 2, в которое вошли 1825 мужчин и женщин в исходном возрасте 45–60 лет (длительность наблюдения 2 года), выявили обратную статистически значимую связь между потреблением животного белка (красного мяса, домашней птицы, дичи, мяс-

ных субпродуктов) и самооценкой потери слуха у женщин, но не у мужчин [20]. В аналогичном корейском исследовании, дополненным аудиометрией, также была установлена обратная корреляция между потреблением белка и усредненным порогом слышимости, однако только на частоте 1000 Гц [21]. Необходимо подчеркнуть, что в приведенных исследованиях учитывалось потребление натурального животного белка, обеспечивающего организм не только чистым протеином, но и другими необходимыми питательными компонентами – незаменимыми аминокислотами, витаминами и микроэлементами, что затрудняло оценку непосредственного влияния белка на развитие нарушений слуха.

Продукты с высоким содержанием углеводов. Современная парадигма общественного здравоохранения рассматривает чрезмерное потребление ряда простых углеводов – глюкозы, фруктозы и пищевого сахара – как независимый кардиометаболический фактор риска нарушений здоровья [16]. В роли основных патогенетических механизмов, посредством которых перманентная гипергликемия может быть сопряжена со структурно-функциональными нарушениями слуха и риском его потери, позиционируются активация свободнорадикальных и перекисных процессов, снижение синтеза эндотелием внутреннего уха оксида азота, более комплементарное к избытку фруктозы, чем к аналогичному количеству потребляемой глюкозы [22; 23], а также инициированное высоким потреблением простых углеводов повышенное образование гликированных производных белков, аминокислот и липидов, обладающих прооксидантным и провоспалительным действием [24].

В настоящее время в научной литературе представлены многочисленные данные, свидетельствующие о верифицированной связи между диетами с высоким гликемиче-

ским индексом и/или гликемической нагрузкой [25], содержащими простые углеводы, и распространенностью в популяциях нейросенсорной тугоухости [6; 9; 18; 26–29], а также повышенного риска внезапной потери слуха [30]. Результаты эпидемиологических исследований, оценивающих взаимосвязь ПС с гликемической нагрузкой, гликемией и инсулинорезистентностью, свидетельствуют, что у лиц с нарушениями слуха в отсутствие сахарного диабета 2-го типа и ожирения при незначительно повышенном относительно референсных значений фоновом уровне глюкозы [31] более часто, по сравнению с группами обследованных без ПС, выявлялась высокая постпрандиальная гликемия, которую ряд исследователей рассматривает в качестве предиктора возрастной тугоухости [27; 29].

Простые и сложные углеводы способны оказывать диаметрально противоположное действие на ПС. В отличие от негативных эффектов моно- и дисахаров, высокое потребление пищевых полисахаридов, в первую очередь клетчатки растительного происхождения (цельнозерновые продукты, бобовые, овощи, фрукты, грибы и пр.), защищает от нарушений слуха и его потери [39]. При этом отопротекторные эффекты пищевых волокон способны нивелировать вредное воздействие других углеводных компонентов, поступающих с пищей [40], за счет снижения инсулинорезистентности и постпрандиальной гликемии, опосредованных низким гликемическим индексом клетчатки [19].

Сбалансированное (здоровое) питание характеризуется повышенным потреблением овощей, фруктов, цельного зерна, бобовых, орехов, рыбы, нежирного мяса, молочных продуктов, оливкового масла, зелени, специй, умеренным потреблением алкоголя (красное вино) и очень низким – высокопереработанных пищевых продуктов с

повышенным содержанием пищевого сахара, соли и насыщенных жиров. Такой рацион является сбалансированным источником антиатерогенных липидов (омега-3 и омега-9 ПНЖК), клетчатки, витаминов, полифенолов и минералов [34].

В настоящее время имеется множество научных наблюдений, свидетельствующих, что питание на основе сбалансированных диет, например средиземноморской, верифицированно снижает риск развития ряда хронических неинфекционных заболеваний, независимо связанных с возрастным фактором (сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, сахарного диабета 2-го типа), а также увеличивает продолжительность жизни и повышает ее качество [19]. В то же время влияние этой диеты на орган слуха изучено недостаточно и отражено в единичных работах. Так, результатами американского лонгитюдного когортного исследования (1991–2013) долгосрочной связи между характером питания и риском потери слуха на примере медсестер было установлено, что женщины, придерживающиеся здорового питания, включая средиземноморскую диету, имели более низкий риск развития как умеренной, так и тяжелой степени потери слуха по сравнению с медсестрами с менее сбалансированным рационом [35].

Следует отметить, что патогенетическая оценка защитного действия средиземноморской диеты в отношении кохлеарной функции затруднена вследствие сложного состава и комплексного воздействия, входящих в нее макро- и микронутриентов. Однако присутствие в данной диете большого количества растительных волокон и полиненасыщенных жирных кислот позволяет предположить, что ее отопротекторный эффект реализуется через систему вышерассмотренных антиоксидантных и противовоспалительных механизмов, предотвращающих апоптоз слуховых клеток.

Пищевые биодобавки (витамины и витаминные комплексы). В настоящее время установлено, что отопротекторное действие витаминов и микроэлементов может осуществляться как за счет нейтрализации эффектов окислительного стресса, так и нормализации клеточных метаболических процессов, в ферментативных реакциях которых они выступают в роли коферментов (витамины) или кофакторов (ионы металлов) [9; 28; 29; 36].

Отопротекторный эффект, опосредованный антиоксидантной активностью наиболее широко используемых в качестве пищевых добавок витаминов А, Е и С, определяется их структурно-функциональными свойствами и может реализовываться через различные биохимические механизмы [36]. Витамин А, в основном в форме β -каротиноидов, в липидной клеточной среде нейтрализует синглетный кислород и пероксильные радикалы, предотвращая тем самым свободнорадикальное повреждение ПНЖК, обусловленное конъюгированием их двойных связей [37]. Жирорастворимый витамин Е, преимущественно в форме α -токоферола, являющегося донатором атомов водорода, взаимодействуя с пероксильными радикалами, переводит их в инертные α -токоферол-феноксильные производные, защищая мембранные фосфолипиды клеточных структур органа слуха за счет ограничения окислительного стресса [38]. Витамин С способен ингибировать процессы свободнорадикального окисления, главным образом, посредством нейтрализации активных форм кислорода через цикл «глутатион – аскорбат» в водных клеточных интерфейсах [36].

В отличие от витаминов А, Е и С, используемые для обогащения пищевого рациона водорастворимые витамины группы В – тиамин (B_1), рибофлавин (B_2), ниацин (B_3), пантотеновая кислота (B_5), пиридоксин (B_6), фолиевая кислота (B_9 , B_{12}) и кобаламин (B_{12}) –

являющиеся коферментами реакций митохондриального энергетического обмена, оказывают отопротекторное действие через нормализацию тканевого дыхания [9; 36; 39]. При этом разная вовлеченность витаминов во взаимосвязанные механизмы энергетического обмена и антиоксидантной клеточной защиты при комплексном применении жирорастворимых и водорастворимых витаминов может сопровождаться синергетическим эффектом в отношении ПС [40], изначально установленным в эксперименте на лабораторных животных [41].

Большинство эпидемиологических исследований влияния витаминов на кохлеарную функцию, представленных в научной литературе, сосредоточено на профилактическом эффекте их применения в отношении ПС, обусловленной шумовым фактором, в том числе профессионального генеза, а также минимизации ототоксичности лекарственных средств, тяжелых металлов и других токсикантов [28]. Как правило, при лечебно-профилактическом приеме пищевых биодобавок использовались разнообразные витаминные комплексы, в том числе усиленные таким вазодилататором, как магний (Mg^{2+}), защищающим внутреннее ухо от развития возрастных и/или профессиональных нарушений слуха [42]. Так, В. Gopinath et al. по результатам 5-летнего лонгитюдного эпидемиологического исследования связи между витаминами антиоксидантного действия (А, Е, С) и распространенностью ПС в когорте взрослых австралийцев было показано, что более высокое потребление витаминов А и Е находилось в обратной корреляции с частотой выявления нарушений слуха, но не влияло на риск его внезапной потери [43]. В аналогичном исследовании (4-летнее) влияния пролонгированного приема антиоксидантного комплекса (А, Е, С, Mg) на пороговый уровень слуха в виде чистого тона при речи и на высоких частотах,

проведенного в рамках Национального обследования здоровья и питания (NHANES) населения США, также было установлено, что потребление данной пищевой биодобавки статистически значимо снижало риск ПС [44]. Кроме того, было выявлено, что длительный (ежедневный свыше трех лет) прием витаминов-оксидантов, обогащенных Mg, предотвращал прогрессирование глухоты при генетически обусловленной ПС у детей [45].

Приведенные выше данные были сопоставимы с результатами регрессионного анализа связи между потреблением витаминов (A, B₁, B₂, B₃, C) и порогами слуха у пожилых людей, проведенного по материалам Корейского национального обследования состояния здоровья и питания (KNHANES), показавшего, что использование этих витаминных добавок статистически значимо повышало остроту слуха на всех частотах [46]. После корректировки по возрасту, полу, курению и воздействию производственного шума была выявлена более высокая теснота связи между приемом витамина C и лучшим слухом (нижний порог) на средних частотах (2000 и 3000 Гц) [46].

Заслуживающими внимание представляются результаты французского рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SU.VI.MAX 2, в котором на примере 6850 мужчин и женщин в возрасте 58–73 лет анализировалась отложенная связь между ежедневным 8-летним приемом в терапевтических дозах витаминных добавок (A, E, C, B₆, B₁₂, фолиевая кислота) и остротой слуха (частоты 0,5, 1, 2 и 4 кГц): спустя 5–7 лет после его окончания выявилась значимая прямая корреляция только между кобаламином и ПС у обследованных женщин [20]. По мнению авторов, на полученные данные могло влиять отсутствие корректировки на вмешивающиеся факторы – прием ототоксических препаратов, воздействие производственного шума, наличие сердечно-

сосудистых и онкологических заболеваний. В то же время в другом крупном проспективном исследовании связи витаминов (A, C, E, фолиевая кислота) с риском ПС у 65 521 женщины (медсестры) из США, учитывающем при многофакторном анализе ряд важных ковариат, влияющих на слуховую функцию (физическую активность; употребление алкоголя, кобаламина, магния, калия и омега-3 ПНЖК; наличие в анамнезе гипертонии и сахарного диабета 2-го типа; прием ацетаминофена и ибупрофена), показано, что более высокое потребление провитаминов A (β-каротина и β-криптоксантина) и фолиевой кислоты (ФК) независимо было связано с низким риском ПС, тогда как пролонгированный прием повышенных доз витамина C коррелировал с повышенным риском развития нарушений слуха [47].

Следует отметить, что дефицит кобаламина и ФК является наиболее распространенной витаминной недостаточностью, опосредованно влияющей на кохлеарную функцию через межклеточный обмен гомоцистеина (Hcy), накопление которого в клеточных структурах внутреннего уха ведет к активации процессов окислительного стресса и нарушению микроциркуляции с исходом в апоптоз слуховых клеток и ускоренную потерю слуха [19; 48]. По оценкам NHANES, частота выявления ПС, ассоциированной с дефицитом этих витаминов группы B, в разных популяциях составляла от 2,9 до 25,7 %, увеличивалась с возрастом и, как правило, была выше у женщин, чем у мужчин [49].

Анализ взаимосвязи между сывороточным содержанием ФК, витамина B₁₂, Hcy и риском возрастной потери слуха у пожилых австралийцев (старше 50 лет, 4900 участников), проведенный по результатам лонгитюдного когортного исследования Blue Mountains (1997–1999; 2002–2004), выявил нарушения слуха разной степени почти у

65,0 % обследованных с гипергомоцистеинемией, тогда как у лиц с нормальным сывороточным уровнем Нсу пресбиакузис имел место только в одной трети случаев [50]. Установлено, что у обследованных с низким содержанием ФК в сыворотке крови риск возрастной ПС был выше на 39 %; при этом сывороточный уровень витамина В₁₂ не имел статистически значимой связи с нарушениями слуха, а риск развития внезапной ПС не коррелировал с исходными уровнями Нсу, фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂, определенными в сыворотке крови в 1997–1999 гг. По мнению авторов, несмотря на то что в исследовании делалась поправка на воздействие производственного шума, полученные данные могли содержать значительную погрешность измерения из-за недоучета ряда вмешивающихся факторов – алкоголизма, низкого потребления клетчатки и зерновых продуктов, сочетавшихся с низким содержанием ФК и витамина В₁₂, которые могли маскировать влияние гипергомоцистеинемии на кохлеарную функцию.

Результатами другого крупного проспективного американского исследования (1986–2002), в котором приняли участие более 26 000 мужчин разных медицинских профессий в возрасте 40–75 лет на момент начала исследования, анализирующего связь между потреблением витаминов (А, Е, С и ФК) и риском ПС с помощью опросника режима и качества питания, а также информации о диагностированном нарушении слуха, была установлена значимая корреляция только между ФК и снижением риска ПС на 21,0 % для мужчин в возрасте от 60 лет и старше, принимавших более 800 мкг ФК в день, что вдвое превышало терапевтические дозы, рекомендованные для данной возрастной группы [51]. Основным ограничением это исследования авторы считали низкую достоверность информации о наличии нарушений слуха, полученной от респонден-

тов, не подкрепленной объективными данными аудиометрии.

Е.К. Kabagambe et al. на основе репрезентативных данных NHANES за 2003–2004 гг. с учетом конфаундеров (возраст, пол, сывороточный уровень В₁₂, воздействие шума, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела, артериальное давление, функция почек, социально-экономическое положение) была установлена U-образная зависимость между содержанием ФК в эритроцитах и потерей слуха [52]. В полностью скорректированной модели с использованием наименьшего квартиля уровня эритроцитарной ФК ($374,0 \pm 6,1$ нмоль/л) в качестве референта количественная оценка взаимосвязи между ПС и уровнем ФК показала значимый риск развития нарушений слуха у обследованных с наиболее высоким содержанием ФК в эритроцитах ($986,0 \pm 17,9$ нмоль/л). При этом у лиц с умеренно повышенным уровнем эритроцитарной ФК (582–741 нмоль/л) вероятность потери слуха на низких частотах (0,5–4,0 кГц) была в среднем на 32 % меньше относительно подгруппы нижнего квартиля содержания ФК. Причем ни фолиевая кислота, ни витамин В₁₂ не были достоверно связаны с потерей слуха на более высоких частотах (4,0–8,0 кГц).

Возможным патофизиологическим механизмом связи повышенного риска ПС при избыточном накоплении ФК в эритроцитах, обусловленном хроническим употреблением витаминных биодобавок или обогащенных фолатами пищевых продуктов, может являться нарушение метилирования ДНК слуховых клеток и дисбаланс процессов одноуглеродного метаболизма, в том числе метаболизма ФК, цикла переметилирования гомоцистеина и пути транссульфурации аминокислот и полипептидов, синтезирующихся из Нсу, ведущие к дисфункциям нервной и иммунной систем, инсулинорезистентности, ожирению и диабету 2-го типа [28; 53].

Хотя побочные эффекты чрезмерного потребления фолиевой кислоты считаются обратимыми, последствия длительного ее чрезмерного потребления недостаточно изучены и могут синергировать с низким уровнем витамина B₁₂, который также связан с потерей слуха [9; 48]. В связи с этим, несмотря на выявленное ототоксическое действие высоких доз ФК в отношении ПС, к их внедрению в клиническую практику следует относиться взвешенно, с учетом потенциальных побочных эффектов и рекомендовать только группам населения с установленным дефицитом или недостаточностью фолиевой кислоты. По мнению E. Tavani et al., данное ограничение должно распространяться и на антиоксидантную профилактику и терапию ПС, так как для лиц, достигших оптимального антиоксидантного потенциала благодаря здоровому питанию и адекватной физической активности, прием витаминов-антиоксидантов и антиоксидантных биодобавок не несет дополнительного улучшения кохлеарной функции [6]. Кроме того, экспериментально установлено, что расширенные наборы комбинированных витаминных комплексов антиоксидантного действия и/или прием высоких доз отдельных витаминов в ряде случаев способны критически нарушать баланс окислительно-восстановительных реакций, за пределами которого антиоксидантная ототоксическая перестает действовать, а функциональные или органические нарушения слуха сохраняются или даже прогрессируют [36].

Выводы

Питание является важнейшим модифицируемым фактором образа жизни, определяющим состояние здоровья и формирующим независимый или опосредованный риск развития большинства патологических

состояний, включая нарушения слуха. В настоящее время результатами эпидемиологических и экспериментальных исследований установлено, что характер питания способен оказывать двойственное влияние на формирование нарушений слуха. Так, продукты с высоким гликемическим индексом и повышенным содержанием холестерина, трансжиров и полинасыщенных жирных кислот статистически значимо коррелируют с более высоким риском развития возрастной и/или профессиональной ПС. В то время как сбалансированные диеты, включающие клетчатку растительного происхождения (цельнозерновые продукты, бобовые, овощи, фрукты, грибы и пр.) и натуральные омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (жирная рыба, морепродукты), а также прием витаминов-антиоксидантов (А, Е, С) и ряда витаминов группы В (фолиевой кислоты, кобаламина) при их дефиците или недостаточности, повышают остроту слуха и статистически значимо снижают риск его нарушений, обусловленный пресбиакузисом, воздействием шума или ототоксических агентов.

Таким образом, проведенный анализ современной научной литературы свидетельствует о высоком потенциале здорового питания в профилактике и возможном восстановлении кохлеарной дисфункции при отсутствии необратимых изменений. Последнее требует дополнительных крупномасштабных лонгитюдных исследований и углубленного изучения связи ПС с потреблением нутриентов и дозозависимыми эффектами витаминов для научного обоснования лечебно-оздоровительных и профилактических диетических программ, адаптированных к разным группам населения, что особенно актуально для предупреждения возрастной и профессиональной потери слуха.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Chadha S., Kamenov K., Cieza A. The world report on hearing, 2021. *Bull. World Health Organ.* 2021; 99 (4): 242–242A. DOI: 10.2471/BLT.21.285643
2. Кулешова М.В., Панков В.А. Психологический профиль пациентов с нейросенсорной тугоухостью профессионального генеза: пилотное исследование. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6 (5): 136–144. / Kuleshova M.V., Pankov V.A. Psychological profile in noise-induced hearing loss patients: a pilot study. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6 (5): 136–144. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.13 (in Russian).
3. GBD 2019. Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2021; 397 (10278): 996–1009. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00516-X
4. Чибисова С.С., Маркова Т.Г., Цыганкова Е.Р., Таварткиладзе Г.А. Применение современных эпидемиологических методов для изучения распространенности нарушений слуха в России. Современные проблемы физиологии и патологии слуха: материалы IX Национального конгресса аудиологов. М. 2021; 23–24. / Chibisova S.S., Markova T.G., Tsygan-kova E.R., Tavartkiladze G.A. Application of modern epidemiological methods in the research of the prevalence of hearing loss in Russia. *Modern problems of physiology and pathology of hearing: proceedings of the IX National congress of audiology.* Moscow 2021; 23–24 (in Russian).
5. Maniaci A., La Via L., Lechien J.R., Sangiorgio G., Iannella G., Magliulo G., Pace A., Mat Q., Lavalle S., Lentini M. Hearing loss and oxidative stress: A comprehensive review. *Antioxidants (Basel).* 2024; 13 (7): 842. DOI: 10.3390/antiox13070842
6. Tavanai E., Rabimi V., Khalili M.E., Falahzadeh S., Motasaddi Zarandy M., Mobam-madkbani G. Age-related hearing loss: An updated and comprehensive review of the interventions. *Iran. J. Basic. Med. Sci.* 2024; 27 (3): 256–269. DOI: 10.22038/IJBMS.2023.72863.15849
7. Дранкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Горный Б.Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Еганян Р.А., Елиашевич С.О., Измайлова О.В., Лавренова Е.А. и др. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования: методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (5): 2952. / Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., Gorny B.E., Dadaeva V.A., Drozdova L.Yu., Yeganyan R.A., Eliashevich S.O., Izmailova O.V., Lavrenova E.A. et al. Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling: methodological Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 (in Russian).
8. Suzuki Y., Hayashi K., Goto F., Nomura Y., Fujimoto C., Makishima M. Premature senescence is regulated by crosstalk among TFEB, the autophagy lysosomal pathway and ROS derived from damaged mitochondria in NaAsO₂-exposed auditory cells. *Cell Death Discov.* 2024; 10 (1): 382. DOI: 10.1038/s41420-024-02139-4
9. Emami S.F. Hearing and diet (Narrative review). *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2024; 76 (1): 1447–1453. DOI: 10.1007/s12070-023-04238-7

10. Wu Z., Wang S., Huang X., Xie M., Han Z., Li C., Tang Q., Yang H. Association between the atherogenic index of plasma and hearing loss based on a nationwide cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2024; 23 (1): 125. DOI: 10.1186/s12944-024-02119-8
11. Gopinath B., Flood V.M., Teber E., McMahon C.M., Mitchell P. Dietary intake of cholesterol is positively associated and use of cholesterol-lowering medication is negatively associated with prevalent age-related hearing loss. *J. Nutr.* 2011; 141 (7): 1355–61. DOI: 10.3945/jn.111.138610
12. Papadopoulou A.M., Papouliakos S., Karkos P., Chaidas K. The impact of cardiovascular risk factors on the incidence, severity, and prognosis of sudden sensorineural hearing loss (SSHL): A systematic review. *Cureus.* 2024; 16 (4): e58377. DOI: 10.7759/cureus.58377 PMID: 38756309
13. Rodrigo L., Campos-Asensio C., Rodríguez M.Á., Crespo I., Olmedillas H. Role of nutrition in the development and prevention of age-related hearing loss: A scoping review. *J. Formos. Med. Assoc.* 2021; 120 (1): 107–120. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.05.011
14. Rabimi V., Tavanai E., Falabzadeh S., Ranjbar A.R., Farahani S. Omega-3 fatty acids and health of auditory and vestibular systems: a comprehensive review. *Eur. J. Nutr.* 2024; 63 (5): 1453–1469. DOI: 10.1007/s00394-024-03369-z
15. Yu W., Zong S., Du P., Zhou P., Li H., Wang E. Role of the stria vascularis in the pathogenesis of sensorineural hearing loss: A narrative review. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 774585. DOI: 10.3389/fnins.2021.774585
16. Man A.W.C., Li H., Xia N. Impact of lifestyles (diet and exercise) on vascular health: Oxidative stress and endothelial function. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 1496462. DOI: 10.1155/2020/1496462
17. Curban S.G., Eavey R.D., Wang M., Rimm E.B., Curban G.C. Fish and fatty acid consumption and the risk of hearing loss in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 100 (5): 1371–1377. DOI: 10.3945/ajcn.114.091819
18. Dullemeijer C., Verboef P., Brouwer I.A., Kok F.J., Brummer R.J., Durga J. Plasma very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and age-related hearing loss in older adults. *J. Nutr. Health Aging.* 2010; 14 (5): 347–351. DOI: 10.1007/s12603-010-0078-x
19. Chen H.L., Tan C.T., Wu C.C., Liu T.C. Effects of diet and lifestyle on audio-vestibular dysfunction in the elderly: A literature review. *Nutrients.* 2022; 14 (22): 4720. DOI: 10.3390/nu14224720
20. Péneau S., Jeandel C., Déjardin P., Andreeva V.A., Hercberg S., Galan P., Kesse-Guyot E. SU.VI.MAX 2 Research Group. Intake of specific nutrients and foods and hearing level measured 13 years later. *Br. J. Nutr.* 2013; 109 (11): 2079–2088. DOI: 10.1017/S0007114512004291
21. Kim S.Y., Sim S., Kim H.J., Choi H.G. Low-fat and low-protein diets are associated with hearing discomfort among the elderly of Korea. *Br. J. Nutr.* 2015; 114 (10): 1711–17117. DOI: 10.1017/S0007114515003463
22. Tang D., Tran Y., Dawes P., Gopinath B. A narrative review of lifestyle risk factors and the role of oxidative stress in age-related hearing loss. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (4): 878. DOI: 10.3390/antiox12040878
23. Cai W., Li J., Shi J., Yang B., Tang J., Truby H., Li D. Acute metabolic and endocrine responses induced by glucose and fructose in healthy young subjects: A double-blinded, randomized, crossover trial. *Clin. Nutr.* 2018; 37 (2): 459–470. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.01.023

24. *Chen J.H., Lin X., Bu C., Zhang X.* Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2018; 15: 72. DOI: 10.1186/s12986-018-0306-7
25. *Venn B.J., Green T.J.* Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61 (1): S122–131. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602942
26. *Tang D., Tran Y., Dawes P., Gopinath B.* A narrative review of lifestyle risk factors and the role of oxidative stress in age-related hearing loss. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (4): 878. DOI: 10.3390/antiox12040878
27. *Albermaz P.L.* Hearing loss, dizziness, and carbohydrate metabolism. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 20 (3): 261–270. DOI: 10.1055/s-0035-1558450
28. *Puga A.M., Pajares M.A., Varela-Moreiras G., Partearroyo T.* Interplay between nutrition and hearing loss: State of art. *Nutrients*. 2018; 11 (1): 35. DOI: 10.3390/nu11010035
29. *Jung S.Y., Kim S.H., Yeo S.G.* Association of nutritional factors with hearing loss. *Nutrients*. 2019; 11 (2): 307. DOI: 10.3390/nu11020307
30. *Gopinath B., Flood V.M., McMabon C.M., Burlutsky G., Brand-Miller J., Mitchell P.* Dietary glycemic load is a predictor of age-related hearing loss in older adults. *J. Nutr.* 2010; 140 (12): 2207–2212. DOI: 10.3945/jn.110.128462
31. *Sardone R., Lampignano L., Guerra V., Zupo R., Donghia R., Castellana F., Battista P., Bortone I., Procino F., Castellana M., et al.* Relationship between inflammatory food consumption and age-related hearing loss in a prospective observational cohort: Results from the salus in apulia study. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 426. DOI: 10.3390/nu12020426
32. *Spankovich C., Hood L.J., Silver H.J., Lambert W., Flood V.M., Mitchell P.* Associations between diet and both high and low pure tone averages and transient evoked otoacoustic emissions in an older adult population-based study. *J. Am. Acad. Audiol.* 2011; 22: 49–58. DOI: 10.3766/jaaa.22.1.6
33. *Tang D., Tran Y., Shekhawat G.S., Burlutsky G., Mitchell P., Gopinath B.* Dietary fibre intake and the 10-year incidence of tinnitus in older adults. *Nutrients*. 2021; 13: 4126. DOI: 10.3390/nu13114126
34. *Haß U., Herpich C., Norman K.* Anti-inflammatory diets and fatigue. *Nutrients*. 2019; 11: 2315. DOI: 10.3390/nu11102315
35. *Curban S.G., Wang M., Eavey R.D., Stampfer M.J., Curban G.C.* Adherence to healthful dietary patterns is associated with lower risk of hearing loss in women. *Nutrients*. 2018; 148 (6): 944–951.
36. *Carles L., Gibaja A., Scheper V., Alvarado J.C., Almodovar C., Lenarz T., Juiz J.M.* Efficacy and mechanisms of antioxidant compounds and combinations thereof against cisplatin-induced hearing loss in a rat model. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13 (7): 761. DOI: 10.3390/antiox13070761
37. *Roldán-Fidalgo A., Martín Saldaña S., Trinidad A., Olmedilla-Alonso B., Rodríguez-Valiente A., García-Berrocal J.R., Ramírez-Camacho R.* *In vitro* and *in vivo* effects of lutein against cisplatin-induced ototoxicity. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2016; 68: 197–204. DOI: 10.1016/j.etp.2016.01.003
38. *Teraoka M., Hato N., Inufusa H., You F.* Role of oxidative stress in sensorineural hearing loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (8): 4146. DOI: 10.3390/ijms25084146

39. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J. Int. Med. Res.* 2007; 35 (3): 277–289. DOI: 10.1177/147323000703500301
40. Alvarado J.C., Fuentes-Santamaría V., Melgar-Rojas P., Valero M.L., Gabaldón-Ull M.C., Miller J.M., Juiz J.M. Synergistic effects of free radical scavengers and cochlear vasodilators: a new otoprotective strategy for age-related hearing loss. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 86. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00086
41. Le Prell C.G., Hughes L.F., Miller J.M. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (9): 1454–1463. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.008
42. Alvarado J.C., Fuentes-Santamaría V., Juiz J.M. Antioxidants and vasodilators for the treatment of noise-induced hearing loss: Are they really effective? *Front Cell. Neurosci.* 2020; 14: 226. DOI: 10.3389/fncel.2020.00226
43. Gopinath B., Flood V.M., McMahon C.M., Burlutsky G., Spankovich C., Hood L.J., Mitchell P. Dietary antioxidant intake is associated with the prevalence but not incidence of age-related hearing loss. *J. Nutr. Health Aging.* 2011; 15: 896–900. DOI: 10.1007/s12603-011-0119-0
44. Choi Y.H., Miller J.M., Tucker K.L., Hu H., Park S.K. Antioxidant vitamins and magnesium and the risk of hearing loss in the US general population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (1): 148–155. DOI: 10.3945/ajcn.113.068437
45. Thatcher A., Le Prell C., Miller J., Green G. ACEMg supplementation ameliorates progressive Connexin 26 hearing loss in a child. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (3): 563–5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.12.030
46. Kang J.W., Choi H.S., Kim K., Choi J.Y. Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (6): 1407–1413. DOI: 10.3945/ajcn.113.072793
47. Curban S.G., Stankovic K.M., Eavey R.D., Wang M., Stampfer M.J., Curban G.C. Carotenoids, vitamin A, vitamin C, vitamin E, and folate and risk of self-reported hearing loss in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 1167–1175. DOI: 10.3945/ajcn.115.109314
48. Partearroyo T., Vallecillo N., Pajares M.A., Varela-Moreiras G., Varela-Nieto I. Cochlear homocysteine metabolism at the crossroad of nutrition and sensorineural hearing loss. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 107. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00107
49. Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexø E., Stabler S., Tob B.H., et al. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40
50. Gopinath B., Flood V.M., Rochtchina E., McMahon C.M., Mitchell P. Serum homocysteine and folate concentrations are associated with prevalent age-related hearing loss. *J. Nutr.* 2010; 140: 1469–1474. DOI: 10.3945/jn.110.122010
51. Shargorodsky J., Curban S.G., Eavey R., Curban G.C. A prospective study of vitamin intake and the risk of hearing loss in men. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 142: 231–236. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.10.049
52. Kabagambe E.K., Lipworth L., Labadie R.F., Hood L.J., Francis D.O. Erythrocyte folate, serum vitamin B₁₂, and hearing loss in the 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018; 72: 720–727. DOI: 10.1038/s41430-018-0101-6

53. *Williamson J.M., Arburs A.L., Smith M.D., Roberts C.T., Jankovic-Karasoulos T.* High folate, perturbed one-carbon metabolism and gestational diabetes mellitus. *Nutrients*. 2022; 14 (19): 3930. DOI: 10.3390/nu14193930

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы: разработка концепции и дизайна обзора, редактирование, написание текста. Все авторы одобрили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 05.03.2025

Одобрена: 22.07.2025

Принята к публикации: 30.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Спирин, В.Ф. Роль питания в формировании нарушений слуха: обзор литературы / В.Ф. Спирин, Г.А. Безрукова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 64–77. DOI: 10.17816/pmj42464-77

Please cite this article in English as: Spirin V.F., Bezrukova G.A. The role of nutrition in the formation of hearing disorders: literature review. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 64-77. DOI: 10.17816/pmj42464-77

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.89-008.434/.435-053.5: 312.6

DOI: 10.17816/pmj42478-86

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ УЧЕБНЫХ НАВЫКОВ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ Г. ПЕРМИ

Т.П. Калашникова^{1}, Г.В. Анисимов², М.О. Сатюкова¹, Б.Г. Анисимова¹*

¹*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,*

²*Первый медико-педагогический центр «Лингва Бона», г. Пермь, Российская Федерация*

PREVALENCE OF LEARNING SKILLS DEVELOPMENT DISORDERS AMONG PRIMARY SCHOOLCHILDREN IN THE CITY OF PERM

T.P. Kalashnikova^{1}, G.V. Anisimov², M.O. Satyukova¹, B.G. Anisimova¹*

¹*Ye.A. Vagner Perm State Medical University,*

²*The First Medical and Educational Center "Lingua Bona", Perm, Russian Federation*

Цель. Изучение распространенности нарушений письма и чтения у детей 2–3-х классов общеобразовательных школ г. Перми.

Материалы и методы. Использовался метод сплошного анкетирования 160 родителей в двух школах – общеобразовательной и с углубленным изучением немецкого языка. Применялся скрининговый тест для выявления дислексии (Colorado Learning Disabilities Questionnaire – Reading Subscale: CLDQ-R), анкета для проверки навыков письма/почерка (Handwriting Proficiency Screening Questionnaire: HPSQ). Для изучения особенностей зрительного восприятия и синдрома скотопической чувствительности (Scotopic Sensitivity Syndrome – SSS) использовалась анкета Ian Jordan в модификации Е. Киселевой.

Результаты. Скрининговые тесты выявили низкий темп чтения и многочисленные разнообразные ошибки при письме, которые сочетались с нарушением графомоторных навыков, трудностями копирования текста с эталона, частыми исправлениями и зачеркиванием текста. У части детей сохранялось

© Калашникова Т.П., Анисимов Г.В., Сатюкова М.О., Анисимова Б.Г., 2025

e-mail: tpkalashnikova@rambler.ru

[Калашникова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинский наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-3637-6902; Анисимов Г.В. – кандидат медицинский наук, директор, врач-невролог, ORCID: 0000-0002-3109-6493; Сатюкова М.О. – аспирантка кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0001-5564-248X; Анисимова Б.Г. – студентка педиатрического факультета, ORCID: 0009-0001-3282-4579].

© Kalashnikova T.P., Anisimov G.V., Satyukova M.O., Anisimova B.G., 2025

e-mail: tpkalashnikova@rambler.ru

[Kalashnikova T.P. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-3637-6902; Anisimov G.V. – PhD (Medicine), Neurologist, Director, ORCID: 0000-0002-3109-6493; Satyukova M.O. – Postgraduate Student of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0001-5564-248X; Anisimova B.G. – Student of the Faculty of Pediatrics, ORCID: 0009-0001-3282-4579].

нарушение звукопроизношения и сложности в названии букв, что свидетельствовало о трудностях трансформации фонемы в графему, о нарушении звуко-буквенных взаимоотношений. Выявленные особенности обусловили необходимость дополнительной помощи в процессе учебы 10 % школьников 2–3-х классов общеобразовательных школ г. Перми, в том числе в школе с углубленным изучением немецкого языка. В 3,8 % случаев у детей с девиантными вариантами развития учебных навыков выявлялись особенности зрительного восприятия.

Выводы. У школьников г. Перми продемонстрирована высокая распространенность нарушения развития письма (15,6 %), чтения (7,5–9,0 %) и почерка (9,4–10,6 %).

Ключевые слова. Младшие школьники, дисграфия, дислексия, нарушение учебных навыков.

Objective. To study the prevalence of writing and reading skills disorders in children of the 2nd–3rd grades in comprehensive schools of Perm.

Materials and methods. A continuous survey method of 160 parents was used in two schools – a comprehensive school and a school with advanced study of German. A screening test for dyslexia (Colorado Learning Disabilities Questionnaire – Reading Subscale: CLDQ-R) and a questionnaire for checking writing/handwriting skills (Handwriting Proficiency Screening Questionnaire: HPSQ) were used. To study the features of visual perception and scotopic sensitivity syndrome (Scotopic Sensitivity Syndrome – SSS), the Ian Jordan questionnaire modified by E. Kiseleva was used.

Results. The results of the screening tests revealed a slow reading rate and numerous various errors in writing, which were combined with impaired graphomotor skills, difficulties in copying text from a standard, frequent corrections and cross outs in the text. Some children still had pronunciation problems and difficulties with naming letters, which indicated challenges with phoneme-to-grapheme conversion, and a disorder of sound-letter correspondence. The identified features necessitated additional assistance in the learning process for 10 % of schoolchildren in grades 2–3 of comprehensive schools in Perm, including the school with advanced study of German. In 3.8 % of children with deviant variants of educational skills development, features of visual perception were revealed.

Conclusions. Perm schoolchildren demonstrated a high prevalence of writing (15.6 %), reading (7.5–9.0 %) and handwriting (9.4–10.6 %) development disorders.

Keywords. Primary school students, dysgraphia, dyslexia, learning skills impairment.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы школьной адаптации и дезадаптации остаются в центре внимания педиатрических наук и носят междисциплинарный характер. Одним из клинических вариантов парциальных нарушений нейроразвития являются дислексия и дисграфия. Дислексия/дисграфия – состояние, обусловленное нарушением развития навыков чтения и/или письма с избирательной и стойкой невозможностью овладеть навыком чтения/письма на фоне сохранного интеллектуального (и речевого) развития, отсутствия сенсорных нарушений (зрительного и слухового анализаторов) при оптимальных условиях обучения [1].

Успешное приобретение учебных навыков основывается на иерархичном взаимодействии сложных нейронных сетей, объединяющих разнообразные способы и стратегии переработки информации различной модальности.

Традиционное школьное образование использует синтетически-аналитический способ обучения – необходимы усвоение оптического образа буквы, анализ последовательности звуков и букв, трансформации фонемы в графему при письме и графемы в фонему при чтении, активация графомоторных навыков с последующим написанием порядка букв, используя орфографические правила. При этом зрелыми должны быть нейропсихологические пред-

посылки письма и чтения – пространственные представления и уровень изобразительно-графических способностей, сукцессивные функции, обеспечивающие понимание временной последовательности фонем с последующей трансформацией их в пространственный ряд графем, согласованность глазодвигательных реакций, фонематический анализ, динамический праксис с серийной организацией движений. В процессе письма и чтения происходит сложная координация сенсомоторных процессов, которая протекает на фоне необходимых метаболических ресурсов, оптимального поддержания, распределения внимания, достаточного объема оперативной памяти, оптимальной регуляции произвольного поведения и мотивации.

Аналитический алгоритм приобретения навыков письма и чтения дополняется холистическим. Знакомые и часто используемые слова ребенок пишет и/или читает, опираясь на целостный зрительный и зрительно-пространственный образ слова.

На современном этапе изучены лишь некоторые области мозга, обеспечивающие навыки письма и чтения, однако не существует полного представления о их механизмах. Современные достижения нейронаук свидетельствуют, что дислексия/дисграфия – это сложное нарушение нейроразвития с многокомпонентным механизмом. Сформировалась многофакторная модель патогенеза, включающая взаимодействие различных регионов генома и модулирующего влияния средовых факторов, в результате которого формируется структурно-функциональный мозговой фенотип типичного или девиантного характера развития навыков письма и чтения [2].

Эмпирические сведения о наследственной природе дисграфии подтверждаются молекулярно-генетическими исследованиями. Выделено 9 регионов генома, связанных

с нарушением чтения и письма (*DYX1-9*, расположенные на хромосомах 15p, 6p и q, 2p, 3p, 18p, 11p, 1p и Xq). Также рассматриваются несколько генов-кандидатов: *DYX1C1* (15q), *DCDC2* и *KIAA0319* (6p), *MPRL19* и *C2ORF3* (2p), *ROBO1* (3p) и *KIAA0319L* (1p). Показатель наследуемости дислексии составляет 40–70 % [3–5].

Доказано, что генетические трансформации обуславливают изменение нейрональной миграции и эктопии. Нетипичная кортикальная организация обуславливает нетипичную организацию межзональных связей, которая возникает как адаптация белого вещества к морфофункциональным изменениям в процессе онтогенеза [6; 7].

Способ обучения письму и чтению, мотивация и реакция окружения школьника может как усугублять предрасположенность к формированию дислексии/дисграфии, так и компенсировать возникающее расстройство развития навыков.

Имеются немногочисленные популяционные исследования о распространенности проблемы.

Данные 1985 г. свидетельствуют о наличии у 10–12 % российских школьников дисграфии и в 5–6 % дислексии [8], в более поздних исследованиях распространенность дислексии составляет 11,9 % [9]. Среди американских школьников частота расстройства развития учебных навыков варьируется от 6 до 17 %. Отмечается половой диморфизм с преобладанием частоты дислексии у мальчиков¹ [3].

Следует отметить исследование 2019 г., осуществленное по инициативе Ассоциации родителей и детей с дислексией при поддержке Министерства просвещения РФ и финансовой помощи фонда «Наше будущее». Результаты социологического опроса про-

¹ Русецкая М.Н. Взаимосвязь дислексии с нарушениями устной речи и зрительных функций у младших школьников: автореф. дис. ... канд. пед. наук. М. 2003; 166.

демонстрировали низкую осведомленность населения о проблемах детей с дислексией/дисграфией. Практически половина россиян основной причиной проблем считает недостаточное внимание родителей к детям и отсутствие необходимого участия в воспитании и обучении детей.

Распространенность дислексии/дисграфии у детей в профессиональной аудитории оценивается как высокая подавляющим большинством специалистов. Наиболее осведомленными оказались логопеды и психологи, наименее – педагоги. Доступной формой организации сопровождения учащихся в школе являются дополнительные занятия со специалистами один раз в неделю, это отметили 38 % респондентов, что является абсолютно недостаточным. Менее половины опрошенных родителей, имеющих в семье детей с проблемами, получали специализированную помощь, при этом 77 % подтвердили обращение за помощью в частные центры.

Таким образом, полученные результаты опроса демонстрируют недостаточную настороженность в отношении дислексии/дисграфии, низкую степень готовности к ее появлению в семье, нередко отсутствуют возможности ее коррекции, что создает риски не оказания своевременной помощи, приводит к учебной и социальной дезадаптации, упущенным возможностям [1].

Актуальным остается вопрос о влиянии этнических особенностей и специфики региональной лингвистической среды на характер и эпидемиологию дислексии/дисграфии. Территория Пермского края характеризуется этнокультурным многообразием, генетическим полиморфизмом и сложной языковой ситуацией.

Цель исследования – изучение распространенности нарушений письма и чтения у детей 2–3-х классов общеобразовательных школ г. Перми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовался метод сплошного анкетирования в двух школах – средней общеобразовательной (СОШ) и средней общеобразовательной языковой школе с углубленным изучением немецкого языка (СОЯШ). Помимо традиционного сбора персонального и наследственного анамнеза, применялся скрининговый тест для выявления дислексии (Colorado Learning Disabilities Questionnaire – Reading Subscale – CLDQ-R) [10] и анкета для проверки навыков письма/почерка (Handwriting Proficiency Screening Questionnaire – HPSQ) [11] с ранжированием частоты жалоб в диапазоне «никогда – редко – иногда – часто – всегда». При анализе теста учитывались и считались ненормативными ответы в диапазоне «часто – всегда» [12; 13].

Для изучения особенностей зрительного восприятия и синдрома скотопической чувствительности (Scotopic Sensitivity Syndrome – SSS) использовалась анкета Ian Jordan в модификации Е. Киселевой².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анкетирования получено 160 родительских отчетов о школьниках 2-х и 3-х классов, из них 76 (47,5 %) учащихся СОШ и 84 (52,5 %) СОЯШ. Средний возраст детей составил $8,67 \pm 0,40$ года, из них девочек (дев.) – 90 (56 %), мальчиков (мал.) – 70 (44 %), данные показатели были сопоставимы в обеих школах.

Результаты скринингового теста CLDQ-R выявили медленное чтение и скорость чтения ниже нормы в 9,4 % (дев. 9, мал. 6) и 7,5 % (дев. 7, мал. 5) соответственно, то есть 16,9 % школьников, чаще девочки (59 %),

² Синдром скотопической чувствительности (Scotopic Sensitivity Syndrome – SSS), available at: <https://jordansinrussia.ru/>

имели риск низкого темпа деятельности при выполнении текстовых заданий на уроках. При этом у 2,5 % учащихся (дев. 2, мал. 2) встречались сложности в названии букв, что свидетельствовало о трудностях трансформации фонемы в графему, о нарушении звуко-буквенных взаимоотношений. Нарушение звукопроизношения сохранялось в младшей школе в 10 % наблюдений в обеих школах, как у девочек (50 %), так и у мальчиков (табл. 1).

Разнообразные ошибки при письме имели место у 15,6 % анкетированных с преобладанием девочек (60 %). Причем в языковой школе из 10 детей чаще трудности правописания имели девочки (80 %).

Выявленные особенности формирования навыков чтения и письма обусловили необходимость дополнительной помощи у 10 % школьников 2–3-х классов без гендерных различий (дев. 8, мал. 8).

Анкета HPSQ позволяла оценить различные аспекты письма у детей (табл. 2).

Собственно нарушение графомоторных навыков выявлялось чаще в общеобразовательной школе у 15 (дев. 6, мал. 9) школьников, а у 17 детей (дев. 10, мал. 7) в виде неразборчивого почерка, иногда непонятного даже для самого ребенка; каждого десятого (9,4 %) учащегося не устраивал собственный почерк (без гендерных различий).

Таблица 1

Результаты скринингового теста CLDQ-R у детей 2–3-х классов общеобразовательных школ г. Перми

Анализируемый навык	Частота выявления в группе наблюдения, <i>n</i> (%)	Частота выявления СОШ / СОЯШ, <i>n</i> (%)
Медленное чтение	15 (9,4)	9 (60) / 6 (40)
Техника чтения ниже нормы	12 (7,5)	5 (42) / 7 (58)
Трудности в названии букв	4 (2,5)	2 (50) / 2 (50)
Трудности правописания	25 (15,6)	15 (60) / 10 (40)
Нарушение звукопроизношения	16 (10)	8 (50) / 8 (50)
Нуждались в дополнительной помощи в школе из-за проблем чтения и письма	16 (10)	8 (50) / 8 (50)

Таблица 2

Результаты теста HPSQ у детей 2–3-х классов общеобразовательных школ г. Перми

Анализируемый навык	Частота выявления в группе наблюдения, <i>n</i> (%)	Частота выявления СОШ / СОЯШ, <i>n</i> (%)
Неразборчивый почерк для окружающих	15 (9,4)	11 (73,3) / 4 (26,7)
Не умели читать свой почерк	17 (10,6)	10 (59) / 7 (41)
Ребенка не устраивал собственный почерк	15 (9,4)	11 (73,3) / 4 (26,7)
Не успевали копировать задания с доски	12 (7,5)	6 (50) / 6 (50)
Часто смотрели на доску/страницу при копировании	52 (32,5)	29 (56) / 23 (44)
При письме часто зачеркивали, исправляли текст	61 (38,1)	33 (54) / 28 (46)
Жаловались на боль в руке при письме	4 (2,5)	2 (50) / 2 (50)
Утомлялись во время письма	12 (7,5)	10 (83) / 2 (17)
Часто отказывались писать	18 (11,3)	9 (50) / 9 (50)
Отказывались делать домашнее задание	5 (3,1)	3 (60) / 2 (40)

Обращает на себя внимание факт, что 7,5 % детей (дев. 7, мал. 5) не успевали копировать задания с доски. Одной трети (32,5 %) учащихся, из которых 60 % (32) девочки, чаще из общеобразовательной школы, требовалось частое сличение текста при копировании с эталоном (часто смотрели на доску/страницу), что может быть обусловлено различными причинами: как нейропсихологическими синдромами (особенности зрительного и зрительно-пространственного восприятия, неустойчивость поддержания и распределения внимания, выраженная истощаемость, нарушение сукцессивных функций, нарушение серийной организации движений и проч.), так и физиологическими сенсорными особенностями (снижение остроты зрения).

О эмоциональном напряжении и состоянии дезадаптации может свидетельствовать высокий процент (38,1 %) детей (дев. 31, мал. 30) с частыми исправлениями и зачеркиванием текста, причем данные сложности испытывали чаще девочки из общеобразовательной школы (33 %). При этом 11,3 % (дев. 9, мал. 9) отказывались писать в школе и /или при выполнении домашних заданий, а утомляемость проявлялась у 7,5 % школьников – чаще у мальчиков (дев. 4, мал. 8) – из общеобразовательной школы.

В 3,8 % наблюдений выявлены особенности зрительного восприятия в виде нестабильности текста, вибрации букв, расплывчатых строк, транспозиции букв, краудинг-эффекта – в обеих школах, одинаково у мальчиков и девочек.

Анамнестические сведения выявили сверххранное обучение детей чтению и письму: возраст начала обучения чтению составил $4,7 \pm 0,3$ года, а письму – $5,2 \pm 0,4$ года. При этом в специализированной языковой школе возраст начала обучения был достоверно ниже, чем в общеобразовательной, как чтению ($4,6 \pm 0,2$ и $4,8 \pm 0,4$ года соответст-

венно, $p \leq 0,05$), так и письму ($4,9 \pm 0,3$ и $5,3 \pm 0,2$ года, $p \leq 0,05$).

Таким образом, у школьников г. Перми продемонстрирована высокая распространенность нарушения развития письма (15,6 %), чтения (7,5–9,4 %) и почерка (9,4–10,6 %). Типичными оказались низкий темп чтения и многочисленные разнообразные ошибки при письме, которые сочетались с нарушением графомоторных навыков, трудностями копирования текста с эталона, частыми исправлениями и зачеркиванием текста. У части детей сохранялись нарушения звукопроизношения и сложности в названии букв, что свидетельствовало о трудностях трансформации фонемы в графему, о нарушении звуко-буквенных взаимоотношений.

Выявлены некоторые гендерные различия в процессе анкетирования. Закономерным оказалось выраженное эмоциональное напряжение у девочек СОШ, которое выражалось частыми исправлениями в тексте, зачеркиванием букв и слов, неравномерным нажимом. При этом школьницы часто сличали при копировании образец текста с написанным. Эта особенность может быть обусловлена как высоким уровнем тревоги, неуверенности в процессе выполняемой деятельности, так и своеобразием мнестических процессов и зрительного восприятия.

Неожиданным получился результат, свидетельствующий о низком темпе деятельности при выполнении текстовых заданий у школьниц в целом и преобладании ошибок при письме у девочек в языковой школе. Большинство исследований свидетельствуют о доминировании дисграфии у мальчиков по частоте и степени тяжести. Полученный результат требует осмысления. Возможно, высокие требования при поступлении в школу и ожидание высоких рейтингов от учениц, дополнительные занятия

с репетиторами и повышенная учебная нагрузка в целом обуславливают истощение первого, энергетического блока мозга, регулирующего процессы активации и метаболизма, с нарушением базовых функций – распределения и поддержания внимания, обеспечения процессов кратковременной памяти. В результате страдают регуляторные механизмы, ассоциированные с контролем и организацией произвольного поведения, что приводит к увеличению количества ошибок. В то же время полученные результаты могут быть особенностями выборки в исследовании.

Выявленные особенности приобретения навыков чтения и письма обусловили необходимость дополнительной помощи в процессе учебы 10 % школьников 2–3-х классов общеобразовательных школ г. Перми, в том числе в школе с углубленным изучением немецкого языка.

Неуспешность приобретения учебных навыков у части детей привела к дисфункциональным установкам, снижению школьной мотивации и отказу выполнения заданий в школе и/или дома.

В 3,8 % случаев у детей с девиантными вариантами развития учебных навыков выявлялись особенности зрительного восприятия, что требует проведения дифференциальной диагностики между синдромом скотопической чувствительности и нарушением остроты зрения.

ВЫВОДЫ

Существенным средовым фактором, обуславливающим нетипичное развитие навыков чтения и письма, является необоснованно раннее обучение, приводящее к несвоевременной активации лобных отделов, переходу к символической деятельности, искажению внутри- и межполушарных связей с последующим истощением и нарушением правильного формирования учебных навыков. Более раннее обучение письму и чтению достоверно чаще имело место в языковой школе, что, вероятно, связано с социальным статусом и системой ценностей родителей, а также требованиями высокого рейтинга дошкольника для поступления в «элитную» школу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Величенкова О.А., Ахутина Т.В., Русецкая М.Н., Гусарова З.В. Проблема нарушений письма и чтения у детей: данные Всероссийского опроса. Специальное образование 2019; 3 (55): 36–49. DOI: 10.26170/sp19-03-03 / Velichenkova O.A., T.V. Akbutina T.V., Rusetskaya M.N., Gusarova Z.V. The problem of disorders of spelling and reading in children: data of the all-Russian poll. *Special'noe Obrazovanie* 2019; 3 (55): 36–49. DOI: 10.26170/sp19-03-03 (in Russian).
2. Jolly C., Jover M., Danna J. Dysgraphia differs between children with developmental coordination disorder and/or reading disorder. *J Learn Disabil.* 2024; 57 (6): 397–410. DOI: 10.1177/00222194231223528
3. Григоренко Е.Л. Дислексия развития: состояние проблемы в США. Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология 2011; 1: 272–282. / Grigorenko E.L. Disleksija razvitija: sostojanie problemy v SShA. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Sociologija* 2011; 1: 272–282 (in Russian).
4. Калашишникова Т.П., Сатюкова М.О., Анисимов Г.В., Каракулова Ю.В. Генетические предпосылки дислексии и дисграфии у детей. Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова 2023; 123 (5): 48–52. DOI: 10.17116/jnevro202312305148 / *Kalashnikova T.P., Satyukova M.O., Anisimov G.V., Karakulova Yu.V.* Genetic background of dyslexia and dysgraphia in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2023; 123 (5): 48–52. DOI: 10.17116/jnevro202312305148 (in Russian).

5. *Chung W.K., Herrera F.F., Simon S.F.* Health supervision for children and adolescents with 16p11.2 deletion syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2024; 9 (4): a006316. DOI: 10.1101/mcs.a006316

6. *Wang J., Huo S., Wu K.C., Mo J., Wong W.L., Maurer U.* Behavioral and neurophysiological aspects of working memory impairment in children with dyslexia. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 12571. DOI: 10.1038/s41598-022-16729-8

7. *Tamboer P., Vorst H.C.M., Ghebreab S., Scholte H.S.* Machine learning and dyslexia: Classification of individual structural neuro-imaging scans of students with and without dyslexia. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 508–514. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.03.014

8. *Корнев А.Н.* Нарушения чтения и письма у детей. СПб.: МиМ 1997. / *Kornev AN.* Impaired reading and writing in children. Saint Petersburg: MiM 1997 (in Russian).

9. *Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Дидур М.Д., Чекалова С.А.* Нарушения управляющих функций у детей с дислексией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021; 121 (2): 38-45. DOI: 10.17116/jnevro202112102138 / *Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Anisimova T.I., Didur M.D., Chekalova S.A.* Executive functions disorders in children with dyslexia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021; 121 (2): 38-45. DOI: 10.17116/jnevro202112102138 (in Russian).

10. *Willcutt E.G., Boada R., Riddle M.W., Cbbabildas N., DeFries J.C., Pennington B.F.* Colorado Learning Difficulties Questionnaire: validation of a parent-report screening measure. *Psychol Assess.* 2011; 23 (3): 778–91. DOI: 10.1037/a0023290

11. *Rosenblum S., Gafni-Lachter L.* Handwriting proficiency screening questionnaire for children (HPSQ-C): Development, reliability, and validity. *The American journal of occupational therapy* 2015; 69 (3). DOI: 10.5014/ajot.2015.014761

12. *Reynolds D.C.* The validity of a screening test. *Am J Optom Physiol Opt.* 1982; 59 (1): 67–71. DOI: 10.1097/00006324-198201000-00010

13. *Danna J., Puyjarinet F., Jolly C.* Tools and methods for diagnosing developmental dysgraphia in the digital age: A state of the art. *Children (Basel)* 2023; 10 (12): 1925. DOI: 10.3390/children10121925

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Калашникова Т.П. – создание концепции исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой, анализ данных, проведение исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Анисимов Г.В. – создание концепции исследования, разработка методологии, анализ данных, проведение исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Сатюкова М.О. – анализ данных, проведение исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Анисимова Б.Г. – анализ данных, проведение исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 1 от 14.02.2024. Перед началом исследования все пациенты или их законные представители подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 19.02.2025

Одобрена: 15.05.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Распространенность нарушения развития учебных навыков у младших школьников города Перми / Т.П. Калашникова, Г.В. Анисимов, М.О. Сатюкова, Б.Г. Анисимова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 78–86. DOI: 10.17816/pmj42478-86

Please cite this article in English as: Kalashnikova T.P., Anisimov G.V., Satyukova M.O., Anisimova B.G. Prevalence of learning skills development disorders among primary schoolchildren in the city of Perm. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 78-86. DOI: 10.17816/pmj42478-86

Научная статья

УДК 616.31-082-053.2-06: 616-039.75

DOI: 10.17816/pmj42487-93

ОЦЕНКА УРОВНЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В ОТДЕЛЕНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

М.В. Манаева

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

ASSESSMENT OF DENTAL CARE LEVEL IN PEDIATRIC PALLIATIVE CARE UNIT

M.V. Manaeva

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

Цель. На основе анализа состояния твердых тканей зубов у детей с тяжелыми общесоматическими заболеваниями определить уровень оказания стоматологической помощи.

Материалы и методы. Проведен анализ состояния полости рта у 48 детей в отделении паллиативной помощи в возрасте от одного месяца до 18 лет.

Результаты. Состояние полости рта у детей, нуждающихся в паллиативном уходе, представляет собой важный компонент общего здоровья. Ввиду тяжелых заболеваний и длительного нахождения в стационаре у этих детей часто наблюдаются различные заболевания полости рта, такие как кариес и его осложнения, гингивиты, сухость слизистой оболочки. Правильная диагностика, лечение, а также профилактика этих состояний являются необходимыми для улучшения самочувствия и уменьшения боли у таких пациентов. Оценка стоматологического статуса показала недостаточный уровень оказания лечебных мероприятий, направленных на снижение активности кариозного процесса.

Выводы. Стоматологическая помощь детям, нуждающимся в паллиативной помощи, находится на низком уровне. Таким образом, необходимо модернизировать существующие штатные нормативы по уходу за данной категорией пациентов с целью повышения качества жизни.

Ключевые слова. Паллиативная помощь, дети, стоматологическая помощь.

Objective. To determine the level of dental care provision based on the analysis of dental hard tissue condition in children with severe somatic diseases.

Materials and methods. An analysis of the oral cavity condition was conducted in the palliative care department among 48 children aged from 1 month to 18 years.

Results. The assessment of the dental status revealed an insufficient level of therapeutic measures aimed at reducing the activity of the carious process.

© Манаева М.В., 2025

e-mail: manaeva.m.v@yandex.ru

[Манаева М.В. – аспирант кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0009-0007-3132-8665].

© Manaeva M.V., 2025

e-mail: manaeva.m.v@yandex.ru

[Manaeva M.V. – Postgraduate Student of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0009-0007-3132-8665].

Conclusions. The level of dental care for children in need of palliative care is low. Therefore, it is necessary to modernize the existing staffing standards for the care of this category of patients in order to improve their quality of life.

Keywords. Palliative care, children, dental care.

ВВЕДЕНИЕ

Потребность в паллиативной помощи взрослому и детскому населению земного шара никогда не достигала таких масштабов и не увеличивалась столь стремительно, как в настоящее время.

В большинстве стран мира паллиативная помощь населению не развита на достаточном уровне. За пределами Северной Америки, Европы и Австралии доступ к качественной паллиативной помощи остается минимальным, хотя до 76,0 % населения этих территорий нуждаются в ней¹.

Современная и качественная паллиативная помощь позволяет улучшить качество жизни пациентов с опасными для жизни заболеваниями и их семей путем предотвращения и облегчения страданий больного за счет раннего выявления, правильной оценки и лечения боли, а также физических, психосоциальных, духовных или иных проблем [3].

Паллиативная помощь детям как особая область паллиативной медицины – это активная, всесторонняя забота о теле больного ребенка, его психике и душе, а также поддержка членов его семьи [3].

В России ежегодно в паллиативной помощи нуждается более 180 тыс. детей в возрасте до 18 лет. Структура болезней пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи в этом возрастном периоде, включает 7,0 % – злокачественные новообразования, 93,0 % – неонкологические заболевания, из которых на долю врожденных пороков развития и генетических заболеваний приходится 42 %, болезней сердечно-сосудистой системы –

23 %, болезней неонатального периода – 12 %, других неонкологических заболеваний – 16 % [1; 2].

Согласно данным ежегодного мониторинга системы оказания паллиативной медицинской помощи (ПМП) в субъектах РФ, в 2024 г. получили паллиативную помощь 29 584 ребенка.

У детского населения Пермского края ПМП (как в амбулаторная, так и стационарная) в 65,0–70,0 % случаев оказывается в связи с тяжелыми заболеваниями центральной нервной системы (детский церебральный паралич тяжелой степени, нейродегенеративные заболевания, фармакорезистентная эпилепсия), в 16 % – по поводу врожденных пороков развития, в 5,0 % – новообразований, в 4,5 % – состояний перинатального периода, 7,5 % – последствий перенесенных инфекционных заболеваний [5].

Анализ современной специальной литературы [4; 6–8] свидетельствует, что у детей с тяжелыми соматическими заболеваниями, находящихся под наблюдением в отделениях паллиативной помощи, состояние твердых тканей зубов значительно хуже по сравнению с общей популяцией, что объективизируют показатели высокой распространенности кариеса зубов и неудовлетворительной гигиены полости рта, а также трудности в получении стоматологической помощи [4; 6–8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в стационарном отделении паллиативной медицинской помощи детям хосписа для детей «Детской клинической больницы № 13» г. Перми.

¹ Global Atlas of Palliative Care, 2020.

В стационаре оказывается ПМП детям в возрасте от одного месяца до 18 лет, проживающих в г. Перми и Пермском крае. В хосписе работают квалифицированные специалисты различного медицинского профиля, в том числе массажисты, инструкторы ЛФК, медицинский психолог, а также учителя-дефектологи, воспитатели и специалисты по социальной работе².

Вместе с тем стоматологическая помощь, включающая профилактику и лечение основных стоматологических заболеваний детям, находящимся на паллиативной помощи, не проводится, так как в основной штат сотрудников стоматолог детский не входит [9; 10]³. Таким образом, возникает потребность в усовершенствовании существующих стандартов оказания паллиативной помощи за счет включения рациональных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий, методологически адаптированных к специфике этого детского контингента.

Проведено комплексное стоматологическое обследование 48 детей в возрасте от года до 18 лет, находящихся на паллиативном лечении в хосписе. В группе обследованных доминировали мальчики (60,0 %).

Структура заболеваний, по поводу которых больные дети были госпитализированы в хоспис, включала (рисунок):

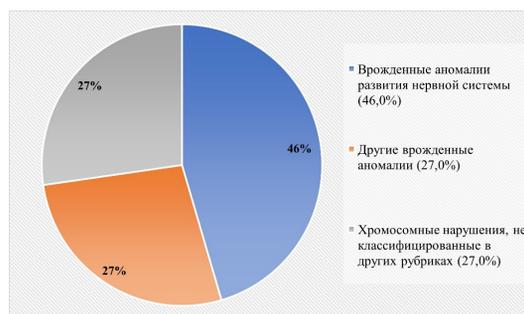
- болезни нервной системы (G00–G99) – 75,0 %;

- врожденные аномалии развития, деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99) – 23,0 %;

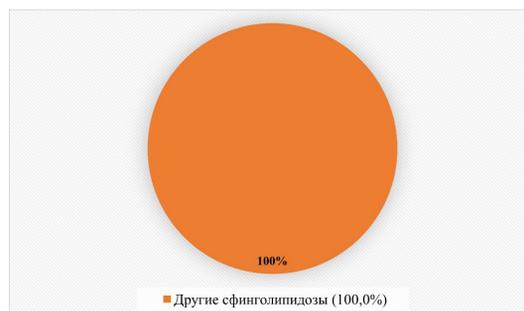
- болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90) – 2,0 %.



а



б



в

Рис. Структура заболеваний детей, находящихся на паллиативном лечении в хосписе: а – болезни нервной системы; б – врожденные аномалии (пороки развития) деформации и хромосомные нарушения; в – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ

² Хоспис для детей, available at: <https://dkb13.ru/otdeleniya/otdelenie-palliativnoy-pomoshchi/otdelenie-palliativnoy-pomoshchi/>; Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н. М. 2019.

³ Детский церебральный паралич у детей: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, Союз педиатров России. 2016, available at: https://nasdr.ru/wp-content/uploads/2019/06/kr_dcp.pdf

Стоматологический статус госпитализированных детей характеризовался показателями интенсивности кариеса зубов и уровня гигиены полости рта. Учитывали состояние прикуса обследуемого. Оценка зубного налета у детей, получающих паллиативную помощь, проводилась в соответствии с разработанными и адаптированными к специфике обследуемого детского контингента рекомендациями (рационализаторское предложение № 2883 от 17.12.2024 «Способ оценки гигиены полости рта у детей, получающих паллиативную помощь», М.А. Данилова, М.В. Манаева, О.А. Царькова) и включала в себя следующие этапы:

1. Высушивание эмали ватным валиком.
2. Нанесение раствора метиленовой сини на внешнюю поверхность зубов в зоне доступности.

3. Оценка интенсивности окрашивания коронки зуба:

- 1 – отсутствие окрашивания;
- 2 – окрашивание 1/4 поверхности коронки зуба;

- 3 – окрашивание 1/2 поверхности коронки зуба;

- 4 – окрашивание 3/4 поверхности коронки зуба;

- 5 – окрашивание всей поверхности коронки зуба.

4. Расчет индекса по формуле:

Сумма баллов окрашенных зубов / n , где n – зубы в зоне доступности.

Итоговые результаты позволяли определить уровень гигиены полости рта как:

хороший при ИГ = 1,1–1,5;

удовлетворительный при ИГ = 1,6–2,0;

неудовлетворительный при ИГ = 2,1–2,5;

плохой при ИГ = 2,6–3,4;

очень плохой при ИГ = 3,5 балла и более.

Интенсивность кариеса зубов у обследованных объективизировали традиционными индексами.

В соответствии с выявленными у больных детей стоматологическими проблемами и с учетом общего состояния ребенка были сформулированы рекомендации по объему и особенностям проведения в условиях стационара санационных и профилактических стоматологических мероприятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования из 48 человек у 27,0 % детей зарегистрирован молочный прикус, у 40,0 % – сменный, у 33,0 % – постоянный прикус.

Анализ полученных данных по оценке зубного налета у детей, получающих ПМП, указывает на высокий (65,95 %) процент лиц с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта. При этом у 8 пациентов обнаружены обширные минерализованные зубные отложения, покрывающие вестибулярные и оральные поверхности зубов.

На энтеральном питании находился 21 ребенок (43,75 %), преимущественно женского пола, госпитализированный по поводу болезни нервной системы. Из их числа в сменном периоде прикуса были 8 пациентов.

Интактные зубные ряды диагностированы у 14 детей (29,1 %), средний возраст которых составил 4 года 10 месяцев.

У 68,0 % детей выявлен кариес зубов и его осложнения. Обнаружено, что больше подвержены кариесу зубов дети с болезнями нервной системы, причем наиболее критическая ситуация наблюдалась у девочек в период сменного прикуса (24,0 %), также высокий показатель индекса интенсивности кариеса зубов у мальчиков в постоянном прикусе. У детей с врожденными аномалиями, деформациями и хромосомными нарушениями наибольшее количество кариозных зубов выявляли у девочек в молочном периоде прикуса (20 зубов).

Состояние твердых тканей зуба у пациентов, получающих паллиативную помощь в зависимости от нозологической формы заболевания

Нозология	Пол	Период прикуса	Число пациентов	Гастростома	Количество удаленных зубов	Количество пломбированных зубов	Количество кариозных зубов
Болезни нервной системы (G00–G99)	М	Молочный	5	2	0	0	0
	Ж	Молочный	2	1	0	0	9
	М	Сменный	6	2	3	0	39
	Ж	Сменный	9	8	0	8	50
	М	Постоянный	11	4	1	11	81
	Ж	Постоянный	3	0	1	4	21
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)	М	Молочный	3	0	0	0	6
	Ж	Молочный	2	2	0	0	20
	М	Сменный	1	0	0	0	5
	Ж	Сменный	3	1	0	0	8
	М	Постоянный	2	1	2	5	11
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	М	Молочный	1	0	0	0	0

Из 33 детей, нуждающихся в санации, хирургическая санация требовалась 9 обследуемым, а у 4 детей ранее уже было проведено удаление как минимум одного постоянного зуба.

Из 48 обследованных 11 (22,9 %) детей ранее обращались за стоматологической помощью (таблица).

Выводы

Таким образом, стоматологическое здоровье у детей, получающих паллиативную помощь, находится на низком уровне. У детей с болезнями нервной системы прослеживается тенденция к увеличению количества кариозных зубов с переходом от молочного к постоянному периоду прикуса. При этом количество пломбированных зубов остается очень низким, что указыва-

ет на некачественную гигиену полости рта и низкий уровень оказания стоматологической помощи. Кроме того, прослеживается взаимосвязь активности кариозного процесса с пороками развития, сформировавшимися в антенатальный период, не исключая морфологические изменения твердых тканей зуба.

Для улучшения стоматологического статуса детей в отделении паллиативной помощи необходимо разработать и внедрить специализированные программы стоматологической помощи, учитывающие особенности системного и стоматологического здоровья данной категории пациентов, а также пересмотреть и внести в основной штат сотрудников отделений паллиативной помощи врача-стоматолога. Данная потребность особенно приобретает высокую значимость в работе с детьми.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Савва Н.Н. Паллиативная помощь детям в России: потребность, состояние, концепция развития. М.: Благотворительный фонд развития паллиативной помощи «Детский паллиатив» 2015; 23–24. / *Savva N.N. Palliative Care for Children in Russia: Need, Status, and Development Concept. Moscow: Children's Palliative Care Development Charity Foundation 2015; 23–24 (in Russian).*
2. Савва Н.Н. Азбука паллиативной помощи детям. М.: Проспект 2020; 15–17. / *Savva N.N. The ABC of Palliative Care for Children. Moscow: Prospekt 2020; 15–17 (in Russian).*
3. Воронова Е.А., Минаева Н.В., Исаева Н.В., Токмакова О.Г. Организация паллиативной медицинской помощи детям. Пермь 2025; 113. / *Voronova E.A., Minaeva N.V., Isaeva N.V., Tokmakova O.G. Organization of palliative care for children. Perm 2025; 113 (in Russian).*
4. Данилова М.А., Мачулина Н.А., Залазаева Е.А. Опыт совместной работы кафедры детской стоматологии и ортодонтии ПГМА и КГАУ «Центр комплексной реабилитации инвалидов». Стоматология детского возраста и профилактика 2013; 1 (44): 70–72. / *Danilova M.A., Machulina N.A., Zalazaeva E.A. The experience of joint work of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics of the PSMA and the Center for Comprehensive Rehabilitation of the disabled. Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis 2013; 1 (44): 70–72 (in Russian).*
5. Исламова Р.И., Минаева Н.В., Баранова С.П., Бербер И.Э., Долгоммирова Н.В. Развитие паллиативной медицинской помощи детям Пермского края. Социальная педиатрия и организация здравоохранения 2023; 22 (3): 246–253. DOI: 10.15690/vsp.v22i3.2579 / *Islamova R.I., Minaeva N.V., Baranova S.P., Berber I.E., Dolgomirova N.V. Development of children's palliative care in Perm krai. Current Pediatrics 2023; 22 (3): 246–253. DOI: 10.15690/vsp.v22i3.2579 (in Russian).*
6. Anshul Tanwar, Ashish Yadav, Swati Sharma, Meenaksbi Meena, Shivendra Pal Singh Oral hygiene status in special needs children. *International Journal for Multidisciplinary Research* 2023; 5 (3): 1–5. DOI: 10.36948/ijfmr.2023.v05i03.3817
7. Angela Maria Brito Ferreira, Hittalo Carlos Rodrigues de Almeida. Oral health status and treatment needs among disabled children in recife, Brazil. *Oral Health Prev. Dent.* 2020; 18 (1): 467–473. DOI: 10.3290/j.ohpd.a44030
8. Schultz S.T., Shenkin J.D., Horowitz A.M. Parental perceptions of unmet dental need and cost barriers to care for developmentally disabled children. *Pediatr Dent.* 2001; 23 (4): 321–325. PMID: 11572490.
9. Фадеева Е.В. Паллиативная помощь в России: состояние и проблемы. Социологическая наука и социальная практика 2019; 7 (3): 109–119. DOI: 10.19181/snsp.2019.7.3.6692 / *Fadeeva E.V. Palliative care in Russia: Condition and problems. Sociologicheskaja Nauka i Social'naja Praktika 2019; 7 (3): 109–119. DOI: 10.19181/snsp.2019.7.3.6692 (in Russian).*
10. Баранова С.П., Бербер И.Э., Минаева Н.В. Организация специализированной паллиативной помощи детям в условиях стационара. Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию пермской педиатрии. Пермь 2022; 33–37. / *Baranova S.P., Berber I.E., Minaeva N.V. Organization of specialized palliative care for children in hospital. Materials of the interregional scien-*

tific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of Perm pediatrics. Perm 2022; 33–37 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 8 от 24.09.2024. Перед началом исследования все пациенты и/или их законные представители подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 05.06.2025

Одобрена: 13.07.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Манаева, М.В. Оценка уровня стоматологической помощи детям в отделении паллиативной помощи / М.В. Манаева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 87–93. DOI: 10.17816/pmj42487-93

Please cite this article in English as: Manaeva M.V. Assessment of dental care level in pediatric palliative care unit. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 87-93. DOI: 10.17816/pmj42487-93

Научная статья

УДК 617-089.844

DOI: 10.17816/pmj42494-104

КОЛОСТОМИЯ ПРИ ОСТРОЙ ОПУХОЛЕВОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ДЕЖУРНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Е.А. Корымасов^{1,2}, А.В. Фесюн^{1,2}, М.Ю. Хорошилов^{1,2}*

¹*Самарский государственный медицинский университет,*

²*Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Российская Федерация*

COLOSTOMY FOR ACUTE TUMORAL LARGE INTESTINE OBSTRUCTION IN AN ON-CALL SURGICAL HOSPITAL: CLINICAL RECOMMENDATIONS AND REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

E.A.Korymasov^{1,2}, A.V.Fesyun^{1,2}, M.Yu.Khoroshilov^{1,2}*

¹*Samara State Medical University*

²*Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Russian Federation*

Цель. Провести анализ ближайших и отдаленных результатов применения колостомии у пациентов с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью.

Материалы и методы. В исследование включены результаты обследования и лечения 552 пациентов с диагнозом «обтурационная острая кишечная непроходимость» и локализацией опухоли в нисходящей ободочной и сигмовидной кишке, которые были госпитализированы в дежурные хирургические стационары Самарской области в период с 2015 по 2020 г. Тип исследования – нерандомизированное

© Корымасов Е.А., Фесюн А.В., Хорошилов М.Ю., 2025

e-mail: Alexey400074@yandex.ru

[Корымасов Е.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ИПО, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный хирург Министерства здравоохранения Самарской области, ORCID: 0000-0001-9732-5212, SPIN-код: 9928-6343; Фесюн А.В. (*контактное лицо) – врач-хирург абдоминального хирургического отделения, ORCID: 0000-0001-6356-8574, SPIN-код: 3824-0937; Хорошилов М.Ю. – кандидат медицинских наук, врач-хирург абдоминального хирургического отделения, доцент кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-9659-8881, SPIN-код: 6048-6009].

© Korymasov E.A., Fesyun A.V., Khoroshilov M.Yu., 2025

e-mail: Alexey400074@yandex.ru

[Korymasov E.A. – DSc (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Freelance Surgeon of the Ministry of Health of the Samara Region, Head of the Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, ORCID: 0000-0001-9732-5212, SPIN-code: 9928-6343; Fesyun A.V. (*contact person) – Surgeon of the Department of Abdominal Surgery, ORCID: 0000-0001-6356-8574, SPIN-code: 3824-0937; Khoroshilov M. Yu. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Surgeon of the Department of Abdominal Surgery, ORCID: 0000-0002-9659-8881, SPIN-code: 6048-6009].

многоцентровое ретроспективное непрерывное последовательное контролируемое. Были выделены две группы больных из общей группы пациентов с колостомией. При выписке формировали направление пациента на дальнейшее обследование и лечение в региональный онкологический диспансер.

Результаты. Необходимо изменение принципов организации онкологической помощи в плане сокращения сроков дооперационного обследования, быстрее проведения обследования на этапе обращения в онкологический диспансер. С другой стороны, возможным путем решения данной проблемы может являться первичное резекционное вмешательство по онкологическому принципу с выведением одноствольной колостомы в urgentном хирургическом стационаре. Это позволит пациенту, даже в случае задержки с госпитализацией в онкологический диспансер, получить запас по времени и снизить частоту осложнений со стороны кишечной стомы.

Выводы. Разгрузочная проксимальная колостомия остается ведущим вмешательством, направленным на разрешение кишечной непроходимости у пациентов с опухолью нисходящей ободочной и сигмовидной кишки, даже в условиях операбельности пациента. Задержка с госпитализацией на специализированный этап оказания онкологической помощи связана как с медицинскими и организационными аспектами, так и социально-бытовыми аспектами немедицинского характера и влияет на последующий результат радикальной операции.

Ключевые слова. Опухолевая толстокишечная непроходимость, первичные резекции кишки, колостомия, дежурный хирургический стационар.

Objective. To analyze the immediate and long-term results of colostomy in patients with acute tumor intestinal obstruction.

Materials and methods. The study includes the results of examination and treatment of 552 patients with the diagnosis of acute malignant intestinal obstruction and tumor localization in the descending colon and sigmoid colon, who were hospitalized in on-duty surgical wards in the Samara region from 2015 to 2020. The study is of a non-randomized multicenter retrospective continuous sequential controlled type. Two groups of patients were identified from the general group of patients with colostomy. Upon discharge, the patient was referred for further examination and treatment to a regional oncology center.

Results. It is necessary to change the principles of the organization of oncological care in terms of reducing the time of preoperative examination, timely diagnostic evaluation at the initial visit to the oncology center. On the other hand, a possible solution to this problem may be primary resection based on the oncological principle with a single-barrel colostomy formation in an urgent surgical hospital. This will allow the patient to get a time reserve and reduce the frequency of complications related to the intestinal stoma even in case of a delay in admission to the oncological center.

Conclusions. Decompressive proximal colostomy remains the leading intervention aimed at resolving intestinal obstruction in patients with tumors of the descending colon and sigmoid colon, even in the patient's operability. The delay in hospitalization for a specialized stage of oncological care is associated with both medical and organizational aspects, and social and domestic factors of a non-medical nature, and affects the subsequent outcome of a radical surgery.

Keywords. Tumor large bowel obstruction, primary intestinal resections, colostomy, on-call surgical unit.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется 500–600 тыс. новых случаев колоректального рака. В Российской Федерации данный показатель достигает 45 тыс. случаев диагностики в год и занимает 4-е место в группе онкологических заболеваний, уступая лишь таким заболеваниям, как рак легкого, желудка и мо-

лочной железы. По ряду организационных причин пациенты с осложненным раком ободочной кишки «выпадают» из отработанного механизма специализированной онкологической помощи. Связано это с тем, что 30 % пациентов с впервые выявленным раком ободочной кишки будут экстренно оперированы по поводу осложнений: у 80 % будет выявлена кишечная непроходимость,

у 15 % – перфорация кишки [1–3]. Экстренная хирургическая помощь больным с осложненным раком ободочной кишки оказывается в основном в хирургических отделениях общего профиля врачами-хирургами, не имеющими специальной подготовки по онкологии и колопроктологии, что, по мнению онкологов, является одной из причин тактических и технологических ошибок.

Вопросы выбора объема и вида оперативного вмешательства у данной категории пациентов по настоящее время являются актуальной темой для дискуссии. Однако, в соответствие с резолюцией XV Съезда Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов им. академика В.С. Савельева», в 2023 г. достигнут некоторый консенсус. Соглашение хирургического сообщества заключается в необходимости устранения острой опухолевой кишечной непроходимости за счет эндоскопического стентирования или формирования разгрузочной кишечной стомы с использованием лапароскопических технологий. При этом у тяжелых и нестабильных пациентов следует воздерживаться от выполнения объемных резекционных оперативных вмешательств, за исключением ситуаций, когда они являются единственно возможным способом сохранения жизни больного. Памятуя о высоком проценте интраоперационной первичной диагностики осложненных форм рака ободочной кишки в условиях кишечной непроходимости, перфорации или перитонита, вопросов, касающихся выполнимости лапароскопических вмешательств и стентирования, становится всё больше [4–6]. Также стоит отметить, что дальнейшая маршрутизация данных пациентов на этап специализированной онкологической помощи существенно зависит от послеоперационных осложнений, менталитета больного и дефектов организации медицинской помощи, что в конечном счете может

привести к неудовлетворительным результатам [7–9].

Цель исследования – провести анализ ближайших и отдаленных результатов применения колостомии у пациентов с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены результаты обследования и лечения 552 пациентов с диагнозом «обтурационная острая кишечная непроходимость» и локализацией опухоли в нисходящей ободочной и сигмовидной кишке, которые были госпитализированы в дежурные хирургические стационары Самарской области в период с 2015 по 2020 г. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в исследование.

Критерием включения пациентов в исследование был факт наложения им разгрузочной двустольной колостомы, проксимальнее от опухоли.

Критерием исключения из исследования являлась выполненная первичная резекция кишки с удалением опухоли.

Тип исследования – нерандомизированное многоцентровое ретроспективное непрерывное последовательное контролируемое.

Были выделены две группы больных из общей группы пациентов с колостомией: I группа – 117 пациентов с операбельной и резектабельной опухолью, которым впоследствии была показана радикальная операция в онкологическом диспансере, II группа – 435 пациентов с неоперабельной и нерезектабельной опухолью, у которых колостомия была фактически завершающим оперативным вмешательством.

Проведен сравнительный анализ обеих групп по основным показателям исходного состояния пациентов, стратификация тяжести сопутствующих заболеваний.

Выполнен анализ общих результатов лечения пациентов, исходов госпитализации и обращений в Самарский областной клинический онкологический диспансер для заключительного специализированного лечения.

Неоперабельность опухоли расценивалась на основании признаков отдаленного метастазирования и прорастания окружающих органов и тканей.

В соответствии с клиническими рекомендациями операцией выбора у данных пациентов являлась колостомия. Двустольную колостому формировали максимально близко к зоне опухоли.

При выписке формировали направление пациента на дальнейшее обследование и лечение в региональный онкологический диспансер

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft office 2010, лицензия № 661988271 (Microsoft, США). Различия показателей считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95 % и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе было 63 мужчины (53,8 %) и 54 женщины (46,2 %), во II группе 261 муж-

чина (60 %) и 174 женщины (40 %) ($\chi^2 = 1,44$; $p > 0,05$). Возраст пациентов колебался от 52 до 94 лет. Средний возраст в I группе составил $62,88 \pm 13,43$ года, во II группе – $71,26 \pm 13,14$ года (t – Стьюдента = 15,91; $p < 0,05$), что свидетельствовало о превалировании возрастных пациентов в группе с неоперабельными и запущенными опухолями.

Стратификация тяжести сопутствующих заболеваний выполнялась путем расчета по шкале ASA. В I группе показатель составил $2,71 \pm 0,76$, во II – $3,17 \pm 1,05$ (t -Стьюдента = 0,81; $p > 0,05$). Несмотря на более запущенный онкологический процесс у пациентов II группы, статистически значимых различий в оценке физического статуса пациентов по шкале ASA между группами выявлено не было. Однако общий показатель был достаточно высоким и составил $2,95 \pm 0,94$, что свидетельствовало о превалировании пациентов с градацией ASA III (тяжелыми системными заболеваниями).

Нами были проанализированы результаты лечения пациентов в обеих группах (табл. 1).

Общая летальность в обеих группах составила (21,2 %). В I группе умерли 15 больных (12,8 %), во II – 102 (23,5 %). Статистически значимые различия в летальности между группами обусловлены более тяжелым состоянием у пациентов с неоперабельной опухолью.

Таблица 1

Результаты лечения пациентов с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью, которым была выполнена колостомия

Группа пациентов	Летальный исход, абс. (%)	Выписано, абс. (%)	В том числе пациенты с повторными операциями в онкодиспансере, абс. (%)	Заключительное лечение в онкодиспансере, абс. (%)
I группа, $n = 117$ (21,2 %)	15 (12,8)	102 (87,2)	24 (20,51)	20 (19,6)
II группа, $n = 435$ (78,8 %)	102 (23,5)	333 (76,5)	92 (21,1)	44 (13,2)
Итого	117 (21,2)	435 (78,8)	116 (21,01)	64 (14,7)
Критерий	$\chi^2 = 6,23$; $p < 0,05$		$\chi^2 = 0,23$; $p > 0,05$	$\chi^2 = 2,54$; $p > 0,05$

Причины повторных операций в зависимости от группы больных

Группа пациентов	Причины повторных операций			
	прогрессирующий перитонит (ИБП по В.С. Савельеву 13 баллов и более), абс. (%)	порочная стома, несостоятельность, абс. (%)	диастатический разрыв в зоне опухоли, абс. (%)	кровотечение из опухоли, абс. (%)
Пациенты с повторными операциями из I группы, $n = 24$	9 (37,5)	7 (29,2)	2 (8,3)	6 (25)
Пациенты с повторными операциями из II группы, $n = 92$	20 (21,7)	32 (34,8)	27 (29,3)	13 (14,1)
Итого	29 (25)	39 (33,6)	29 (25)	19 (16,4%)
Критерий	$\chi^2 = 2,52; p > 0,05$	$\chi^2 = 0,27; p > 0,05$	$\chi^2 = 4,48; p < 0,05$	$\chi^2 = 1,64; p > 0,05$

Повторные операции были выполнены 24 пациентам (20,51%) I группы и у 92 (21,1%) – II. Различия между группами были статистически не значимыми ($\chi^2 = 0,23; p < 0,05$), что свидетельствует о одинаково высокой вероятности возникновения ранних и поздних осложнений, препятствующих своевременной госпитализации основной массы пациентов с колостомой в онкодиспансер.

Основные причины повторных операций представлены в табл. 2.

Прогрессирующий перитонит (ИБП по В.С. Савельеву 13 баллов и более) наиболее часто был выявлен у пациентов I группы,

а порочная стома и диастатический разрыв в зоне опухоли – у пациентов II группы.

Следует отметить, что большинство причин несостоятельности стомы, формирования порочных стом и диастатического разрыва кишки в зоне опухоли возникали вследствие попыток сформировать двустольную колостому как можно ближе к опухоли.

Хирург, оперируя пациента с толстокишечной непроходимостью, сталкивается с перераздутой, истонченной толстой кишкой, что существенным образом влияет на состоятельность колостомы в раннем послеоперационном периоде (рис. 1).

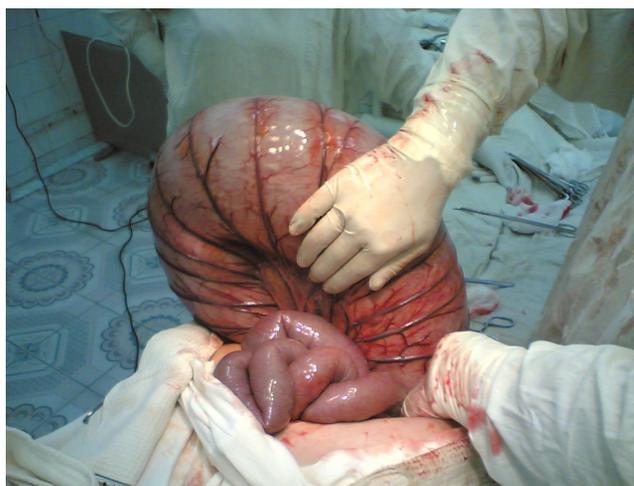
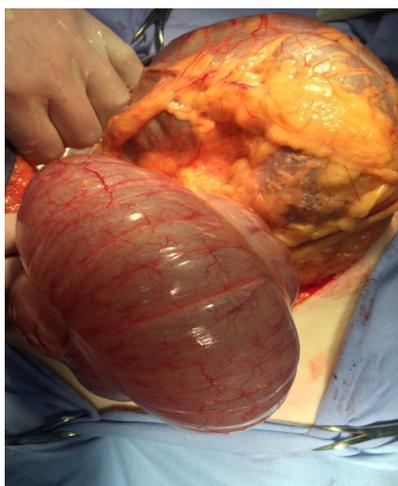


Рис. 1. Пациентка И., 56 лет. Рак сигмовидной кишки. Острая толстокишечная опухолевая непроходимость. Диастатическое растяжение слепой и поперечно-ободочной кишки

Памятуя об агрессивном инфильтративном процессе в зоне опухолевого роста, сокращении брыжейки вследствие воспаления, процесс формирования колостомы требует от хирурга взвешенного подхода для определения наиболее безопасной зоны формирования наружного кишечного свища. И здесь возникает дилемма: с одной стороны, недостаточно близкое к опухоли формирование стомы может способствовать диастатическому разрыву отводящей петли в зоне опухоли, а с другой стороны, попытки избыточного выведения стомы как можно ближе к опухоли создают риск ее несостоятельности, миграции в брюшную полость и развития перитонита.

Приведем клинический пример, отражающий один из вариантов возникшего стомического осложнения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка К., 84 года, ИБ № 1244323, была доставлена в экстренный хирургический стационар с клиникой острой кишечной непроходимости. Диагноз был подтвержден клинически и рентгенологически. После кратковременной предоперационной подготовки пациентке была выполнена лапаротомия, выявлена операбельная опухоль сигмовидной кишки. Как можно ближе к опухоли выведена двухствольная сигмостома. Пациентка выписана с улучшением на 7-е сутки с рекомендациями дальнейшего лечения и обследования в онкологическом диспансере. Со слов больной, пациентка в течение недели после выписки обратилась в онкодиспансер, где ей было назначено обследование для плановой госпитализации. В ходе регулярных поездок для обследования (в течение 5 недель) пациентка стала отмечать боли в области стомы (рис. 2). Обратившись к онкологу, была направлена в экстренный хи-

рургический стационар с диагнозом «миграция сигмостомы. Отграниченный каловый перитонит?».



Рис. 2. Пациентка К., 82 года. Миграция сигмостомы. Отграниченный каловый перитонит

Хирургом стационара была выполнена операция Гартмана без использования онкологических принципов радикализма. Пациентка была выписана с улучшением на 12-е сутки с рекомендациями дальнейшего лечения и обследования в онкологическом диспансере. Однако повторного факта обращения в онкодиспансер выявлено не было.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует важность длительности маршрутизации пациентов в онкологический стационар для дальнейшего лечения – при задержке в оказании специализированной онкологической помощи возможно развитие осложнений, которые для планового оперативного вмешательства могут являться противопоказанием.

Только лишь у 64 выписанных пациентов (14,7 %) со сформированной колостомой наблюдали заключительное лечение в онкологическом диспансере. Операбельность опухоли статистически значимо не влияла на

продолжение пациентами лечения: в I группе 20 (19,6 %) из 102 пациентов обратились в онкодиспансер, во II группе – 44 (13,2 %) из 333 ($\chi^2 = 2,54; p > 0,05$).

Низкое значение данного показателя может быть обусловлено различными факторами: прогрессия заболевания и смерть до этапа госпитализации, отсутствие ответственного отношения пациента к своему здоровью, организационные издержки при подготовке к госпитализации в онкодиспансер и другие. Данные факторы весьма реальны и свидетельствует о проблемах преемственности между хирургическими стационарами и онкологической службой [10–12].

Сроки госпитализации 64 пациентов, обратившихся в онкодиспансер, были различные. В срок до 60 дней после выписки из хирургического стационара в онкологический диспансер обратились 13 пациентов из обеих групп (20,3 %), более 60 дней – 51 пациент (79,7 %) (табл. 3).

В онкологическом диспансере радикальная операция оказалась возможной у 8 (40 %) пациентов из I группы (рис. 3), а циторедуктивная операция – у 33 (51,5 %) человек из II группы. К сожалению, судьба большинства пациентов, не обратившихся в онкологический диспансер, неизвестна. Однако, учитывая большинство публикаций, свидетельствующих о 5-летней выживаемо-

сти пациентов с осложненными формами рака толстой кишки без специализированного лечения, можно предположить, что она была трагичной.

В нашем исследовании за период 2015–2020 гг. общая летальность пациентов, которым в соответствии с клиническими рекомендациями операцией выбора являлась колостомия, составила 21,2 %. В Российской Федерации в 2022 г. показатель послеоперационной летальности при опухолевой кишечной непроходимости составил 19,57 % [13–15]. Показатели являются сопоставимыми, что свидетельствует о верной стратегии лечения данной группы больных и необходимости отдавать предпочтение именно разгрузочным проксимальным колостомам.

Однако, памятуя, что заключительное лечение в онкологическом диспансере было зафиксировано лишь у 14,7 % стомированных пациентов, можно сделать вывод, что результаты, по сути говоря, неудовлетворительные и обуславливают необходимость поиска путей решения данной проблемы.

Полагаем, улучшить отдаленные результаты возможно двумя путями [16–18]. С одной стороны, необходимо изменение принципов организации онкологической помощи в плане сокращения сроков дооперационного обследования, быстрее проведения обследования на этапе обращения в онкологический диспансер.

Таблица 3

**Результаты окончательного специализированного лечения пациентов
в онкологическом диспансере**

Пациенты, обратившиеся в онкологический диспансер, n = 64	Срок обращения		Вид лечения	
	до 60 дней, абс. (%)	более 60 дней, абс. (%)	радикальная операция (резекция кишки с опухолью, резекция кишки с опухолью с D-2-лимфаденэктомией), абс. (%)	циторедуктивная операция, абс. (%)
I группа, n = 20	6 (30)	14 (70)	8 (40)	–
II группа, n = 44	7 (15,9)	37 (84,1)	–	33 (75)
Итого	13 (20,3)	51 (79,7)	8 (12,5)	33 (51,5)

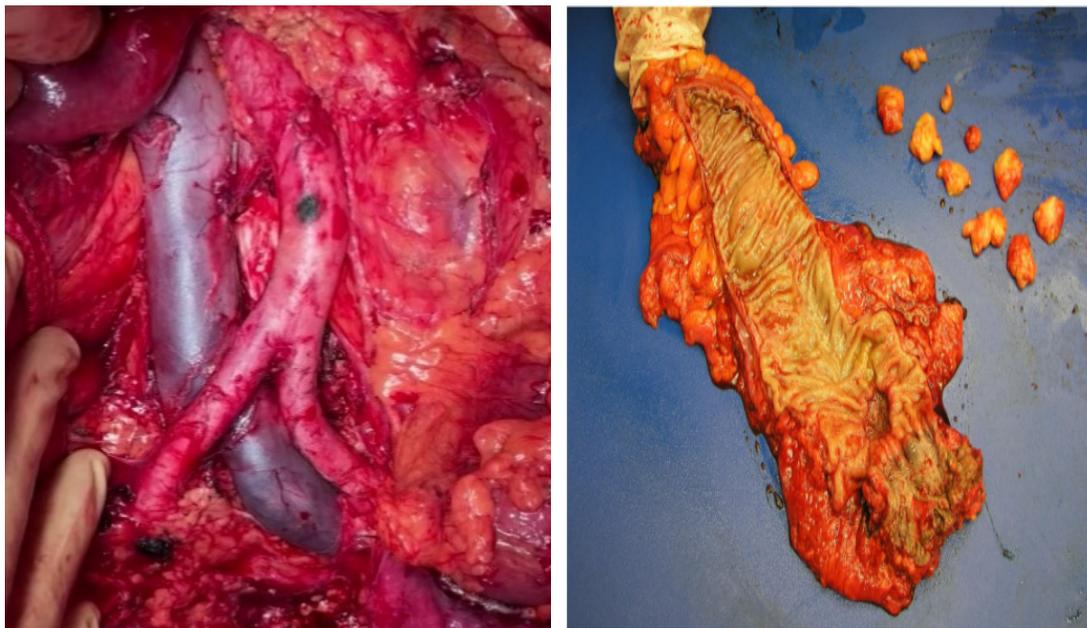


Рис. 3. Резецированная кишка с опухолью с D-2-лимфаденэктомией

С другой стороны, возможным путем решения данной проблемы может являться первичное резекционное вмешательство по онкологическому принципу с выведением одностольной колостомы в ургентном хирургическом стационаре. Это позволит пациенту, даже в случае задержки с госпитализацией в онкологический диспансер, получить запас по времени и снизить частоту осложнений со стороны кишечной стомы [19; 20].

Выводы

1. Разгрузочная проксимальная колостомия остается ведущим вмешательством, направленным на разрешение кишечной непроходимости у пациентов с опухолью нисходящей ободочной и сигмовидной кишки, даже в условиях операбельности пациента.

2. Задержка с госпитализацией на специализированном этапе оказания онкологической помощи связана как с медицинскими и организационными аспектами, так и социально-бытовыми аспектами немедицинского характера и влияет на последующий результат радикальной операции.

3. Требуют пересмотра принципы организации онкологической помощи пациентам, выписанным с колостомой из дежурного хирургического стационара и направленным на радикальную операцию, в плане ускорения госпитализации и преемственности оказания специализированной помощи.

4. Необходимо повышение квалификации врачей-хирургов дежурных хирургических стационаров в плане овладения онкологическими принципами при выполнении первичной резекции ободочной кишки в случае принятия решения о возможности ее применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Van Ommeren-Olijve S.J., Burbach J.P.M., Fumee E.J.B. et al. Risk factors for non-closure of an intended temporary defunctioning stoma after emergency resection of left-sided obstructive colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. Published online 2020. DOI: 10.1007/s00384-020-03559-1
2. Scott N.A., Jeacock J., Kingston R.D. Risk factors in patients presenting as an emergency with colorectal cancer. *Br J Surg*. 1995; 82 (3): 321–323. DOI: 10.1002/bjs.1800820311
3. Decker K.M., Lambert P., Bravo J., Demers A. Time trends in colorectal cancer incidence rates by income and age at diagnosis in Canada from 1992 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (7): e2117556. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.17556 PMID: 34279645 PMCID: PMC8290311
4. Fitzmaurice C., Allen C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (4): 524–548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
5. Haider A.H., Obirieze A., Velopulos C.G., Richard P. Incremental cost of emergency versus elective surgery. *Ann Surg*. 2015; 262 (2): 260–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001080 PMID: 25521669
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Проблема осложненного колоректального рака. Вестник Московского онкологического общества 2017; 7: 20–23. / Davydov M.I., Axel E.M. The problem of complicated colorectal cancer. *Bulletin of the Moscow Oncological Society* 2017; 7: 20–23 (in Russian).
7. Шабунин А.В., Багателия З.А. Алгоритм хирургической помощи при осложненном колоректальном раке. Колопроктология 2019; 18 (1): 66–73. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-66-73 / Shabunin A.V., Bagateliya Z.A. Algorithm of surgical care in complicated colorectal cancer. *Coloproctology* 2019; 18 (1): 66–73. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-66-73 (in Russian).
8. Корымасов Е.А., Фесюн А.В., Кривошеков Е.П., Красильникова А.Е., Чернецов Е.В., Разин Е.А., Дудко А.Д., Захарова Е.А. Модель прогнозирования исходов первичной резекции кишки с наложением колостомы у пациентов с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью. Наука и инновации в медицине 2023; 8 (2): 137–144. DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-137-144 / Korymasov E.A., Fesyun A.V., Krivoshekov E.P., Krasilnikova A.E., Chernetsov E.V., Razin E.A., Dudko A.D., Zakharova E.A. A model for predicting outcomes of primary resection with colostomy in patients with acute colonic cancer obstruction. *Science and Innovations in Medicine* 2023; 8 (2): 137–144. DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-137-144 (in Russian).
9. Затевахин И.И., Магомедова Э.Г., Пашков Д.И. Рак толстой кишки, осложненный обтурационной кишечной непроходимостью. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2010; 2: 30–34. / Zatevakhin I.I., Magomedova E.G., Pashkov D.I. Colon cancer complicated by obstructive intestinal obstruction. *Bulletin of Surgical Gastroenterology* 2010; 2: 30–34 (in Russian).
10. Teixeira F. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? *World Journal of Emergency Surgery* 2015; 10 (1): 1186–1191.
11. Захарченко А.А., Соляников А.С., Винник Ю.С., Попов А.В. Оптимизация хирургического лечения больных раком дистальных отделов толстой кишки в условиях обтурационной толстокишечной непроходимости. Колопроктология 2015; 1 (51): 38–45. / Zakhar-

chenko A.A., Solyanikov A.S., Vinnik Yu.S., Popov A.V. Optimization of surgical treatment of patients with cancer of the distal colon in conditions of obstructive colon obstruction. *Coloproctology* 2015; 1 (51): 38–45 (in Russian).

12. Галашев Н.В., Макаров А.И., Андрущенко Т.Ю., Свинын С.Л. Выбор тактики хирургического лечения обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Колопроктология 2018; 2S: 38–39. / Galashev N.V., Makarov A.I., Andruschenko T.Y., Svin'in S.L. The choice of tactics of surgical treatment of obturation of colonic obstruction of tumor genesis. *Coloproctology* 2018; 2S: 38–39 (in Russian).

13. Захарченко А.А. Оптимизация хирургического лечения больных раком дистальных отделов толстой кишки в условиях обтурационной толстокишечной непроходимости. Колопроктология 2015; 1 (51): 38–45. / Zakbarchenko A.A. Optimization of surgical treatment of patients with cancer of the distal colon in conditions of obstructive colonic obstruction. *Coloproctology* 2015; 1 (51): 38–45 (in Russian).

14. Щаева С.Н. Оценка факторов риска, влияющих на развитие urgentных осложнений колоректального рака. Тазовая хирургия и онкология 2022; 12 (2): 28–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-28-35 / Shbaeva S.N. Risk factors for urgent complications of colorectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology* 2022; 12 (2): 28–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-28-35 (in Russian).

15. Ачкасов С.И. и соавт. Клинические рекомендации. Острая толстокишечная непроходимость опухолевой этиологии (K56.6; C18, C19, C20), взрослые. Колопроктология 2023; 22 (2): 10–31. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-10-31 / Achkasov S.I. et al. CLINICAL GUIDELINES. Acute malignant colorectal obstruction (K56.6; C18, C19, C20), adults. *Coloproctology* 2023; 22 (2): 10–31. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-10-31 (in Russian).

16. Шабунин А.В., Багателия З.А., Персов М.Ю., Аникина С.С. Методы реканализации толстой кишки в лечении больных острой обтурационной толстокишечной непроходимостью злокачественного генеза. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2023; (6): 86–95. DOI: 10.17116/hirurgia202306186 / Shabumin A.V., Bagatelia Z.A., Persov M.Yu., Anikina S.S. Recanalization of colon in the treatment of patients with acute malignant obstructive colonic obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2023; (6): 86–95. DOI: 10.17116/hirurgia202306186 (in Russian).

17. Резолюция XV Съезда Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов им. академика В.С. Савельева» 26 октября 2023 г. г. Москва. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2023; (12): 147–152. / Resolution of the XV Congress. All-Russian public organization "Russian Society of Surgeons named after Academician V.S. Saveliev" 26 October 2023 Moscow, Russia. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2023; (12): 147–152 (in Russian).

18. Vogel J.D., Felder S.I., Bhatta A.R. et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022; 65 (2): 148–177. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002323

19. Самарцев В.А., Пушкарев Б.С., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Домрачев А.А. Современные подходы к диагностике и оперативному лечению пациентов с острой обтурационной кишечной непроходимостью. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2024; 183 (6): 35–43. DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-6-35-43 / Samartsev V.A., Pushkarev B.S., Gavrillov V.A., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P., Domrachev A.A. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of patients with acute obstructive intestinal obstruction.

Grekov Bulletin of Surgery 2024; 183 (6): 35–43. DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-6-35-43 (in Russian).

20. *Зурнаджьянц В.А., Закаев К.Ю., Кчибеков Э.А., Коханов А.В.* Хирургическая тактика при obturационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза в условиях общехирургического стационара. *Астраханский медицинский журнал* 2021; 16 (1): 15–31. / *Zurnadzhyants V.A., Zakayev K.Yu., Kchibekov E.A., and Kokbanov A.V.* Surgical tactics in obstructive colonic obstruction of tumoural genesis in general surgery hospital. *Astrakhan Medical Journal* 2021; 16 (1): 15–31 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Корымасов Е.А. – поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Фесюн А.В. – поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций, редактирование текста, окончательное утверждение текста статьи.

Хорошилов М.Ю. – поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, редактирование текста, окончательное утверждение текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 17.06.2025

Одобрена: 30.06.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Корымасов, Е.А. Колостомия при острой опухолевой толстокишечной непроходимости в дежурном хирургическом стационаре: клинические рекомендации и реальная клиническая практика / Е.А. Корымасов, А.В. Фесюн, М.Ю. Хорошилов// *Пермский медицинский журнал*. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 94–104. DOI: 10.17816/pmj42494-104

Please cite this article in English as: Korymasov E.A., Fesyun A.V., Khoroshilov M.Yu. Colostomy for acute tumoral large intestine obstruction in an on-call surgical hospital: clinical recommendations and real-world clinical practice. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 94-104. DOI: 10.17816/pmj42494-104

Научная статья

УДК 616.61-006.6-089.87

DOI: 10.17816/pmj424105-114

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ И ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ ПОЧЕЧНОЙ И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ I–II УРОВНЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОТКРЫТЫМ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ ДОСТУПОМ

М.К. Мирзабеков^{1*}, М.И. Школьник¹, О.А. Богомолов¹, Н.В. Трухачева², Н.Д. Тихонский²

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация

COMPARATIVE ANALYSIS OF SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AND LEVEL I-II TUMOR THROMBUS OF THE RENAL VEIN AND INFERIOR VENA CAVA UNDERGOING OPEN VERSUS LAPAROSCOPIC SURGICAL TREATMENT

M.K. Mirzabekov^{1*}, M.I. Shkolnik¹, O.A. Bogomolov¹, N.V. Trukhacheva², N.D. Tikhonsky²

¹A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg,

²Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

© Мирзабеков М.К., Школьник М.И., Богомолов О.А., Трухачева Н.В., Тихонский Н.Д., 2025

e-mail: Musabek.mirzabekoff@yandex.ru

[Мирзабеков М.К. (*контактное лицо) – аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ORCID: 0009-0003-8365-7672, SPIN-код 5892-4003; Школьник М.И. – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, доцент, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ORCID: 0000-0003-0589-7999, SPIN-код 4743-9236; Богомолов О.А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ORCID: 0000-0002-5860-9076, SPIN-код 6554-4775; Трухачева Н.В. – кандидат педагогических наук, доцент кафедры физики и информатики, ORCID: 0000-0002-7894-4779, SPIN-код 3515-5231; Тихонский Н.Д. – преподаватель кафедры физики и информатики, ORCID: 0000-0001-7525-277X, SPIN-код 4983-2377].

© Mirzabekov M.K., Shkolnik M.I., Bogomolov O.A., Trukhacheva N.V., Tikhonsky N.D., 2025

e-mail: Musabek.mirzabekoff@yandex.ru

[Mirzabekov M.K. (*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, ORCID: 0009-0003-8365-7672, SPIN-code 5892-4003; Shkolnik M.I. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Chief Researcher, ORCID: 0000-0003-0589-7999, SPIN-code 4743-9236; Bogomolov O.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Chief Researcher, ORCID: 0000-0002-5860-9076, SPIN-code 6554-4775; Trukhacheva N.V. – PhD (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Physics and IT, ORCID: 0000-0002-7894-4779, SPIN-code 3515-5231; Tikhonsky N.D. – Lecturer of the Department of Physics and IT, ORCID: 0000-0001-7525-277X, SPIN-code 4983-2377].

Цель. Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости и отдаленных онкологических результатов у пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) и опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены I–II уровней, перенесших нефрэктомии с тромбэктомией лапароскопическим и лапаротомным доступами.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 100 пациентов с морфологически верифицированным ПКР и тромбозом почечной или нижней полой вены I–II уровней (по классификации Mayo), прооперированные в РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова в 2007–2024 гг. 50 пациентов перенесли операцию лапаротомным доступом, 50 – лапароскопическим, стратификация проводилась по клинико-anamnestическим и морфологическим параметрам. В качестве основной конечной точки использовалось время до прогрессирования заболевания. Применялись методы Каплана – Мейера и регрессия пропорциональных рисков Кокса для оценки факторов прогноза.

Результаты. Среднее время до прогрессирования составило $58,9 \pm 4$ месяца в лапаротомной группе и $59,1 \pm 4$ месяца в лапароскопической; различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 0,2916$; $p = 0,5892$; HR = 0,84; 95 % ДИ: 0,43–1,61). Метастатическое поражение лимфатических узлов (N1) ассоциировалось с выраженным снижением выживаемости (HR = 24,80; $p < 0,0001$). Выраженный тромбоз (уровень II) также был независимым негативным фактором (HR = 7,79; $p < 0,0001$).

Выводы. Лапароскопический доступ при нефрэктомии с тромбэктомией у пациентов с ПКР и венозным тромбозом 0–II уровней показал сопоставимую онкологическую эффективность с лапаротомией. Он может рассматриваться как допустимая альтернатива при соблюдении онкологических стандартов. Ключевыми прогностическими факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость, остаются наличие метастазов в лимфоузлах и степень опухолевого тромбоза.

Ключевые слова. Почечно-клеточный рак, опухолевый тромбоз, нефрэктомия, лапароскопия, лапаротомия, хирургический доступ, венозная инвазия, выживаемость, онкоурология.

Objective. To compare recurrence-free survival and long-term oncological outcomes in patients with Renal Cell Carcinoma (RCC) and level I–II tumor thrombus of the renal vein and inferior vena cava undergoing laparoscopic versus open nephrectomy with thrombectomy.

Materials and Methods. 100 patients with histologically confirmed RCC and level I–II tumor thrombus of the renal vein and inferior vena cava (according to Mayo classification) treated at the A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies from 2007 to 2024 were included into this retrospective study. Fifty patients underwent open surgery and in fifty patients laparoscopic procedures were performed, with stratification based on clinical and morphological parameters. Progression-free survival served as the primary endpoint. Kaplan – Meier analysis and Cox proportional hazards regression were used to assess prognostic factors.

Results. Mean progression-free survival was $58,9 \pm 4$ months in the open surgery group versus $59,1 \pm 4$ months in the laparoscopic group; the differences were not statistically significant ($\chi^2 = 0,2916$; $p = 0,5892$; HR = 0,84; 95% CI: 0,43–1,61). Lymph node metastasis (N1) was associated with significantly worse survival (HR = 24,80; $p < 0,0001$). Advanced thrombus (level II) was an independent negative prognostic factor (HR = 7,79; $p < 0,0001$).

Conclusions. Laparoscopic nephrectomy with thrombectomy for RCC patients with level 0-II venous tumor thrombus demonstrated oncological outcomes comparable to open surgery and may be considered an acceptable alternative when adhering to oncological principles. Lymph node involvement and thrombus extent remain key prognostic factors affecting recurrence-free survival.

Keywords. Renal cell carcinoma, tumor thrombus, nephrectomy, laparoscopy, laparotomy, surgical approach, venous invasion, survival, urologic oncology.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре онкоурологической заболеваемо-

сти и смертности, демонстрируя устойчивую тенденцию к росту числа случаев как в России, так и за рубежом [1; 2]. По данным эпидемиологических исследований последних лет, данная нозология характеризуется вы-

сокой вариабельностью клинического течения, значительным числом дебютов в локально-распространенной стадии и часто диагностируемыми случаями опухолевой венозной инвазии [3, 4]. Как подчеркивает U. Capitanio et al., ПКР обладает выраженной способностью к ангиотропному распространению, формируя опухолевые тромбы в почечной и нижней полой вене у значительной доли пациентов [5].

Особую клинико-хирургическую сложность представляет собой ведение больных с ПКР, осложненным венозным тромбозом. Выполнение радикальной нефрэктомии с тромбэктомией в таких случаях сопряжено с высоким риском интраоперационных осложнений, необходимостью мультидисциплинарного подхода и значительными требованиями к техническому оснащению [7; 8]. При этом, как показывают работы В.А. Атдуева и М.И. Давыдова, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения зависят не только от уровня тромбоза, но и от объема вмешательства и выбранного хирургического доступа [9; 10].

На фоне растущего интереса к малоинвазивным технологиям в онкоурологии, лапароскопическая нефрэктомия всё чаще рассматривается как потенциально равнозначная по онкологической эффективности альтернатива открытым вмешательствам. Однако данные о применимости лапароскопического подхода у пациентов с ПКР и тромбозом остаются ограниченными и противоречивыми [11–13]. Проведенный S. Bahadoram et al. обзор подчеркивает важность индивидуализации хирургической тактики с учетом прогностических факторов и технических ограничений [1]. Современные исследования также акцентируют внимание на значимости коморбидных состояний, таких как ожирение, артериальная гипертензия и снижение функционального

резерва, в определении хирургических рисков и выживаемости [14–16].

Анализ факторов, влияющих на выживаемость после хирургического лечения ПКР, демонстрирует значимую роль морфологических и клинико-анамнестических характеристик, включая индекс массы тела (ИМТ), степень тромбоза и поражение лимфатических узлов [17; 18]. Своевременное и точное стадирование опухолевого процесса оказывает прямое влияние на выбор тактики лечения и прогноз пациента [19; 20].

Проведение исследования, направленного на сравнительный анализ эффективности лапароскопического и лапаротомного подходов при выполнении нефрэктомии с тромбэктомией у больных ПКР с опухолевым тромбозом I–II уровней, позволяет определить целесообразность использования малоинвазивных технологий в сложных клинических ситуациях и уточнить прогностическую роль ряда факторов, потенциально влияющих на выживаемость пациентов в реальной клинической практике.

Цель исследования – сравнительная оценка безрецидивной выживаемости и отдаленных онкологических результатов у пациентов с почечно-клеточным раком, осложненным венозным тромбозом 0–II уровней, после выполнения радикальной нефрэктомии с тромбэктомией лапароскопическим и открытым доступами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер и было направлено на сравнительный анализ показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу злокачественного новообразования с использованием лапаротомного и лапароскопического доступов.

В период с 2007 по 2024 г. на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» проведено ретроспективное регистровое исследование, направленное на оценку отдаленных онкологических исходов у пациентов, перенесших радикальную нефрэктомия с тромбэктомией по поводу ПКР, осложненного опухолевым венозным тромбозом 0–II уровней по классификации Mayo.

В исследование были включены 100 пациентов, критерием включения являлось наличие морфологически подтвержденного ПКР с опухолевым тромбозом почечной и/или нижней полой вены I–II уровней, а также выполнение радикальной нефрэктомии с тромбэктомией в условиях специализированного онкологического стационара. Критериями исключения служили наличие опухолевого тромбоза III–IV уровней, интраоперационные осложнения, потребовавшие конверсии, а также отсутствие гистологической верификации.

Стратификация выборки проводилась на основании клинико-анамнестических, морфологических и технических параметров, включая уровень опухолевого тромбоза, наличие регионарных метастазов, тип хирургического доступа, ИМТ (индекс массы тела) и сопутствующие заболевания. Это обеспечило возможность формирования однородных групп для проведения валидного сравнительного анализа и расчета прогностических моделей выживаемости. Представленная когорта пациентов с верифицированным ПКР и опухолевым венозным тромбозом являлась репрезентативной и клинически значимой с точки зрения оценки эффективности и безопасности лапароскопического вмешательства по сравнению с традиционной лапаротомией.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ MedCalc. Для оценки прогностических факторов, влияющих на время до прогрессирования заболевания, была использована модель пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional-hazards regression), позволяющая определить взаимосвязь между временем выживания без прогрессирования и набором клинико-лабораторных и морфологических предикторов. В качестве зависимой переменной в модели выступало время до прогрессирования, определяемое как интервал от момента хирургического вмешательства до даты выявления признаков прогрессирования заболевания или даты последнего контакта (при отсутствии события). Пациенты, у которых не было зафиксировано прогрессирование заболевания к моменту завершения наблюдения, рассматривались как цензурированные случаи. Категориальные и непрерывные переменные включались в модель по методу «ввод» (Enter), без пошагового исключения, с предварительной проверкой на соответствие предпосылке пропорциональности рисков. Для оценки значимости влияния отдельных факторов рассчитывались значения коэффициентов регрессии (b), стандартные ошибки (SE), значения критерия Вальда (Wald), уровни значимости (p), а также экспоненты коэффициентов ($\text{Exp}(b)$), интерпретируемые как отношение рисков (Hazard Ratio – HR) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % CI). Достоверность модели оценивалась по изменению -2 логарифмической функции правдоподобия ($-2 \text{ Log Likelihood}$) между нулевой и полной моделями, критерию хи-квадрат и соответствующему уровню значимости ($p < 0,05$). Выживаемость без прогрессирования визуализировалась с использованием функции кумулятивной опасности и функции выживания в зависимости от времени

наблюдения, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ сопутствующей патологии показал наличие артериальной гипертензии у 58 пациентов (58 %), что может отражать как выраженность коморбидного фона, так и патогенетическую связь с нефрогенными нарушениями. Индекс массы тела распределился следующим образом: нормальный ИМТ ($18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$) – у 12 пациентов, избыточная масса тела ($25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) – у 54, ожирение ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) – у 34. Среднее значение ИМТ составило $28,1 \pm 2,6 \text{ кг/м}^2$, что указывает на высокую распространенность избыточной массы тела и ожирения в данной популяции. Клинические проявления ПКР с тромбозом отмечались у 35 % пациентов. Наиболее часто встречающимися симптомами были боли в поясничной области (11 %), макрогематурия (10 %), длительная лихорадка неясного генеза (7 %) и быстрое снижение массы тела ($\geq 10 \text{ кг}$ за 6 месяцев) – также у 7 % пациентов.

По уровню опухолевого тромбоза пациенты были распределены следующим образом: у 54 (54 %) – тромбоз почечной вены (уровень 0), у 30 (30 %) – тромбоз I уровня, у 16 (16 %) – тромбоз II уровня. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (стадия N1) диагностировано у 18 (18 %) пациентов, в то время как у 82 (82 %) человек лимфогенное метастазирование не выявлено (стадия N0).

Согласно результатам анализа выживаемости методом Каплана – Мейера, различия между лапаротомией и лапароскопией не достигли статистической значимости (логранг-тест: $\chi^2 = 0,2916$; $p = 0,5892$). Среднее время до прогрессирования составило $59,1 \pm 4$ месяца в группе пациентов, прооперированных с использованием лапаротомии,

и $58,9 \pm 4$ месяца в группе с лапароскопией. Медиана времени без прогрессирования составила 68,0 (95 % ДИ: 52,0–71,0) и 61,0 (95 % ДИ: 46,0–74,0) месяц соответственно. Отношение рисков (HR) для лапароскопического доступа, по сравнению с лапаротомным, составило 0,84 (95 % ДИ: 0,43–1,61), что свидетельствует об эквивалентной онкологической эффективности лапароскопического вмешательства.

На рис. 1 представлена обобщенная функция выживаемости, рассчитанная по модели Кокса на основе всех включенных переменных, показано постепенное снижение вероятности безрецидивного течения заболевания в течение периода наблюдения с последующим выходом кривой на плато к 80 месяцам.

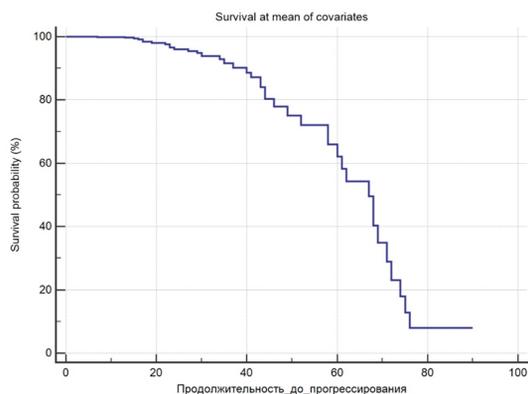


Рис. 1. Кумулятивная функция выживаемости по модели Кокса при средних значениях ковариат у пациентов с ПКР

Как видно на рис. 2, а, кривые безрецидивной выживаемости в группах лапаротомии и лапароскопии демонстрируют сопоставимые показатели, различия между группами не достигают статистической значимости ($p = 0,5892$).

Влияние других клинко-морфологических факторов выявило следующие закономерности, поражение регионарных лимфатических узлов оказывало выраженное

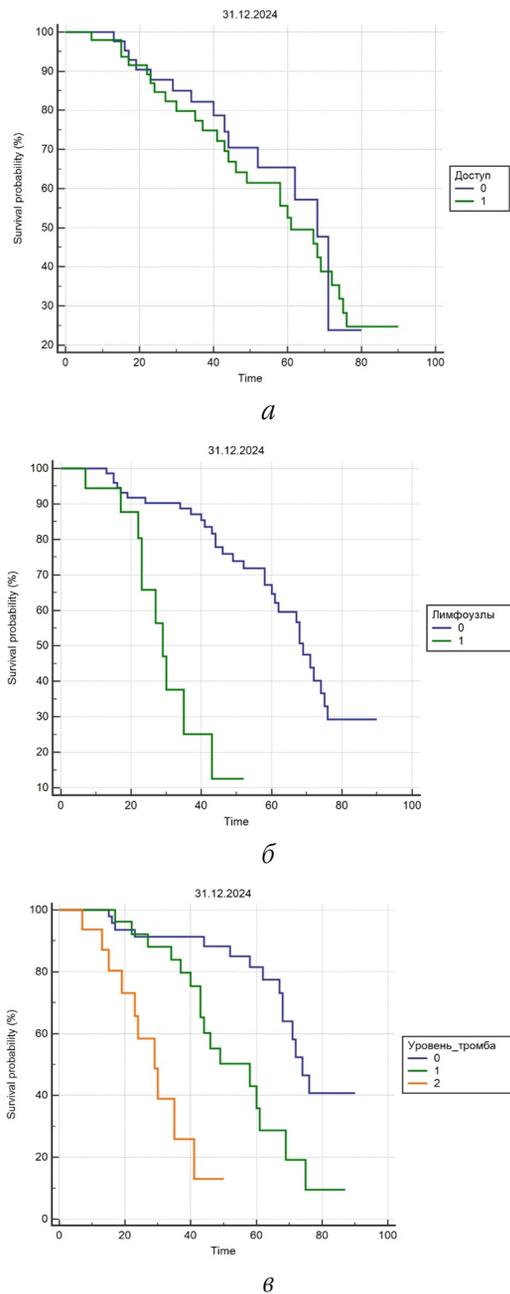


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости у пациентов с ПКР: а – в зависимости от типа хирургического доступа (лапаротомия vs лапароскопия); б – в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов (N0 vs N1); в – в зависимости от степени опухолевого тромбоза (уровни 0, I, II по Mayo)

негативное влияние на выживаемость: медиана времени до прогрессирования в подгруппе с метастатическим поражением составляла 29 (95 % ДИ: 23,0–43,0) месяцев против 69 (95 % ДИ: 61,0–75,0) месяцев в группе без поражения. Анализ продемонстрировал статистически значимое различие ($\chi^2 = 23,55$; $p < 0,0001$) и отношение рисков $HR = 24,80$ (95 % ДИ: 6,78–90,70), что подтверждает неблагоприятный прогноз при наличии лимфогенной диссеминации. На рис. 2, б, показано, что наличие метастатического поражения лимфатических узлов (N1) ассоциировано со значительным снижением безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, у которых лимфоузлы не были вовлечены (N0). Статистическая значимость различий подтверждена ($p < 0,0001$).

Анализ зависимости выживаемости от степени тромбоза показал, что у пациентов с выраженным тромбозом (уровень II) медиана времени без прогрессирования составляла лишь 29 (95 % ДИ: 19,0–41,0) месяцев, в то время как у респондентов с I уровнем – 58 (95 % ДИ: 43,0–69,0) месяцев, 0-м уровнем тромбоза – 74 (95 % ДИ: 68,0–76,0) месяца, отношение рисков для II степени тромбоза, по сравнению с 0-м уровнем, составило $HR = 7,79$ (95 % ДИ: 2,07–29,36), $p < 0,0001$, протяженный тромбоз ассоциируется с более агрессивным течением опухолевого процесса. Среднее время до прогрессирования при уровне тромбоза 0 – $71,93 \pm 3,58$ мес., при уровне 1 – $53,60 \pm 4,18$ мес., при уровне 2 – $29,24 \pm 3,45$ мес. Различия между группами были статистически значимы ($\chi^2 = 36,19$; $df = 2$; $p < 0,0001$) (рис. 2, в).

Многофакторный анализ Кокса подтвердил достоверное влияние ряда предикторов на риск прогрессирования заболевания. В модель были включены клинико-морфологические переменные: уровень

тромбоза, морфологический тип опухоли, размер опухоли, степень злокачественности по ISUP Grade, наличие лимфоузлов и другие. Достоверное негативное влияние на безрецидивную выживаемость оказали: уровень тромбоза I ($HR = 2,86$; 95 % ДИ: 1,15–7,10; $p = 0,0236$), уровень тромбоза II ($HR = 3,82$; 95 % ДИ: 1,06–13,80; $p = 0,0406$), размер опухоли ($HR = 1,59$; 95 % ДИ: 1,17–2,17; $p = 0,0031$), grade ISUP ($HR = 1,43$; 95 % ДИ: 1,00–2,04; $p = 0,0472$), морфология опухоли – светлоклеточный рак ($HR = 3,94$; 95 % ДИ: 1,25–12,47; $p = 0,0195$).

Несмотря на высокое отношение рисков в однофакторном анализе для поражения лимфатических узлов ($HR = 24,80$), в многофакторной модели этот параметр не достиг статистической значимости ($p = 0,355$), что может быть обусловлено небольшим числом пациентов с положительными лимфоузлами ($n = 18$) и снижением мощности выборки.

Дальнейший анализ полученных результатов исследования направлен на соотнесение данных с описанными в научной литературе ретроспективными исследованиями и обсуждение их клинического и прогностического значения.

Полученные результаты подтверждают онкологическую эквивалентность лапароскопического и лапаротомного подходов при выполнении нефрэктомии с тромбэктомией у пациентов с ПКР, осложненным венозным тромбозом 0–II уровней. Отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между группами ($p = 0,5892$) согласуется с данными, представленными в работах В.А. Атдуева и соавт., которые также отмечали отсутствие ухудшения прогноза при использовании минимально инвазивных технологий у тщательно отобранных больных [9].

В исследованиях S. Bahadoram et al. (2022); U. Capitanio, P. Montorsi (2019) под-

черкивается тенденция к расширению показаний к лапароскопии в онкоурологии, что обусловлено не только снижением интраоперационной травмы и частоты осложнений, но и сопоставимыми онкологическими исходами при соблюдении онкологических принципов вмешательства [1; 5]. Наше исследование также подтвердило высокую прогностическую значимость метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, показатель $HR = 24,80$ ($p < 0,0001$) соответствует данным, полученным М.И. Давыдовым и соавт. (2014), L. Bukavina et al. (2022), согласно которым наличие N1-статуса ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и требует более агрессивного послеоперационного ведения [10; 15]. Установлено, что тромбоз II уровня по классификации Mayo достоверно снижает безрецидивную выживаемость ($HR = 7,79$; $p < 0,0001$). Степень инвазии в магистральные сосуды является независимым негативным фактором прогноза, особенно при распространенности тромба выше впадения почечной вены [19]. Представленные результаты подтверждают актуальные положения клинических рекомендаций и систематических обзоров о допустимости лапароскопического доступа при ПКР с тромбозом 0–II уровней у тщательно отобранных пациентов.

Выводы

Полученные данные указывают, что лапароскопический доступ является сопоставимым по эффективности с лапаротомным в аспекте онкологического контроля и может рассматриваться в качестве альтернативного метода хирургического вмешательства при соблюдении онкологических принципов. Ключевыми прогностическими факторами, определяющими безрецидивную выживаемость, остаются морфологические характеристики опухоли, наличие тромбоза и мета-

статическое поражение лимфоузлов. Тем не менее необходимо учитывать ограничения данного исследования, включая ретроспективный характер, ограниченное количество случаев с тромбозом уровня II и возможное влияние коморбидного фона, в частности,

ожирения и артериальной гипертензии, на прогноз. В дальнейшем требуется проведение многоцентровых проспективных исследований с более широкими когортами и стратификацией по морфологическим подтипам ПКР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Трушкин Р.Н., Исаев Т.К., Соколов А.А. Особенности этиологии, патогенеза и эпидемиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2024; 26 (4): 61–68. / *Trushkin R.N., Isaev T.K., Sokolov A.A.* Features of the etiology, pathogenesis and epidemiology of renal cell carcinoma in kidney transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2024; 26 (4): 61–68. DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-61-68 (in Russian).
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74 (3): 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Факторы риска почечно-клеточного рака. Сибирский онкологический журнал 2018; 17 (5): 77–86. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86 / *Zaridze D.G., Mukeriya A.F., Shangina O.V.* Risk factors of renal cell carcinoma. *Siberian Journal of Oncology* 2018; 17 (5): 77–86. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-77-86 (in Russian).
4. Choueiri T.K., Halabi J.B., Atkins R.M. et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 385 (8): 683–694. DOI: 10.1056/NEJMoa2106391
5. Capitanio U., Montorsi P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2019; 75 (1): 74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
6. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2022 update. *Eur Urol.* 2022; 82 (4): 399–410. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.07.001
7. Saad A.M., Gad M.M., Al-Husseini M.J. et al. Trends in renal cancer incidence and mortality in the United States: a SEER-based analysis, 1975–2015. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17 (1): e36–e48. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.09.013
8. Linehan W.M., Ricketts C.J. The metabolic basis of kidney cancer: genetics, pathogenesis and targets. *Nat Rev Urol.* 2020; 17: 255–272. DOI: 10.1038/s41585-020-0282-2
9. Амдудев В.А., Амоев З.В., Данилов А.А. и др. Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты. Онкоурология 2017; 1: 37–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-37-44 / *Atduev V.A., Amoev Z.V., Danilov A.A. et al.* Surgical treatment of renal cancer with extended thrombi of the inferior vena cava: complications and long-term results. *Onkourologiya* 2017; 1: 37–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-37-44 (in Russian).
10. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. Онкоурология 2014; 3: 31–39. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-31-39 / *Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al.* Prognostic factors of early results of thrombectomy in patients

with renal cancer and venous tumor thrombosis. *Onkourologiya* 2014; 3: 31–39. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-31-39 (in Russian).

11. *Chatzkel J., Sharma A., Moreira K.S., et al.* Approaches to treating high risk and advanced renal cell carcinoma (RCC): key trial data that impacts treatment decisions in the clinic. *Res Rep Urol.* 2024; 161–176. DOI: 10.2147/RRU.S410890

12. *Powles T., Plimack E.R., Soulieres D., et al.* Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma: IMmotion151 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (10): 1386–1399. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30437-3

13. *Гаас М.Я., Каприн А.Д., Костин А.А., и др.* Хирургическое лечение пациентов с местным рецидивом рака почки. Прогностические факторы выживаемости. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2025; 14 (3): 20–24. DOI: 10.17116/onkolog20251403120 / *Gaas M.Ya., Kaprin A.D., Kostin A.A., et al.* Surgical management of patients with local recurrence of renal cancer. Prognostic factors of survival. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2025; 14 (3): 20–24. DOI: 10.17116/onkolog20251403120 (in Russian).

14. *Bartell S.M., Vieira V.M.* Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. *J Air Waste Manag Assoc.* 2021; 71 (6): 663–679. DOI: 10.1080/10962247.2021.1887272

15. *Bukavina L., Chapman J.L., George B.J. et al.* Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *Eur Urol.* 2022; 82 (5): 529–542. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.006

16. *Motzer R.J., Rini B.L., McDermott D.F. et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1277–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126

17. *Bex A., Albiges L., Ljungberg B. et al.* Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: immune-based therapies for metastatic RCC. *Eur Urol.* 2023; 83 (3): 242–254. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.11.022

18. *Chandrasekar T., Klaassen B., Wallis M. et al.* Collaborative review: factors influencing treatment decisions for patients with a localized solid renal mass. *Eur Urol.* 2021; 80 (5): 575–588. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.001

19. *Di Franco G., Palmeri M., Sbrana A., Gianardi D., Furbetta N., Guadagni S., Bianchini M., Stefanini G., Adamo G., Pollina L.E. et al.* Renal cell carcinoma: the role of radical surgery on different patterns of local or distant recurrence. *Surg Oncol.* 2020; 35: 106–113. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.08.002

20. *Psutka S.P., Heidenreich M., Boorjian S.A., Bailey G.C., Chevillat J.C., Stewart-Merrill S.B., Thompson R.H.* Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes. *BJU Int.* 2017; 119 (1): 116–127. DOI: 10.1111/bju.13620

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Мирзабеков М.К. – разработка концепции, проведение статистического анализа, подготовка графиков и редактирование текста, утверждение окончательного текста статьи.

Богомолов О.А. – редактирование и утверждение окончательного текста статьи.

Школьник М.И. – редактирование и утверждение окончательного текста статьи.

Трухачева Н.В. – редактирование и утверждение окончательного текста статьи.

Тихонский Н.Д. – редактирование и утверждение окончательного текста статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова», выписка из протокола № 03-11/2021 от 19.11.2021. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 21.06.2025

Одобрена: 17.07.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сравнительный анализ показателей выживаемости пациентов с почечно-клеточный раком и опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены I–II уровня, подвергшихся хирургическому лечению открытым и лапароскопическим доступом / М.К. Мирзабеков, М.И. Школьник, О.А. Богомолов, Н.В. Трухачева, Н.Д. Тихонский // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 105–114. DOI: 10.17816/pmj424105-114

Please cite this article in English as: Mirzabekov M.K., Shkolnik M.I., Bogomolov O.A., Trukhacheva N.V., Tikhonsky N.D. Comparative analysis of survival rates in patients with renal cell carcinoma and level I–II tumor thrombus of the renal vein and inferior vena cava undergoing open versus laparoscopic surgical treatment. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 105-114. DOI: 10.17816/pmj424105-114

Научная статья

УДК 618.3-008.6

DOI: 10.17816/pmj424115-124

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРИТИЧЕСКИХ АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЙ

М.М. Падруль¹, Н.В. Исаева¹, С.Н. Берсенева^{2}, Е.В. Черкасова³, А.А. Горохова⁴*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Пермская краевая клиническая больница,

³Медицинский информационный аналитический центр, г. Пермь,

⁴Клиника женского здоровья, г. Пермь, Российская Федерация

LABORATORY MARKERS FOR PREDICTING CRITICAL OBSTETRIC CONDITIONS

M.M. Padrul¹, N.V. Isaeva¹, S.N. Berseneva², E.V. Cherkasova³, A.A. Gorokhova⁴

¹Ye. A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital,

³Medical Information Analytical Center, Perm,

⁴Women's Health Clinic, Perm, Russian Federation

Цель. Определить ранние лабораторные маркеры риска развития критических акушерских состояний (КАС).

Материалы и методы. В качестве ретроспективного анализа использованы истории болезней и родов – благополучных и неблагополучных акушерских исходов, произошедших в медицинских организациях всех уровней г. Перми и Пермского края в 2007–2018 гг. Сравнительный анализ включал клинико-лабораторную характеристику результатов обследования и течения беременности, родов и послеродового периода. Оценку степени риска КАС проводили с помощью статистического критерия

© Падруль М.М., Исаева Н.В., Берсенева С.Н., Черкасова Е.В., Горохова А.А., 2025

e-mail: bers.s2014@yandex.ru

[Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-6111-5093; Исаева Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, проректор по непрерывному профессиональному развитию, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом права, ORCID: 0009-0007-0626-7979; Берсенева С.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог, ORCID: 0009-0003-1668-6748; Черкасова Е.В. – доктор медицинских наук, врач-методист, ORCID: 0009-0001-4696-3545; Горохова А.А. – акушер-гинеколог, ORCID: 0009-0006-6062-8854].

© Padrul M.M., Isaeva N.V., Berseneva S.N., Cherkasova E.V., Gorokhova A.A., 2025

e-mail: bers.s2014@yandex.ru

[Padrul M.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0002-6111-5093; Isaeva N.V. – DSc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Continuous Professional Development, Head of the Department of Public Health and Healthcare with a Course in Law, ORCID: 0009-0007-0626-7979; Berseneva S.N. (*contact person) – PhD (Medicine), Obstetrician-gynecologist, ORCID: 0009-0003-1668-6748; Cherkasova E.V. – DSc (Medicine), Methodologist, ORCID: 0009-0001-4696-3545; Gorokhova A.A. – Obstetrician-gynecologist, ORCID: 0009-0006-6062-8854].

Краскела – Уоллиса. Зависимость между количественными признаками определялась с помощью коэффициента линейной корреляции (r). Анализ данных проводился в табличном процессоре Excel® 2016 с использованием авторского пакета Stat2015. Для оценки ЛИИ применялась формула Я.Я. Кальф-Калифа на разных стадиях беременности и в послеродовом периоде, что позволило выявить динамику изменений в зависимости от группы риска и срока гестации.

Результаты. Установлены ранние лабораторные маркеры КАС (железодефицитная анемия, высокий уровень ЛИИ, повышенные показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины и креатинина, сниженный уровень фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ) и удлинение тромбинового времени (ТВ)).

Выводы. Определены достоверно значимые лабораторные маркеры риска развития КАС.

Ключевые слова. Лабораторные маркеры, критические акушерские состояния, материнская смертность, несостоявшаяся материнская смертность, лейкоцитарный индекс интоксикации.

Objective. To identify early laboratory markers of the risk for developing critical obstetric conditions (COC).

Materials and methods. As a retrospective analysis, the medical and birth histories of both favorable and adverse obstetric outcomes that occurred in medical organizations of all levels in Perm and the Perm Region in 2007–2018 were used. The comparative analysis included clinical and laboratory characteristics of the examination results and the course of pregnancy, delivery and the postpartum period. The risk of COC was assessed using the Kruskal – Wallis test. The relationship between quantitative variables was determined using the linear correlation coefficient (r). The data were analyzed in the Excel® 2016 spreadsheet processor using the author's [1] Stat2015 package. The LII was assessed (in conventional units – c. u.), according to the YaYa Kalf-Kalif formula [2] at different stages of pregnancy and in the postpartum period, which allowed us to determine the dynamics of changes depending on the risk group and gestation period.

Results. Early laboratory markers of COC were established (iron deficiency anemia, high levels of LII, elevated levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), urea and creatinine, decreased fibrinogen, prothrombin index (PI) and prolonged thrombin time (TT)).

Conclusions. Reliably significant laboratory markers of the risk for developing COC have been identified.

Keywords. Laboratory markers, critical obstetric conditions, maternal mortality, maternal near-miss, leukocyte intoxication index.

ВВЕДЕНИЕ

Критические акушерские состояния (КАС) – это синдромы, симптомы, осложнения, требующие проведения своевременной, высокоспециализированной помощи, интенсивных мероприятий у женщин в период беременности, в родах и в течение 42 дней послеродового периода [3]. Тяжелый материнский исход подразделяется на несостоявшуюся материнскую смертность (НМС) и акушерскую смерть, основной причиной которого являются экстрагенитальные заболевания, кровотечения, преэклампсия и эклампсия, эмболия околоплодными водами, клинически узкий таз и небезопасный аборт [4]. Несостоявшаяся материнская смертность – это

критическое акушерское состояние (КАС), близкое к смерти, перенесенное беременной или родильницей, которая выжила в результате своевременного и качественного оказания высокоспециализированной медицинской помощи [3]. Частота случаев НМС в мире достигает 1,4 % от всех беременностей и варьируется в зависимости от региона.

Систематический анализ причин и мониторинг КАС в России позволяет снизить материнскую смертность (МС) [5]. Следовательно, приоритетным направлением по снижению МС в популяции является прогнозирование и своевременное выявление факторов и лабораторных маркеров риска развития КАС. Актуальность раннего донозо-

логического прогнозирования КАС на сегодняшний день высока.

Принятые в настоящее время методы оценки прогнозирования акушерской патологии, регламентированные приказом Минздрава РФ № 572н от 12.11.2012, основанные на анализе акушерско-гинекологического и соматического анамнезов и предыдущих акушерских осложнений, несовершенны, так как их прогностическая ценность остается ограниченной. Например, хронические заболевания фиксируются у 80 % беременных, инфекционно-воспалительные процессы – у 74,6 %, а плацентарная дисфункция и гипоксия плода – в 25–77 % случаев [6–9], при этом реально опасные для жизни состояния выявляются лишь в 1,3–2,7 % родов [10].

Общий анализ крови входит в комплекс стандартных обследований при беременности, и при этом повышение лейкоцитов и изменение лейкоцитарной формулы не всегда прогнозирует акушерское осложнение. Этим и вызван интерес к лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), рассчитываемый по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, который отражает степень тяжести системного воспалительного ответа и потому может использоваться в качестве раннего маркера КАС, так как превышение уровня ЛИИ в первом (особенно), втором, третьем триместрах можно расценивать как риск развития КАС. При проведении сравнительного анализа между группами установлено, что уровень ЛИИ для женщин из контрольной группы в первом триместре составлял $0,84 \pm 0,40$ усл. ед. (95 % ДИ 0,70–0,99), во втором – $1,64 \pm 1,40$ усл. ед. (95 % ДИ 1,07–2,21), в третьем – $1,59 \pm 0,96$ усл. ед. (95 % ДИ 1,15–2,03) [12], в то время как при осложненном течении беременности он значительно превышал 1,5; 2,21 и 2,03 усл. ед. в первом, втором и третьем триместрах соответственно [12].

Метод прогнозирования КАС, основанный на факторах риска (общественно-

поведенческих, общесоматических и акушерско-гинекологических) и повышенном ЛИИ в первом, во втором триместрах беременности [13; 14], позволяет определить группу высокого риска акушерских осложнений*. На сегодняшний день отсутствует лабораторный прогноз неблагоприятного материнского исхода, в связи с этим предлагаются ранние лабораторные маркеры КАС по показателям общего анализа крови, биохимическим результатам и коагулограмме.

Цель исследования – определить ранние лабораторные маркеры риска развития критических акушерских состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В сравнительный анализ включены медицинские истории болезней и истории родов с благоприятными и неблагоприятными исходами на базе медицинских учреждений всех уровней оказания медицинской помощи на территории г. Перми и Пермского края в период с 2007 по 2018 г. В зависимости от исхода беременности и степени тяжести осложнений все наблюдения были классифицированы на четыре группы:

Контрольная группа (I группа) – женщины с благоприятным течением беременности и исходом в родах ($n = 52$).

II группа – пациентки с осложнениями, потребовавшие госпитализации либо медикаментозной терапии, но завершившие

* Скрыбина В.В., Падруль М.М., Берсенева С.Н., Кондратюк И.В. Способ прогнозирования развития критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде. № 2647459 С1 Российская Федерация. МПК G01N 33/48; Падруль М.М., Исаева Н.В., Черкасова Е.В., Берсенева С.Н. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных материнских исходов при беременности, в родах и послеродовом периоде. № 2803129 С1 Российская Федерация. МПК G01N 33/48.

беременность без тяжелых материнских и перинатальных осложнений ($n = 50$).

III группа – женщины, перенесшие тяжелые акушерские осложнения, которые выжили благодаря оказанию экстренной и высококвалифицированной медицинской помощи ($n = 54$).

IV группа – случаи летального исхода в период беременности, родов или в течение 42 дней после их завершения, сопровождавшиеся фетоинфантильными потерями ($n = 30$).

Ретроспективно проведен анализ клинических и лабораторных характеристик, включающих результаты обследования: течения беременности, родов и послеродового периода в группах с благополучными и неблагополучными исходами. Для оценки достоверности различий между группами применялся статистический критерий Краскела – Уоллиса.

Корреляционные взаимосвязи между количественными переменными анализировались с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Статистическая обработка данных выполнялась в среде Excel® 2016 с применением авторского программного комплекса Stat2015.

Для оценки ЛИИ (в условных единицах – усл. ед.) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа показатели определялись на различных сроках гестации и в послеродовом периоде, что позволило отследить динамику изменений в зависимости от риска развития КАС и исхода беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа установлено, что практически у всех пациенток в сравниваемых группах диагностированы анемические состояния, которые повышают риск материнских и перинатальных осложнений:

в I группе – у 37 женщин (71,2 %); во II – у 38 (76,0 %); в III – у 26 (48,1 %) и в IV – у 21 (70,0 %), что статистически значимо ($H = 13,341; p < 0,05$) (рис. 1).

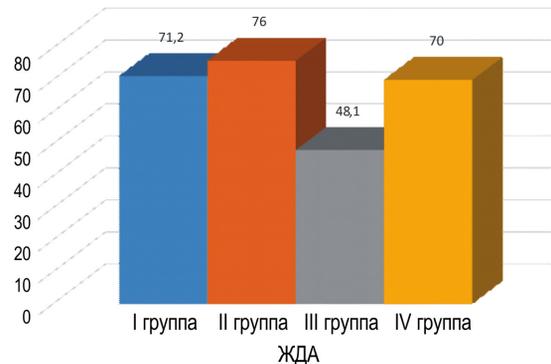


Рис. 1. Железodefицитные состояния в группах сравнения, %

По степени тяжести анемия I степени выявлена у большинства женщин контрольной группы. В II группе у 66,0 % была анемия I степени, у 6,0 % – II степени, у 4,0 % – III степени. В III группе у 44,0 % пациенток диагностирована анемия I степени, у 3,7 % – тяжелая степень. В IV группе зарегистрирован самый высокий показатель тяжелых анемий – 23,3 % (рис. 2). При попарном сравнении выявлены достоверные различия между группами III и II ($U = 950,0; p = 0,05$), III и IV ($U = 444,0; p = 0,05$), а также между контрольной и I группами ($U = 548,0; p = 0,05$).

Показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) оставался в пределах нормы у женщин с благоприятным течением беременности (в I триместре $\leq 1,5$ усл. ед.; во II – $\leq 2,21$; в III – $\leq 2,03$). В группе женщин с материнскими потерями ЛИИ был значительно выше уже с первого триместра, оставался высоким до родов и в послеродовом периоде. В I триместре ЛИИ в IV группе составил $27,05 \pm 50,9$, во II – $26,6 \pm 44,2$, в III триместре и послеродовом периоде выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами ($H = 31,942; p < 0,001$).

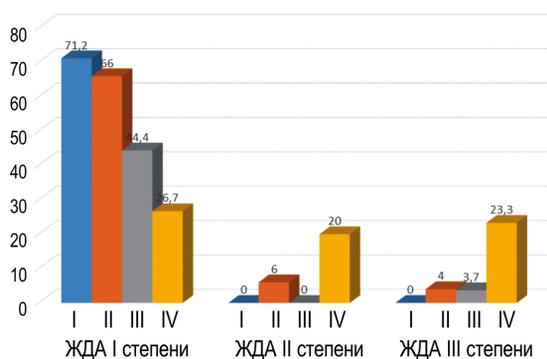


Рис. 2. Железодефицитные состояния по степени тяжести в группах сравнения, %

В третьем триместре уровень ЛИИ в среднем у погибших женщин составил $6,7 \pm 2,9$ против $1,7 \pm 0,5$ в контрольной группе ($t = 3,333$; $p < 0,005$). На 1–2-е сутки после родов ЛИИ у погибших достигал $45,6 \pm 47,4$ против $3,9 \pm 1,2$ в контрольной группе ($U = 93,00$; $p < 0,012$), а на 3–4-и сутки – $154,7 \pm 270,5$ против $2,6 \pm 0,8$ соответственно ($H = 42,099$; $p = 0,001$; $U = 55,00$; $p < 0,001$). На 5–6-и сутки ЛИИ в III группе составлял $6,6 \pm 3,0$, в IV – $8,4 \pm 2,6$ ($t = 4,371$; $p < 0,001$), что также подтверждает сохранение воспалительной активности (табл. 1).

В биохимическом анализе крови между группами по уровню сахара и билирубина отсутствует достоверная разница, напротив, показатели общего белка в II и IV группах ($66,3 \pm 2,0$ и $64,2 \pm 3,4$ соответственно), по сравнению с данными контрольной ($69,0 \pm 2,1$), отличаются, различия значимы (II и I группы – $U = 953,0$; $p = 0,029$; IV и I группы – $U = 204,0$; $p = 0,003$). Уровень АСТ был значительно выше в IV группе ($46,7 \pm 27,5$) по сравнению со значениями контрольной ($14,5 \pm 2,1$; $U = 204,0$; $p = 0,003$) и III группы ($21,2 \pm 8,0$; $U = 191,5$; $p = 0,034$). В группе II уровень АСТ ($19,9 \pm 4,9$) был достоверно ниже по сравнению с данными IV группы ($U = 204,0$; $p = 0,003$).

Показатели функции почек (мочевина и креатинин) оказались значительно выше у погибших женщин: по мочеvine ($H = 20,209$; $p < 0,001$) и креатинину ($H = 10,711$; $p = 0,013$) зафиксированы достоверные различия с группами II и III ($U = 113,0$ и $U = 75,0$; обе $p < 0,001$). Также креатинин был выше в II группе по сравнению с I ($U = 678,0$; $p = 0,002$) (табл. 2).

Таблица 1

Уровень ЛИИ (лейкоцитарного индекса интоксикации) в разные периоды беременности, родов и послеродового периода в сравниваемых группах, усл. ед.

Лейкоцитарный индекс интоксикации	Группа I, n = 52	Группа II, n = 50	Группа III, n = 54	Группа IV, n = 30	H-критерий	p-значение
Первый триместр	$1,3 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3^*$	$1,4 \pm 0,3$	$27,5 \pm 50,9$	5,921	0,116
Второй триместр	$2,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4^{****}$	$26,6 \pm 44,2$	2,782	0,426
Третий триместр	$1,7 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,4^{****}$	$3,0 \pm 1,2^{****}$	$6,7 \pm 2,9^*$	31,942	0,001
Перед родами	$2,2 \pm 1,0^{***}$	$2,8 \pm 0,7$	$4,5 \pm 1,7$	–	34,5	0,298
1–2-е сутки после родов	$3,9 \pm 1,2$	$4,7 \pm 2,4$	$6,1 \pm 1,2$	$45,6 \pm 47,4^*$	7,411	0,060
3–4-е сутки после родов	$2,6 \pm 0,8^{***}$	$2,60 \pm 0,8^{****}$	$3,9 \pm 1,8^{****}$	$154,7 \pm 270,5^*$	42,099	0,001
5–6-е сутки после родов	$2,4 \pm 0,6$	–	$6,6 \pm 3,0^{****}$	$8,4 \pm 2,6^*$	–	–

Примечание: здесь и далее в таблицах: * – достоверное отличие данных с группой I; ** – с группой II; *** – с группой III; **** – с группой IV; п/р – послеродовой период. Норма: в первом триместре – 1,51 усл. ед.; во втором триместре – 2,21 усл. ед.; в третьем триместре беременности – 2,03 усл. ед.

Биохимические показатели крови при беременности в разных исследуемых группах, $M \pm 2m$

Показатель	Группа I, <i>n</i> = 52	Группа II, <i>n</i> = 50	Группа III, <i>n</i> = 54	Группа IV, <i>n</i> = 30	<i>H</i> -критерий	<i>p</i> -значение
Сахар крови, ммоль/л (норма: 3–6,1)	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,2	5,4 ± 2,1	4,4 ± 0,7	0,361	0,948
Общий белок, г/л (норма: 60–85 г/л)	69,0 ± 2,1	66,3 ± 2,0*	67,2 ± 2,2	64,2 ± 3,4*	6,932	0,074
Билирубин, мкмоль/л (норма: 0–20,5)	11,0 ± 1,1	9,8 ± 0,9	9,6 ± 1,0	14,5 ± 5,6	4,835	0,184
АСТ, Е/л (норма: 0–32)	14,5 ± 2,1	19,9 ± 4,9****	21,2 ± 8,0****	46,7 ± 27,5*	10,206	0,017
АЛТ, Е/л (норма: 0–31)	16,6 ± 4,3	22,4 ± 11,4	21,5 ± 7,5	50,7 ± 36,6	2,855	0,414
Креатинин, мкмоль/л (норма: 44–97)	36,2 ± 9,5	57,8 ± 6,8*	42,1 ± 11,0	68,6 ± 40,2	10,714	0,013
Мочевина, ммоль/л (норма: 1,7–8,3)	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,3****	2,9 ± 0,3****	5,7 ± 1,5*	20,209	< 0,001

Уровень фибриногена в группах сравнения имеет достоверные значения ($H = 9,178$; $p = 0,028$). Фибриноген во II группе достоверно выше относительно данных контрольной группы ($U = 817,0$; $p = 0,042$) и группы погибших женщин ($U = 226,0$; $p = 0,023$). В группе выживших показатель фибриногена достоверно ниже данных II группы ($U = 568,0$; $p = 0,015$).

Также отмечено снижение международного нормализованного отношения (МНО) в группах сравнения ($H = 9,735$; $p = 0,021$), при этом во II группе показатель достоверно снижен по сравнению с данными IV группы ($t = 2,721$; $p = 0,010$) и контрольной ($U = 217,5$; $p = 0,008$).

Протромбиновый индекс (ПТИ) в сравниваемых группах имел достоверное различие ($H = 42,041$; $p < 0,001$). Зафиксировано снижение ПТИ в группе погибших женщин, особенно по сравнению с контрольной ($t = 9,240$; $p < 0,001$), и сниженные значения в группе умерших женщин в сравнении со значениями II группы ($t = 7,767$; $p < 0,001$).

Достоверность определена между II и IV группами ($U = 20,0$; $p < 0,001$) и между контрольной группой и группой III ($t = 11,312$; $p < 0,001$).

В группе женщин с материнскими потерями тромбиновое время (ТВ) оказалось удлинённым ($21,0 \pm 13,4$) по сравнению с данными II ($U = 54,0$; $p = 0,007$) и IV группы ($t = 3,510$; $p = 0,002$). В группе II тромбиновое время было короче по сравнению с контрольной ($t = 3,573$; $p = 0,001$) (табл. 3).

Результаты исследования показали высокий уровень среднетяжелых форм анемий среди пациенток из группы социально опасного положения (СОП), что объясняется социальными и поведенческими факторами.

Полученные данные подтверждают важную роль ЛИИ как предиктора осложнений: уже в первом триместре у женщин с неблагоприятными исходами он превышал норму, а после родов возрастал в десятки раз. Это отражает развитие токсико-воспалительного процесса, указывающего на декомпенсацию систем гомеостаза.

Т а б л и ц а 3

Показатели системы гемостаза у женщин из разных исследуемых групп, $M \pm 2m$

Показатель	I группа, <i>n</i> = 52	II группа, <i>n</i> = 50	III группа, <i>n</i> = 54	IV группа, <i>n</i> = 30	<i>H</i> -критерий	<i>p</i> -значение
Фибриноген, г/л (норма: 2–4)	4,7 ± 1,3	4,8 ± 0,4*, ****	4,0 ± 0,4**	3,9 ± 0,4	9,178	0,028
МНО (международное нормализованное отно- шение)	2,1 ± 2,1	1,0 ± 0,0*, ****	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,2	9,735	0,021
АПТВ, с (норма: 24,3–35)	27,5 ± 1,2	28,7 ± 1,6	29,3 ± 1,6	26,6 ± 5,9	2,500	0,475
ПТИ (норма: 80–110)	1,0 ± 0,0***	11,7 ± 11,8****	88,6 ± 15,2**	88,0 ± 18,4*	42,041	< 0,001
ПТВ, с (норма до 11 с)	13,8 ± 1,1	14,1 ± 0,6	14,1 ± 0,6	17,2 ± 3,9	3,667	0,300
ТВ, с (норма 11–17,8 с)	14,9 ± 1,3	11,9 ± 1,2*, ****	21,0 ± 13,4**	15,9 ± 1,3	15,900	< 0,001
РКМФ, ед (норма 0–3,5)	6,2 ± 2,0	5,8 ± 0,9	4,6 ± 1,3	–	4,140	0,247
Д-димер, нг/мл (норма 0–1680)	521,0 ± 357,9***	587,4 ± 78,0	4530,5 ± 5355,8**	–	9,099	0,028

Выявлены признаки полиорганной недостаточности у женщин с тяжелыми исходами: повышение АСТ, АЛТ, мочевины и креатинина, что может служить ранними биохимическими маркерами неблагоприятного течения беременности. Нарушения в системе гемостаза (снижение фибриногена и ПТИ, удлинение ТВ) можно расценивать как раннее проявление ДВС-синдрома до развития клинически выраженных критических акушерских состояний.

Выводы

1. К ранним лабораторным маркерам, ассоциированным с риском развития критических акушерских состояний (КАС), относятся: железодефицитная анемия, особенно тяжелой степени, распространенная среди женщин из групп высокого социального риска; повышение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) уже в первом тримест-

ре беременности, с нарастанием в течении беременности и в послеродовом периоде, что отражает системную воспалительную реакцию и декомпенсацию механизмов адаптации; биохимические признаки начинающейся полиорганной недостаточности – повышение уровней АСТ, АЛТ, мочевины и креатинина при снижении общего белка; нарушения системы гемостаза: снижение фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), удлинение тромбинового времени (ТВ), которые могут расцениваться как начальные проявления развивающегося ДВС-синдрома.

2. Формирование лабораторного профиля беременной с высоким риском КАС возможно задолго до клинической манифестации тяжелых осложнений, что подчеркивает диагностическую значимость комплексной оценки стандартных показателей общего, биохимического и коагулологического анализов.

3. Своевременная интерпретация лабораторных данных в динамике позволяет существенно повысить точность раннего прогнозирования неблагоприятного течения беременности и обосновать необходимость междисциплинарного консилиума; госпитализации в специализированный стационар (III уровня); раннего начала терапии, направленной на коррекцию патологических процессов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ: учеб.-метод. пособие. 3-е изд., исправл. и доп. Пермь; Саратов: Амирит 2019; 96. / *Sheludko V.S., Devyatkova G.I. Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials: textbook-method. manual. 3rd ed., corrected. and additional. Perm; Saratov: Amirit 2019; 96 (in Russian).*

2. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело 1941; 1: 31–35. / *Kalf-Kalif Ya.Ya. On the leukocyte index of intoxication and its practical significance. Medical Business 1941; 1: 31–35 (in Russian).*

3. Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., Фёдорова Т.А., Юрова М.В. и др. Критические состояния «near miss» в акушерстве: трудности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология 2020; 3: 228–237. / *Pyregov A.V., Shmakov R.G., Fedorova T.A., Yurova M.V. et al. Critical conditions of "near miss" in obstetrics: difficulties of diagnosis and therapy. Obstetrics and Gynecology 2020; 3: 228–237 (in Russian).*

4. Зиганшин А.М., Нагимова Э.М., Мараканов Р.М., Мудров В.А. Материнская смертность: структура и пути решения проблемы. Журнал акушерства и женских болезней 2021; 70 (5): 5–14. / *Ziganshin A.M., Nagimova E.M., Marakanov R.M., Mudrov V.A. Maternal mortality: structure and ways of solving the problem. Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2021; 70 (5): 5–14 (in Russian).*

5. Мурашко М.А., Сухих Г.Т., Пугачев П.С., Филиппов О.С. и др. Международный и российский опыт мониторинга критических акушерских состояний. Акушерство и гинекология 2021; 3: 5–11. / *Murashko M.A., Sukhoi G.T., Pugachev P.S., Filippov O.S. et al. International and Russian experience in monitoring critical obstetric conditions. Obstetrics and Gynecology 2021; 3: 5–11 (in Russian).*

6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье. М.: Триада 2005; 816. / *Shekhtman M.M. Guidelines on extragenital pathology in pregnant women. Third edition. Moscow: Triad 2005; 816 (in Russian).*

7. Стрижак Н.В., Егорова А.Т., Моисеенко Д.А. Социальный статус и соматическая патология беременных женщин с пороками сердца. РМЖ. Мать и дитя 2016; 5: 334–335. / *Strizbak N.V., Egorova A.T., Moiseenko D.A. Social status and somatic pathology of pregnant women with heart defects. Russian Journal of Woman and Child Health 2016; 5: 334–335 (in Russian).*

8. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ 2013; 224. / *Sidelnikova V.M. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage: method. benefits and wedge. protocols. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform 2013; 224 (in Russian).*

9. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 1088. / *Obstetrics. National leadership*. Edited by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhoi, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 1088 (in Russian).

10. *Кукарская И.И.* Эффективность мониторинга критических акушерских больных в Тюменской области. Образовательный конгресс «Современные технологии охраны материнства и детства в Западной Сибири». Тюмень 2014. / *Kukarskaya I.I.* The effectiveness of monitoring critical obstetric patients in the Tyumen region. Educational Congress "Modern technologies for the protection of motherhood and childhood in Western Siberia". Tyumen 2014 (in Russian).

11. *Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (англ.). *Chest* 1992; 6 (101): 1644–1655.

12. *Скрябина В.В.* Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации у беременных при физиологическом и осложненном течении гестации. Приволжский научный вестник 2012; 7 (11): 49–54. / *Scriabina V.V.* Indicators of leukocyte intoxication index in pregnant women with physiological and complicated course of gestation. *Privolzhsky Scientific Bulletin* 2012; 7 (11): 49–54 (in Russian).

13. *Падруль М.М., Исаева Н.В., Черкасова Е.В., Берсенева С.Н.* Факторы риска материнской и несостоявшейся материнской смертности, прогнозирование тяжелых акушерских состояний. Пермский медицинский журнал 2022; 39 (6): 97–105. / *Padrul M.M., Isaeva N.V., Cherkasova E.V., Berseneva S.N.* Risk factors of maternal and failed maternal mortality, prognosis of severe obstetric conditions. *Perm Medical Journal* 2022; 39 (6): 97–105 (in Russian).

14. *Падруль М.М., Исаева Н.В., Черкасова Е.В., Берсенева С.Н.* Особенности анамнеза, результатов и обследования, течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с несостоявшейся материнской смертностью. Научный форум: медицина, биология и химия: материалы XV Международной научно-практической конференции. М.: Изд. МЦНО 2018; 7 (15):15–26. / *Padrul M.M., Isaeva N.V., Cherkasova E.V., Berseneva S.* Features of anamnesis, results and studies, the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in a woman with failed maternal mortality. Scientific forum: Medicine, Biology and chemistry: proceedings of the XV International Scientific and practical conference. Moscow: Ed. MCN, 2018; 7 (15): 15–26 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Падруль М.М. – определение концепции публикации и редактирование научного материала.

Исаева Н.В. – формирование дизайна исследования, написание текста.

Берсенева С.Н. – сбор и обработка материала, написание текста.

Черкасова Е.В. – написание текста, составление списка литературы.

Горохова А.А. – статистическая обработка данных.

Все авторы утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 3 от 30.04.2025.

Поступила: 08.04.2025

Одобрена: 28.07.2025

Принята к публикации: 01.08.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лабораторные маркеры прогнозирования критических акушерских состояний / М.М. Падруль, Н.В. Исаева, С.Н. Берсенева, Е.В. Черкасова, А.А. Горохова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 115–124. DOI: 10.17816/pmj424115-124

Please cite this article in English as: Padrul M.M., Isaeva N.V., Berseneva S.N., Cherkasova E.V., Gorokhova A.A. Laboratory markers for predicting critical obstetric conditions. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 115-124. DOI: 10.17816/pmj424115-124

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.995.132

DOI: 10.17816/pmj424125-135

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЛОКАЛИЗУЮЩИХСЯ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

С.И. Рапекта*, А.А. Слетов, Н.В. Исаева, Г.И. Антаков, Н.Б. Лисков, Н.А. Быкова
*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

© Рапекта С.И., Слетов А.А., Исаева Н.В., Антаков Г.И., Лисков Н.Б., Быкова Н.А., 2025

e-mail: rapsvi@mail.ru

[Рапекта С.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0005-9643-8473; Слетов А.А. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0000-0001-5183-9330; Исаева Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом права, проректор по непрерывному профессиональному развитию, ORCID: 0009-0007-0626-7979; Антаков Г.И. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующий операционным блоком, челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0000-0002-4949-3294; Лисков Н.Б. – заместитель главного врача по медицинской части клинической стоматологической больницы, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующий приемным отделением, челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0003-1508-338X; Быкова Н.А. – ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0009-1177-0290].

© Rapekta S.I., Sletov A.A., Isaeva N.V., Antakov G.I., Liskov N.B., Bykova N.A., 2025

e-mail: rapsvi@mail.ru

[Rapekta S.I. (*contact person) – PhD (Medicine), Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0005-9643-8473; Sletov A.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0000-0001-5183-9330; Isaeva N.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare with a Course in Law, Vice-Rector for Continuous Professional Development, ORCID: 0009-0007-0626-7979; Antakov G.I. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Head of the Operating Unit, Maxillofacial Surgeon, ORCID: 0000-0002-4949-3294; Liskov N.B. – Assistant of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Deputy Chief Medical Physician, Maxillofacial Surgeon, ORCID: 0009-0003-1508-338X; Bykova N.A. – Resident of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0009-1177-0290].

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF NEOPLASTIC, INFLAMMATORY AND PARASITIC DISEASES LOCALIZED IN THE MAXILLOFACIAL REGION

S.I. Rapekta, A.A. Sletov, N.V. Isaeva, G.I. Antakov, N.B. Liskov, N.A. Bykova*

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

Цель. Проанализировать клинико-эпидемиологические особенности и разработать алгоритм дифференциальной диагностики неопластических, воспалительных и паразитарных заболеваний (на примере дирофиляриоза) челюстно-лицевой локализации.

Материалы и методы. Ретро- и проспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на лечении с дирофиляриозом в КСБ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России с 2013 г.

Результаты. В Пермском крае с 2013 по 2024 г. зафиксировано 35 фактов дирофиляриоза, 10 из этих заболевших с локализацией процесса в мягких тканях верхней и средней трети лица госпитализированы в КСБ ПГМУ. Из числа находившихся под наблюдением только у 50 % предварительный диагноз соответствовал клиническому, в остальных наблюдениях его формулировали после хирургического вмешательства. В ходе сравнительного анализа были определены критерии дифференциальной диагностики форм дирофиляриоза с неопластическими и воспалительными заболеваниями.

Выводы. Дирофиляриоз остается редкой и недостаточно хорошо исследованной патологией, в том числе в Пермском крае. В связи с чем при обращении пациентов с жалобами на появление опухолевидных образований в челюстно-лицевой области важно тщательно собирать анамнез, акцентируя внимание на миграции образования, ощущения шевеления и зуда по ходу перемещения. Учитывать сезонность, наличие комаров в ареале обитания обратившегося, домашних питомцев, прежде всего собак. Очевидна необходимость проведения многоцентрового исследования, что повысит информированность специалистов в целом и оптимизирует качество оказания медицинской помощи пациентам с гельминтозами.

Ключевые слова. Дирофиляриоз, челюстно-лицевая область, дифференциальная диагностика, воспалительные заболевания, неопластические процессы.

Objective. To study clinical and epidemiological features and develop an algorithm for differential diagnostics of neoplastic, inflammatory and parasitic maxillofacial diseases (exemplified by dirofilariasis).

Materials and methods. Retro- and prospective analysis of case histories of patients undergoing treatment for dirofilariasis in the Clinical Dental Hospital of Ye. A. Vagner PSMU since 2013.

Results. 35 cases of dirofilariasis were recorded in Perm Krai between 2013 and 2024, with 10 of them involving the soft tissues of the upper and middle facial thirds. These patients were hospitalized in the CDH of PSMU. Among the observed cases, the initial diagnosis correlated to the clinical one in only 50% of patients, in other cases it was established after surgical intervention. The criteria for differential diagnosis of dirofilariasis forms with neoplastic and inflammatory diseases were formulated in the course of the comparative analysis.

Conclusions. Dirofilariasis remains a rare and insufficiently studied pathology, including in the Perm region. In this regard, when patients complain of the development of tumor-like formations in the maxillofacial region, it is important to take the medical history thoroughly, focusing on the migration, sensations of moving and itching while moving. Take into account the seasonality, the presence of mosquitoes in the patient's area of residence, pets, especially dogs. The need for multicenter research, which will raise the specialists' awareness in general and optimize the quality of medical care for patients with helminth infections, is obvious.

Keywords. Dirofilariasis, maxillofacial region, differential diagnosis, inflammatory diseases, neoplastic processes.

ВВЕДЕНИЕ

Дирофиляриоз – паразитарное заболевание, передающееся трансмиссивно нематодами рода *Dirofilaria* после укуса кровососущих насекомых (чаще – комаров). Человек обычно является факультативным и тупиковым хозяином, в некоторых ситуациях становится основным, что подтверждено зафиксированным фактом длительной микрофиляриемии [1]. Риск заражения выше у людей, находящихся на природе с открытыми участками тела, чем и объясняется излюбленная локализация паразитов в челюстно-лицевой области. В последние годы фиксируются случаи заражения в городах, при этом инвазионная стадия протекает без привязки к климату и времени года [2].

Инкубационный период зависит от общего здоровья, скорости роста паразита и внешней температуры (процесс ускоряется при температуре выше 14°C) [3; 4]. Первые симптомы проявляются от месяца до нескольких лет, что осложняет диагностику. Диагноз подтверждается обнаружением взрослой особи [5]. Патогномичный признак – мигрирующие подкожные инфильтраты с периодическими местными воспалениями [6; 7].

Диагностика дирофиляриоза основана на анамнезе, клинической картине и исследовании извлеченных паразитов. Инструментально используют дополнительные методы – ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), однако они не являются достаточно информативными, поскольку выявляют объемное образование с четкими контурами и подвижными или неподвижными включениями [10]. Единственное эффективное лечение заключается в хирургическом удалении капсулы с паразитом [8–11].

Эпидемиологи на территории России выделяют три эндемичные зоны риска: зона

низкой вероятности (число дней с температурой выше 14 °С – 60–90); зона умеренной вероятности (благоприятный температурный период для роста и развития личинок дирофилярий – 90–105 дней); зона устойчивой вероятности (среднесуточная температура выше 14 °С регистрируется до 150 дней).

Пермский край находится на границе зон низкой и умеренной вероятности, с ежегодным выявлением не менее 3 клинических наблюдений. По данным «Центра гигиены и эпидемиологии» в Пермском крае в период 2013–2025 гг. зарегистрировано 35 фактов дирофиляриоза.

Проблемы диагностики, лечения и профилактики дирофиляриоза актуальны по причине постоянного присутствия обязательных источников их распространения – животных, обитающих в непосредственной близости с человеком [8]. Наглядным примером данного факта являются результаты, полученные за период 2007–2016 гг., когда в крови служебных собак, содержащихся в кинологовском центре ГУ МВД России по Пермскому краю, неоднократно выявляли особей с дирофиляриозом. В отдельных подразделениях регистрировали стойкий рост носителей из числа служебных питомцев с 2010 г., с пиком в 2013–2014 гг., когда из 95 полученных проб микрофилярии выявлены в 16 (16,8 %)¹.

Риск заражения дирофиляриозом существует и в неэндемичных регионах. Недостаточная осведомленность медицинских работников о клинико-диагностических особенностях дирофиляриоза, недостаточная настороженность и осведомленность населения о возможных способах заражения и

¹ Скрыбина А.В. Дирофиляриоз служебных собак в Пермском крае (распространение, серологический мониторинг, кариопатическое действие антигенов *dirofilaria immitis* и противопаразитарных препаратов): дис. ... канд. биол. наук. М. 2017.

профилактики гельминтозов определили цель и задачи исследования.

Цель исследования – проанализировать клинико-эпидемиологические особенности и разработать алгоритм дифференциальной диагностики неопластических, воспалительных и паразитарных заболеваний челюстно-лицевой локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретро- и проспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на лечении с дирофиляриозом в КСБ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России с 2013 г. Зарегистрировано 10 фактов с локализацией в челюстно-лицевой области: 8 женщин, 2 – мужчин в возрасте от 15 до 72 лет. Семеро жители г. Перми, трое из Пермского края (г. Краснокамск – 2, г. Лысьва – один).

Статистические данные свидетельствуют, что 4 пациентам (40 %) при госпитализации выставлен предварительный диагноз неопластического процесса, одному – хронический лимфаденит (10 %), у 5 (50 %) изначально верифицирован дирофиляриоз. Инкапсулированная форма дирофиляриоза выявлена у 8 пациентов (80 %), мигрирующая зарегистрирована в 2 (20 %) наблюдениях (рис. 1).

Ретроспективный анализ диагностических ошибок выявил факты дифференциальной диагностики дирофиляриоза с опухолеподобными образованиями, локализовавшимся в верхней и средней трети лица.

Недостаточно информативные заключения ранее выполненных УЗИ и МРТ, представленные пациентами, содержали скудную информацию об объемных образованиях, локализовавшихся в толще подкожно-жировой клетчатки той или иной области. Данные цитологического исследования соответствовали морфологической картине доброкачественных новообразований, без признаков атипии. При постановке диагноза неопластического образования профильные специалисты столкнулись с трудностями, обнаруживая миграцию опухоли и периодические эпизоды нагноения, купируемые приемом антибактериальных и противовос-



Рис. 1. Клинико-эпидемиологические данные дирофиляриоза челюстно-лицевой области (по данным КСБ ПГМУ)

палительных препаратов, в результате чего «опухоли» уменьшались до исходных размеров или вовсе исчезали. В клинической практике встречались казуистические наблюдения, когда одна из пациенток, констатировала регулярное появление и спонтанное исчезновение «уплотнений», сопровождавшихся отеком окружающих тканей. Эти уплотнения имели отличительную способность менять свою локализацию, преимущественно располагаясь в средней и верхней трети лица. Их появлению предшествовал зуд, перемещавшийся в течение суток, который мог длительно сохраняться и сопровождался болевыми ощущениями.

В результате интраоперационного обнаружения капсулы со специфическим содержимым (рис. 2, а, б) проводили коррекцию формулировки основного диагноза на «дирофиляриоз, инкапсулированная форма», выполняя все определенные эпидемиологическим регламентом действия.

Возвращаясь к диагностическим казусам, необходимо упомянуть еще об одном клиническом наблюдении. У девочки 15 лет был диагностирован хронический лимфаденит подчелюстной области справа, который сопровождался периодическими болями на

протяжении 4 месяцев. Эти боли возникали спонтанно и исчезали после курса антибактериальной терапии. Однако через месяц после купирования последнего обострения симптомы вернулись, и пациентка обратилась за консультацией. В ЧЛХ КСБ ПГМУ проведена эксцизионная биопсия, в результате которой обнаружена и удалена капсула с выявлением живого гельминта длиной 10 см (рис. 2, в).

Анализируя клинический опыт, следует подчеркнуть важность, казалось бы, очевидного, но часто игнорируемого подхода – тщательного сбора анамнеза и жалоб пациента, уделяя особое внимание специфическим симптомам, которые нередко встречаются при гельминтозах, локализующихся в тканях челюстно-лицевой области.

В период 2017–2025 гг. у 5 пациентов был диагностирован дирофиляриоз челюстно-лицевой области на момент госпитализации: в 3 наблюдениях – зарегистрирована инкапсулированная форма гельминтоза, в 2 – мигрирующая. Согласно данным исследователей, мигрирующая форма всегда предшествует инкапсулированной. В тех ситуациях, когда миграция гельминта протекает не активно, она не доставляет даже дискомфорта

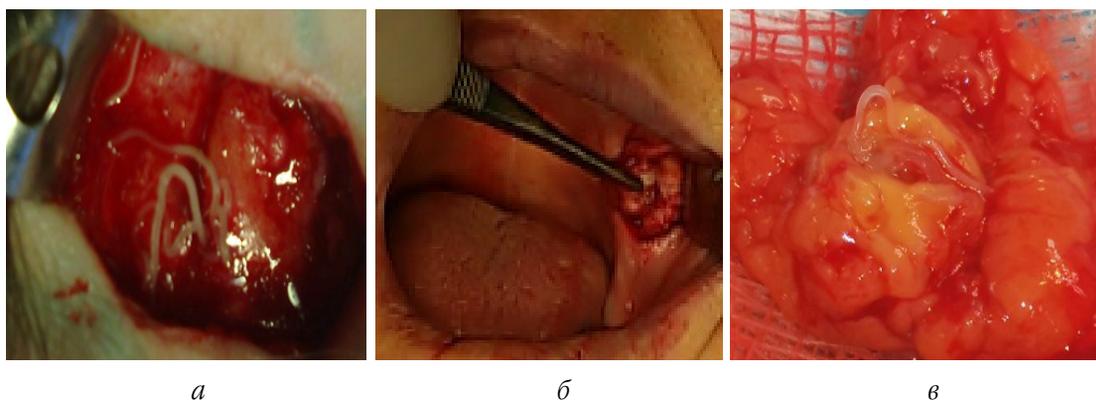


Рис. 2. Локализация гельминта в челюстно-лицевой области: а – гельминт в височной области справа; б – капсула гельминта в щечной области слева; в – вид удаленной капсулы с живым гельминтом

пациенту, что сглаживает клинические проявления, препятствуя раннему обращению за помощью, необходимость в которой возникает в период воспалительных реакций инкапсулированной формы. Именно в это время пациенты забывают о принципиально важных анамнестических данных, акцентируя внимание на последних событиях, которые не только малоинформативны, но и являются причиной диагностических ошибок.

Анализируя эффективность хирургического лечения пациентов с мигрирующей формой дирофиляриоза, установлен ряд объективных технических сложностей: отсутствие капсулы; гипермобильность гельминта, позволяющая ему быстро менять локализацию в мягких тканях. Эти факторы делают гельминта сложным для обнаружения в процессе оперативного вмешательства.

Зарегистрировано интересное наблюдение: 27-летняя пациентка экстренно госпитализирована с психоэмоциональным возбуждением на фоне миграции болезненного инфильтрата между различными областями лица и головы. Пациентка в течение двух месяцев отмечала необычные ощущения в виде подкожного шевеления и перемещения инфильтрата из правой параорбитальной об-

ласти через корень носа в параорбитальную область слева, затем к углу рта и далее в область шеи. Далее, развернувшись, он мигрировал в височную, затем в затылочную область и в область подбородка, завершив цикл миграции в скуловой области справа. Дважды пациентка обращалась в приемное отделение КСБ ПГМУ, но ввиду отсутствия убедительных клинических данных за гельминтоз (ни визуально, ни пальпаторно определить гельминта не представлялось возможным), оперативное вмешательство не проводили. На представленных фото (рис. 3, а), выполненных накануне обращения, в подглазничной области слева визуализированы признаки подкожной локализации паразита.

Извлечь гельминта удалось только при повторном ее обращении, после визуализации и пальпаторного определения его границ в тканях над телом скуловой кости справа. Вероятно, благодаря наличию плотной основы, в роли которой выступило тело скуловой кости, при малой толщине тканей над ним, нам удалось определить едва пальпируемый тяж, что запечатлено на фото (рис. 3, б).

В 3 наблюдениях при госпитализации пациентов диагностирована инкапсулиро-



Рис. 3. Визуализация гельминта при его локализации в челюстно-лицевой области:
 а – очертания паразита в подглазничной области слева вдоль реснитчатого края нижнего века;
 б – визуализация участка гиперемии кожи и едва пальпируемый тяж в скуловой области справа;
 в – момент извлечения гельминта из подкожно жировой клетчатке над скуловой костью справа



Рис. 4. Результаты дополнительных (лучевых) методов исследования: а – УЗ-картина инкапсулированной формы дирофиляриоза; б – МРТ-картина инкапсулированной формы дирофиляриоза с локализацией капсулы в мягких тканях щечной области справа

ванная форма дирофиляриоза с жалобами на наличие ранее мигрирующего образования в той или иной анатомических областях, что свидетельствует о предшествовавшей мигрирующей форме дирофиляриоза. Только в одной ситуации из всех случаев пациент не замечал никаких шевелений гельминта.

По результатам выполненных УЗИ (рис. 4, а) констатирована следующая картина: шаровидное анэхогенное образование неоднородной структуры с выраженной экзогенной капсулой. В полости определяются подвижные структуры, трубчатые, с диаметром до 0,8 мм, с четкими контурами, что во

многом соответствует описанию живого гельминта в капсуле. По данным МРТ-картины дано заключение о наличии инкапсулированного полостного образования в мягких тканях (рис. 4, б).

Во всех указанных наблюдениях при цитологическом исследовании определялись элементы крови, клетки с пенистой цитоплазмой и мелкими однородными ядрами.

По данным анамнеза и представленных выше результатов выставлен диагноз «дирофиляриоз, инкапсулированная форма». Проведено хирургическое лечение с извлечением паразита и удалением его капсулы (рис. 5, а–в).

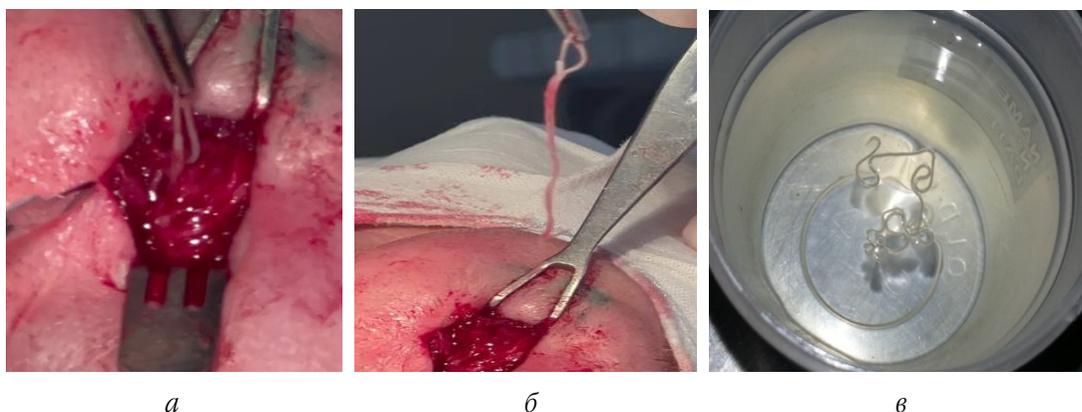


Рис. 5. Интраоперационные фотографии: а, б – извлечение гельминта; в – извлеченный гельминт

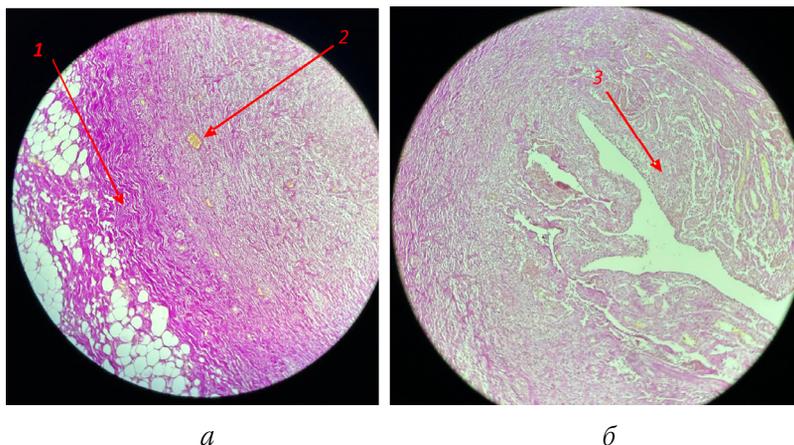


Рис. 6. Микроскопическая картина капсулы гельминта (а, б)

Все факты заболевания подтверждены морфологически. Патогистологические исследования проведены в лаборатории ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Всем находившимся под наблюдением пациентам с диагнозом «диروفилариоз, инкапсулированная форма» проведено патогистологическое исследование забранного в процессе оперативных вмешательств материала. Микроскопическое описание: стенка капсулы представлена зрелой грануляционной со-

единительной тканью (1) с полнокровными сосудами (2), умеренно выраженной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами (3) (рис. 6, а, б).

Паразитологические исследования гельминтов проведены в лабораториях Центра гигиены и эпидемиологии Пермского края. В каждом исследовании выявлены особи рода *Dirofilaria* длиной от 10 до 18 см, в 7 наблюдениях – неполовозрелые самки, в 3 – половозрелые самки (рис. 7, а, б).



Рис. 7. Визуализация гельминтов при паразитологическом исследовании: а – диروفилария, где показан головной конец; б – диروفилария, головной и хвостовой конец

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Пермском крае с 2013 по 2024 г. зафиксировано 35 фактов дирофиляриоза, 10 из этих пациентов с локализацией процесса в мягких тканях верхней и средней трети лица госпитализированы в КСБ ПГМУ. Из числа находившихся под наблюдением только у 50 % пациентов предварительный диагноз соответствовал клиническому, в остальных наблюдениях его формулировали после хирургического вмешательства. Учитывая выявленную частоту диагностических ошибок, внимание настоящего исследования сконцентрировано на анализе анамнестических данных, макроморфологических характеристиках опухолевидных образований, выявляемых в мягких тканях, с мониторингом их размеров и локализации. Для публичного обсуждения предлагаются выявленные сходства и различия дирофиляриоза с опухолевыми, хроническими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (рис. 8).

В ходе сравнительного анализа результатов дополнительных методов диагностики (МРТ и УЗИ) установлено, что эти методы недостаточно информативны, что, вероятно, обусловлено низкой рентгеноконтрастностью

морфологических структур паразита. Полученные цитологические результаты также не содержат объективных данных. К наиболее достоверным симптомам необходимо отнести: миграцию опухолевидных образований, интенсивность которой определяется множеством факторов общего состояния организма и климатическими условиями окружающей среды; прогрессирующий зуд, сопровождающийся чувством перемещения объекта под кожей; изменение размеров образования вплоть до полного, но временного его исчезновения на фоне приема антибактериальных препаратов; сезонность заболевания.

Представленные результаты наблюдений в полной мере соответствуют клинкоморфологической классификации форм дирофиляриоза, инкапсулированной и мигрирующей, характеризующихся возникновением плотных болезненных или безболезненных, зудящих, опухолевидных инфильтратов. В отличие от инкапсулированной формы, при мигрирующей отмечается перемещение инфильтрата и исчезновение его на предыдущем месте (см. рис. 8). В связи с этим мигрирующую форму необходимо дифференцировать с воспалительными процессами, а инкапсулированную – с неопластическими.



Рис. 8. Дифференциальная диагностика форм дирофиляриоза с неопластическими и воспалительными заболеваниями

Выводы

Дирофиляриоз остается редкой и недостаточно хорошо изученной патологией, в том числе в Пермском крае. Поэтому при обращении пациентов с жалобами на появление опухолевидных образований в челюстно-лицевой области важно тщательно собирать анамнез, акцентируя внимание на его миграции, ощущений шевеления и зуда по ходу перемещения. Учитывать сезонность,

наличие комаров в ареале обитания обработанного, домашних питомцев, прежде всего собак. Применение разработанного алгоритма дифференциальной диагностики неопластических, воспалительных и паразитарных заболеваний челюстно-лицевой области (на примере дирофиляриоза) способствует улучшению качества медицинской помощи, а настоящее исследование повысит информированность специалистов в целом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК/ REFERENCES

1. Бронштейн А.М., Мальшев Н.А., Жаров С.Н., Федянина Л.В., Фролова А.А., Супряга В.Г., Лучшев В.И. Первый в России аутохтонный случай выявления длительной микрофиляриемии *Dirofilakia repens* и первый опыт комбинированной терапии дирофиляриоза *repens*. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 3: 47–52 / Bronstein A.M., Malyshev N.A., Zbarov S.N., Fedyanina L.V., Frolova A.A., Supryaga V.G., Betterov V.I. A first autochthonous human case of the longstanding microfilaremia due to *Dirofilakia repens* in Russia and a first experience of combined therapy of dirofilariasis *repens*. *Epidemiology and Infectious Diseases* 2013; 3: 47–52 (in Russian).
2. Сивкова Т.Н. и др. Зоонозы промысловых животных: научно-производственные рекомендации. Пермь: ИПЦ «Прокрость» 2016; 25. / Sivkova T.N. and others. Zoonoses of commercial animals: scientific and production recommendations. Perm: Prokrost 2016; 25 (in Russian).
3. Сергиев В.П., Супряга В.Г., Дарченкова Н.Н., Жукова Л.А., Морозов Е.Н., Гузеева М.В. Распространение дирофиляриоза человека в России. Медицинская паразитология и паразитологические болезни 2009; 2: 3–7. / Sergiev V.P., Supryaga V.G., Darchenkova N.N., Zhukova L.A., Morozov E.N., Guzeyeva M.V. Spread of human dirofilariosis in Russia. *Medical parasitology i Parasitic Diseases* 2009; 2: 3–7 (in Russian).
4. Ширяева Н.В., Ермилов В.В., Воробьев А.А. Дирофиляриоз человека. Волгоград 2008. / Shiryayeva N.V., Ermilov V.V., Vorobyev A.A. Human dirofilariasis. Volgograd 2008 (in Russian).
5. Майчук Ю.Ф. Паразитарные заболевания. М.: Медицина 2007. / Maychuk Y.F. Parasitic diseases. Moscow: Medicine 2007 (in Russian).
6. Азнабаев М.Т., Бабушкин А.Э., Мальханов В.Б. Редкие случаи в клинической офтальмологии. Уфа: Уфимский НИИ глазных болезней 2009. / Aznabaev M.T., Babushkin A.E., Malbanov V.B. Rare cases in clinical ophthalmology. Ufa: Ufa Research Institute of Eye Diseases 2009 (in Russian).
7. Гущина М.Б., Терещенко А.В., Южакова Н.С. Клинические формы глазного дирофиляриоза. Вестник офтальмологии 2019; 4. / Gushchina M.B., Tereschchenko A.V., Yuzbakova N.S. Clinical forms of ocular dirofilariosis. *Bulletin of Ophthalmology* 2019; 4 (in Russian).
8. Морозова Л.Ф., Тихонова Е.О., Зотова М.А. и др. Дирофиляриозы: клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 7 (4): 90–96. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-14014 / Morozova L.F., Tikhonova E.O.,

Zotova M.A. et al. Human dirofilariasis: clinical manifestation, diagnosis, treatment and prevention. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2018; 7 (4): 90–96. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-14014 (in Russian).

9. Сейдулаева Л.Б., Ергалиева А.А., Шокалакова А.К., Садыкова А.М., Утежанова Г.Д. Дирофиляриоз. Вестник КазНМУ 2015; 2. / Seydulaeva L.B., Ergaliev A.A., Shokalakova A.K., Sadykova A.M., Utezhanova G.D. Dirofilariasis. *Vestnik of KazNMU* 2015; 2 (in Russian).

10. Ющук Н. Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019; 1104. / Yushchuk N.D., Vengerov Y.Y. Infectious diseases: national manual. 2nd ed., revision and addendum. Moscow: GEOTAR-Media 2019; 1104 (in Russian).

11. Ермакова Л.А., Нагорный С.А., Пиуническая Н.Ю., Криворотова Е.Ю. Клинические и лабораторные аспекты инвазии *Dirofilaria repens* человека. *Инфекционные болезни* 2018; 16 (1): 51–57. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-51-57 / Ermakova L.A., Nagorny S.A., Pshenichnaya N.Y., Krivorotova E.Yu. Clinical and laboratory aspects of human *Dirofilaria repens* infestation. *Infectious Diseases* 2018; 16 (1): 51–57. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-51-57 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Рапекта С.И., Слетов А.А., Антаков Г.А. – концепция и дизайн исследования.

Рапекта С.И., Лисков Н.Б. – сбор материала.

Рапекта С.И., Слетов А.А., Исаева Н.В., Антаков Г.И., Лисков Н.Б., Быкова Н.А. – обработка информации.

Рапекта С.И., Слетов А.А. – статистическая обработка.

Рапекта С.И., Слетов А.А. – написание текста.

Быкова Н.А. – обзор литературы.

Слетов А.А., Исаева Н.В. – редактирование.

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 от 13 мая 2025 г., протокол №4. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 24.06.2025

Одобрена: 18.07.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинико-эпидемиологические аспекты дифференциальной диагностики неопластических, воспалительных и паразитарных заболеваний, локализующихся в челюстно-лицевой области / С.И. Рапекта, А.А. Слетов, Н.В. Исаева, Г.И. Антаков, Н.Б. Лисков, Н.А. Быкова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 125–135. DOI: 10.17816/pmj424125-135

Please cite this article in English as: Rapekta S.I., Sletov A.A., Isaeva N.V., Antakov G.I., Liskov N.B., Bykova N.A. Clinical and epidemiologic aspects of differential diagnostics of neoplastic, inflammatory and parasitic diseases localized in the maxillofacial region. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 125-135. DOI: 10.17816/pmj424125-135

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.33-003.74/.79 -008.856.6

DOI: 10.17816/pmj424136-144

СУЛЬФАТОБАРИЕВЫЙ БЕЗОАР ЖЕЛУДКА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.В. Проничев¹, М.Н. Климентов¹, А.В. Леднева^{1,2*}

¹*Ижевская государственная медицинская академия,*

²*Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск, Российская Федерация*

GASTRIC BARIUM SULFATE BEZOAR: CLINICAL OBSERVATION

V.V. Pronichev¹, M.N. Klimentov¹, A.V. Ledneva^{1,2*}

¹*Izhevsk State Medical Academy,*

²*First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Udmurt Republic, Izhevsk, Russian Federation*

Представлено клиническое наблюдение пациентки с инородным телом желудка (сульфатобариевый безоар). Изучен молекулярный состав инородного тела, предложен возможный этиопатогенез сульфатобариевого безоара, изучен его молекулярный состав. Исследовательская работа базировалась на данных истории болезни пациентки БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. Использован метод инфракрасной Фурье-спектроскопии для исследования состава инородного тела желудка на аппарате ФСМ 2201.

Таким образом, описано редкое осложнение – формирование сульфатобариевого безоара желудка при проведении исследования транзита бария (проба Шварца) на фоне паралитической кишечной непроходимости у больной с инфицированным панкреонекрозом.

Ключевые слова. Инородное тело желудка, безоар, ИК-Фурье-спектроскопия.

© Проничев В.В., Климентов М.Н., Леднева А.В., 2025

e-mail: AnnaVLed@ya.ru

[Проничев В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ORCID: 0000-0002-8379-7224; Климентов М.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0002-0005-7686; Леднева А.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0003-3871-6197].

© Pronichev V.V., Klimentov M.N., Ledneva A.V., 2025

e-mail: AnnaVLed@ya.ru

[Pronichev V.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, ORCID: 0000-0002-8379-7224; Klimentov M.N. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, ORCID: 0000-0002-0005-7686; Ledneva A.V. (*contact person) – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Faculty Surgery, ORCID: 0000-0003-3871-6197].

A clinical case of a patient with a foreign body of the stomach (barium sulfate bezoar) is presented. The research was based on the medical history data of a patient from the First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Udmurt Republic in Izhevsk. The method of Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy was used to study the composition of a gastric foreign body using the FSM 2201 apparatus.

A possible etiopathogenesis of a barium sulfate bezoar has been proposed. The molecular composition of a sample of a foreign body (barium sulfate bezoar) of the stomach was studied.

A rare complication, i.e. the formation of a barium sulfate bezoar of the stomach during a barium transit study (Schwartz test) against the background of paralytic intestinal obstruction in a patient with infected pancreatic necrosis is described.

Keywords. Gastric foreign body, bezoar, Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине, согласно Международной классификации болезней, патологии, связанные с наличием bezoаров в желудочно-кишечном тракте, классифицируются в разделе инородных тел под кодами T18.0, T18.2, T18.3 и T18.4. Bezoар представляет собой специфическое образование, формирующееся в желудке и часто называемое желудочным или bezoаровым камнем. Этимология термина восходит к арабскому *badzahr* (где *bad* означает «ветер», а *zahr* – «яд»), что переводится как «защищающий от яда», или к халдейскому сочетанию «бел» (владыка) и «заар» (яд). Bezoары остаются относительно редким явлением в медицинской практике, а само заболевание, известное как bezoарная болезнь (*morbus bezoaris*), недостаточно широко известно среди медицинских специалистов [1].

Исследования bezoаров показали, что камни или плотная масса в желудочно-кишечном тракте появляются вследствие попадания в него неперевариваемых объектов: волос, трудно расщепляемых элементов лекарств, фрагментов семян, кожуры, жевательной резинки, детских смесей с повышенной калорийностью и других элементов, которые попали в желудок и не были переварены действием желудочного сока и

ферментов, а наоборот – слиплись в конгломерат, образуя неминеральные соединения, которые только условно называются камнями. Чужеродные и непереваренные остатки начинают покрываться слоями слизи, образуя твердые «камни». Этот процесс можно сравнить с образованием жемчуга у моллюска, который пытается обезвредить попавший в него инородный объект. Первое описание bezoара у человека сделано Vaudomant в 1779 г. при аутопсии пациента, умершего от перфорации желудка и перитонита, а первое хирургическое удаление bezoара выполнено Shonbern в 1883 г. В мировой литературе до 1991 г. описано около 400 случаев bezoарной болезни [2–5].

Bezoары желудка – композитные материалы, образующиеся в желудке из пищевых и непищевых компонентов при их употреблении внутрь, смешиваясь с химусом желудка, состоящие из двух или более разнородных компонентов, которые при соединении создают новый материал с уникальными свойствами, не являющимися простой суммой свойств исходных элементов. В зависимости от происхождения по данным медицинской литературы выделяют более 10 видов bezoаров, самые распространенные из них [3; 6]: фитобezoары (формируются из растительных компонентов, таких как кожура и семена фруктов и

овощей, отдельной подгруппой выделяются диоспиробезоары из хурмы); трихобезоары (образуются из проглоченных волос и шерсти); себобезоары (из проглоченного животного жира); пиксобоары (содержат смолистые вещества); шеллакобезоары (представляют собой битумные или гудроновые камни); антракобезоары (из угольных частиц); минералобезоары (из меловых отложений); гематобезоары (состоят из сгустков крови); микобезоары (из грибковых элементов); лактобезоары (включают непеваренное молоко); медикаментозные безоары (из магнизиальных и сульфатобариевых соединений, других лекарственных препаратов). Если выделять группы по каждому, даже единичному наблюдению с уникальным составом безоара, список может получиться большим, несмотря на редкость безоарной болезни.

Формирование безоаров может быть спровоцировано различными факторами. К основным предрасполагающим условиям относятся: психические нарушения, недостаточное пережевывание пищи, проблемы с эвакуацией содержимого из желудка, повышенное содержание растительной клетчатки в рационе, избыточное количество вязкого желудочного секрета при гастрите, осложнения после операций на желудке. Скорость формирования безоаров варьируется от нескольких дней до нескольких лет и зависит от характера питания, состояния моторной функции желудка, секреторной активности, наличия патологий кишечника [5].

Безоары могут принимать различные формы под влиянием моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): округлую, овоидную, колбасовидную или треугольную.

По размеру образования классифицируются следующим образом [6]:

– небольшие (до 5 см) – могут самостоятельно покидать пищеварительный тракт естественным путем или при соответствующем лечении;

– средние (6–8 см) – создают препятствия для продвижения содержимого, хотя прохождение жидкости и полужидкого химуса сохраняется;

– большие (9–14 см) – способны вызывать почти полную обструкцию ЖКТ, могут осложняться: язвенными поражениями, пролежнями, перфорацией стенок органов, нарушениями обмена веществ, кровотечениями различной интенсивности;

– гигантские (более 15 см) – представляют особую опасность из-за своих размеров и требуют немедленного медицинского вмешательства.

Многофакторность процесса формирования безоаров обуславливает разнообразие клинической картины заболевания [7]. Клинические проявления безоара в желудочно-кишечном тракте неспецифичны и определяются несколькими важными факторами: типом образования, его размером, местом расположения и длительностью нахождения в желудке. Заболевание начинается с малозаметных симптомов, но по мере роста безоара появляются характерные признаки: чувство тяжести в верхней части живота, ноющие боли после еды, дискомфорт в желудке, тошнота и рвота, потеря аппетита, быстрое насыщение, снижение веса. У худых пациентов крупные безоары можно прощупать через переднюю стенку живота как плотные образования в области желудка, что иногда приводит к ошибочной диагностике рака.

В медицинской практике зафиксированы случаи обнаружения гигантских безоаров весом до 1 кг, а также образований размером до 30 см в желудке. Желудочный трихобезоар, который постоянно увеличи-

вается в размерах, а его хвост достигает тонкой кишки, называется синдромом Рапунцель, по имени принцессы из сказки братьев Гримм [4; 5; 7; 8].

Инструментальная диагностика безоарной болезни включает: ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию желудка, фиброгастродуоденоскопию, компьютерную томографию [9]. При УЗИ выявляют объемное образование с неровными контурами, высокой эхогенности с акустической тенью, что требует дифференциальной диагностики с опухолью желудка. При рентгенографии желудка обнаруживают дефект наполнения округлой или овальной формы, неоднородной структуры, с пузырьками газа и плотными включениями непереваренной клетчатки. Фиброгастродуоденоскопия – самый информативный метод диагностики, который позволяет точно поставить диагноз, помогает определить природу безоара и оценить состояние слизистой. Компьютерная томография позволяет точно определить локализацию безоара, выявляет образования на любом уровне ЖКТ.

В urgentных случаях симптомы безоара ЖКТ могут имитировать другие заболевания, такие как острый панкреатит, кишечную непроходимость, дуоденостаз. Возможные осложнения безоаров включают: эрозии и язвы желудка, кровотечения, перфорацию стенки желудка и перитонит, обструкцию тонкой кишки [5; 10–13]. Лечение зависит от размера и клинических проявлений безоара и может включать: консервативные методы, малоинвазивные вмешательства, хирургическое лечение.

Небольшие безоары способны самостоятельно покидать организм с рвотными массами или естественным путем. При фитобезоарах эффективным может быть применение 10%-ного содового раствора, способствующего разрушению образования и его естественному выведению.

В 2002 г. японские врачи сообщили об успешном лечении безоаров желудка напитком Coca Cola – камни растворялись полностью или их позже можно было удалить кускованием. Кому-то из пациентов оказалось достаточным введение 3 л напитка на протяжении 12 ч, а кто-то пил его 2 месяца. В литературе действие напитка объясняют как наличием ортофосфорной кислоты, так и пузырьками растворенного CO_2 , проникающими вглубь безоара и муколитическим действием NaCO_3 [5].

Не поддающиеся консервативному лечению безоары растительного происхождения, а также трихо-, себо-, пиксо- и шеллакбезоары подлежат удалению эндоскопически после дробления ультразвуком или «кускования» [5; 14]. Неэффективность попытки фрагментации и удаления безоара по частям является показанием для лапаротомии, гастротомии с последующим удалением безоара. Кроме того, срочная операция осуществляется в случае возникновения кишечной непроходимости [5; 15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в Первой республиканской клинической больнице г. Ижевска находились 5 пациентов с безоаром желудка: безоар из хурмы – 2 пациента, безоар, сформировавшийся в оперированном желудке, – один, безоар из сульфата бария – один, и у одного пациента в центре безоара была обнаружена золотая коронка. В доступной литературе мы обнаружили только одно описание сульфатобариевого безоара [16], поэтому сочли целесообразным поделиться нашим клиническим наблюдением.

Инфракрасная Фурье-спектроскопия инородного тела желудка была выполнена

на аппарате ФСМ 2201. ИК-Фурье-спектроскопия представляет собой универсальный метод анализа, позволяющий определять состав различных материалов. С ее помощью можно выявлять наличие и концентрацию как органических, так и неорганических веществ в разных физических состояниях. Область применения метода весьма обширна: от анализа пищевых продуктов и почвы до исследования металлов, их сплавов, полимерных материалов и фармацевтических препаратов. Принцип работы основан на способности веществ поглощать инфракрасное излучение. При этом каждое вещество формирует свой уникальный набор частотных диапазонов – спектр поглощения, который можно сравнить с «отпечатком пальца» на молекулярном уровне. Этот спектр является характерным признаком конкретного химического соединения, что позволяет точно идентифицировать его наличие в исследуемом образце.

Клинический случай

Пациентка В., 58 лет, поступила в хирургическое отделение БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск, 11.03.2024 с диагнозом «острый билиарно-алкогольный панкреатит». При поступлении предъявляла жалобы на умеренные боли в правом подреберье, эпигастральной и пупочной областях, тошноту, периодическую рвоту желудочным содержимым. Заболела остро 02.02.2024, появились интенсивные ноющие боли в правом подреберье, затем по всему животу. До этого злоупотребляла алкоголем, отмечалась желтуха, ахолия кала, повышение температуры тела до 38°C. Находилась на лечении в хирургическом отделении Центральной рай-

онной больницы до 09.02.2024, где при УЗИ были обнаружены камни в желчном пузыре. Для дальнейшего лечения была переведена в межрайонную больницу, где находилась на лечении до 11.03.2024 с диагнозом «субтотальный асептический панкреонекроз. Паранепанкреатический инфильтрат. Механическая желтуха. Формирование кисты поджелудочной железы. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит». На фоне лечения желтуха разрешилась, самочувствие улучшилось, температура тела нормализовалась. По данным УЗИ, СКТ в области головки поджелудочной железы сформировалось жидкостное образование. При пальпации в эпигастральной области определялся инфильтрат 8,0×15,0 см, болезненный, неподвижный, с сомнительной флюктуацией. Пациентке предложено оперативное лечение. Выполнена (13.03.2024) лапароскопическая санация и дренирование сальниковой сумки, частичная некрэксвестрэктомия. С 15.03.2024 больная стала отмечать усиление жалоб на тошноту и рвоту выпитой жидкостью и желудочным содержимым с примесью желчи. С 17.03.2024 рвота стала многократной. Учитывая частую рвоту с целью исследования транзита назначена и проведена проба Шварца с сульфатом бария. На 19.03.2024 контраст сохраняется в желудке в течение суток (рис. 1).



Рис. 1. Проба Шварца



Рис. 2. Удаленный сульфатобариевый безоар

Учитывая парез желудка (стойкий гастростаз), решено выполнить лапаротомию, ревизию, при необходимости вскрытие абсцессов. При операции удален секвестр из области головки поджелудочной железы $2,0 \times 3,0$ см. Перистальтика кишечника вялая. При дальнейшей ревизии в просвете желудка обнаружено плотное инородное тело, свободно смещаемое. Выполнена гастротомия, из полости желудка извлечено инородное тело по типу камня, светлого серо-желтого цвета размерами $6,0 \times 4,0 \times 4,0$ см – наиболее вероятно слежавшийся сульфат бария (окаменевшая бариевая взвесь) (рис. 2).

Гастротомическая рана ушита двухрядным швом. Для определения качественного и количественного анализа образца камня, удаленного из желудка, были привлечены физики и химики Удмуртского государственного университета. Была выполнена инфракрасная Фурье-спектроскопия инородного тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный результат исследования молекулярного состава инородного тела,

удаленного из желудка пациентки, – 99 % сульфат бария.

Сульфат бария обычно используется для рентгенологического исследования ЖКТ и изучения пассажа, широко применяется с начала XX в., его можно вводить перорально или ректально. Барий сам по себе является сильным адсорбентом, и поэтому его покрывают такими веществами, как метилцеллюлоза, чтобы он оставался во взвешенном состоянии. Современные препараты содержат комбинации полисорбата 80, сахарина натрия, бензоата натрия и бензойной кислоты. Отложение бария в слизистой оболочке толстой кишки было впервые описано как бариевая гранулема в 1954 г. Беддо и соавт. В большинстве случаев сульфат бария выводится с калом без осложнений. У пациентов с клиническими симптомами кишечной непроходимости сульфат бария может способствовать дополнительному риску обструкции. Кроме того, имеются редкие сообщения об остром аппендиците после ирригоскопии, так называемом «аппендиците, вызванном барием», возможно, из-за задержки, приводящей к закупорке просвета аппендикса [17]. В механизме формирования сульфатобариевого безоара в желудке у наблюдаемой нами пациентки можно предположить два фактора, которые явились пусковым моментом процесса камнеобразования: обезвоживание в связи с многократной рвотой и снижение моторной функции желудка и кишечника на фоне динамической паралитической непроходимости при остром инфицированном панкреонекрозе.

Выводы

1. При клинических признаках кишечной непроходимости и обезвоживания сульфат бария может способствовать дополнительному риску обструкции.

2. Не рекомендовать проведение пробы Шварца у больных с клиникой нарушения моторики ЖКТ и многократной рвотой. Для исследования пассажа кишечного содержимого использовать рентгеноконтрастные водные растворы.

3. ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье обеспечивает убедительные доказательства определения молекулярного состава образца инородного тела желудочно-кишечного тракта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р., Гараев Р.Р., Шайбаков Д.Г., Ибатуллин Э.Р., Шаяхметов Р.Р. Фитобезоар как причина повторной обтурационной непроходимости тонкой кишки. Клинический случай в хирургической практике. Креативная хирургия и онкология 2024; 14 (3): 293–298. DOI: 10.24060/2076-3093-2024-14-3-293-298 / Khasanov A.G., Fayazov R.R., Garayev R.R., Shaibakov D.G., Ibatullin E.R., Shayakhmetov R.R. Phytobezoar as a cause of repeated obstructive obstruction of the small intestine. Clinical case in surgical practice. *Creative Surgery and Oncology* 2024; 14 (3): 293–298. DOI: 10.24060/2076-3093-2024-14-3-293-298 (in Russian).

2. Бочаров Р.В., Шикунова Я.В., Слизовский Г.В., Погорелко В.Г., Зыкова М.А., Юшманова А.Б. Трихобезоары в практике детского хирурга. Детская хирургия 2021; 25 (2): 135–139. DOI: 10.18821/1560-9510-2021-25-2-135-139 / Bocharov R.V., Shikunova Y.V., Slyzovsky G.V., Pogorelko V.G., Zyкова M.A., Yushmanova A.B. Trichobezoars in the practice of a pediatric surgeon. *Russian Journal of Pediatric Surgery* 2021; 25 (2): 135–139. DOI: 10.18821/1560-9510-2021-25-2-135-139 (in Russian).

3. Отман Х.М., Петров В.Н. Клинический случай диоспиробезоара, осложненного острой кишечной непроходимостью. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2022; 10 (4): 447–458. DOI: 10.23888/HMJ2022104447-458 / Othman H.M., Petrov V.N. Clinical case of diospyrobezoar complicated by acute intestinal obstruction. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)* 2022; 10 (4): 447–458. DOI: 10.23888/HMJ2022104447-458 (in Russian).

4. Соколов Ю.Ю., Стоногин С.В., Коровин С.А., Кошурникова А.С., А.Д. Владимирович, Любанская С.Ю., Раппопорт Л.М. Наблюдение трихобезоара желудка и синдрома Рапунцель у 9-летней девочки. Клинический случай. Педиатрия. Consilium Medicum 2019; 4 / Sokolov Yu.Yu., Stonogin S.V., Korovin S.A., Kosburnikova A.S., A.D. Vladimirovich, Lyubanskaya S.Yu., Rappoport L.M. Observation of gastric trichobezoar and Rapunzel syndrome in a 9-year-old girl. Clinical case. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2019; 4 (in Russian).

5. Paschos K.A., Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars. *Annals of Gastroenterology* 2019; 32 (3): 224–232. DOI: 10.20524/aog.2019.0370

6. Волобуев Н.Н., Мошко Ю.А., Воробец И.М., Гусаров В.Г., Керимов Э.Я., Моцарь Н.А., Шупта Ю.Б. Безоары желудочно-кишечного тракта. Крымский терапевтический журнал 2011; 1 (16). / Volobuev N.N., Mosbko Yu.A., Vorobets I.M., Gusarov V.G., Kerimov E.Ya., Motsar N.A., Shupta Yu.B. Bezoars of the gastrointestinal tract. *Crimean Therapeutic Journal* 2011; 1 (16) (in Russian).

7. Давыдов М.И., Субботин В.М., Никонова О.Е. Симптоматика инородных тел желудочно-кишечного тракта. Пермский медицинский журнал 2018; 4 (35): 20–25. / Davi-

dov M.I., Subbotin V.M., Nikonova O.E. Symptomatology of foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Perm Medical Journal* 2018; 4 (35): 20–25 (in Russian).

8. Gonuguntla V., Joshi D.D. Rapunzel syndrome: a comprehensive review of an unusual case of trichobezoar. *Clin. Med. Res* 2009; 7 (3): 99–102.

9. Федотов И.Л., Гущина Л.И., Федотов О.И. Принципы диагностики и лечения при безоаре желудка. Вестник хирургии. 2010; 3: 97–98. / Fedotov I.L., Gushina L.I., Fedotov O.I. Principles of diagnosis and treatment in gastric bezoar. *Bulletin of Surgery* 2010; 3: 97–98 (in Russian).

10. Большаков Д.В., Валиуллин Н.З., Бурганов Р.Р. Редкий случай обтурационной тонкокишечной непроходимости, обусловленный фитобезоаром. Казанский медицинский журнал 2013; 94 (1): 134–135. / Bolsbakov D.V., Valiullin N.Z., Burganov R.R. A rare case of obstructive small bowel obstruction caused by phytobezoar. *Kazan Medical Journal* 2013; 94 (1): 134–135 (in Russian).

11. Сагитова Г.Р., Мурзова О.А., Ледяев М.Я., Фараджова Д.М. Трихобезоар. Случай из клинической практики педиатра. Вестник ВолгМУ 2021; 2 (78): 124–127. / Sagitova G.R., Murzova O.A., Ledyayev M.Ya., Faradzbova D.M. Trichobezoar. A case from the clinical practice of a pediatrician. *Bulletin of VolgMU* 2021; 2 (78): 124–127 (in Russian).

12. Сидоров П.И., Михеева В.В. Трихобезоар желудочно-кишечного тракта в клинике детского невроза. Журнал неврологии и психиатрии 2000; 2: 59–60. / Sidorov P.I., Mikheeva V.V. Trichobezoar of the gastrointestinal tract in the clinic of pediatric neurosis. *Journal of Neurology and Psychiatry* 2000; 2: 59–60 (in Russian).

13. Oh S.H. et al. Bezoar-induced small bowel obstruction. *J. Korean Soc. Coloproctol* 2012; 2 (28): 89–93.

14. Халидов О.Х., Гудков А.Н., Джаджиев А.Б., Дмитриенко Г.П., Фомин В.С. Редкое наблюдение гигантского трихобезоара желудка с успешным применением малоинвазивных технологий. Эндоскопическая хирургия 2017; 23 (4): 57–61. DOI: 10.17116/endoskop201723457-61 / Khalidov O.Kh., Gudkov A.N., Djadjiev A.B., Dmitrienko G.P., Fomin V.S. Unusual case of giant trichobezoar of the stomach treated successfully with the use of miniinvasive techniques. *Endoscopic Surgery* 2017; 23 (4): 57–61. DOI: 10.17116/endoskop201723457-61 (in Russian).

15. Dikicier E., Altintoprak F., Ozkan O.V., Yagmurkaya O., Uzunoglu M.Y. Intestinal obstruction due to phytobezoars: An update. *World J Clin Cases* 2015; 3: 721–726.

16. Nielsen K.R., Ewertsen C., Hillingsø J.G. Ventrikelbezoar forårsaget af bariumsulfat [Gastric bezoar caused by barium sulphate]. *Ugeskr Laeger* 2012; 174 (3): 129–30 (Danish). PMID: 22248851

17. Wu J.M., Liang J.T. Gastrointestinal: barium-induced acute appendicitis. *J. Gastroenterol. Hepatol* 2008; 23 (7Pt1): 1159.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Климентов М.Н. – 50 %; Проничев В.В. – 25 %; Леднева А.В. – 25 %.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государствен-

венная медицинская академия», протокол № 774 от 05.02.2025. Пациентка подтвердила свое согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 25.02.2025

Одобрена: 17.07.2025

Принята к публикации: 21.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Проничев, В.В. Сульфатобариевый безоар желудка: клиническое наблюдение / В.В. Проничев, М.Н. Климентов, А.В. Леднева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 136–144. DOI: 10.17816/pmj424136-144

Please cite this article in English as: Pronichev V.V., Klimentov M.N., Ledneva A.V. Gastric barium sulfate bezoar: clinical observation. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 136-144. DOI: 10.17816/pmj424136-144

Научная статья

УДК 616.22-002-036.11-039.35-053.36-036.1

DOI: 10.17816/pmj424145-151

СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЛАРИНГИТА С ТЯЖЕЛЫМИ ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 6 МЕСЯЦЕВ

*О.В. Гуляева**, *А.С. Третьякова*, *Н.В. Минаева*

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

A CASE OF RECURRENT COURSE OF ACUTE OBSTRUCTIVE LARYNGITIS WITH SEVERE RELAPSES IN A 6-MONTH-OLD BABY

*O.V. Gulyaeva**, *A.S. Tretyakova*, *N.V. Minaeva*

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

Представлен клинический случай тяжелого острого обструктивного ларингита с рецидивирующим течением у ребенка в возрасте 6 месяцев. Основными факторами, влияющими на тяжесть течения первого эпизода, были не соответствующая возрасту дозировка и путь введения глюкокортикостероида на догоспитальном этапе, несвоевременная госпитализация. Рецидивирующее течение обусловлено особенностями преморбидного фона и сопутствующей патологией: наличием в области подсвязочного пространства анатомического образования, удаление которого привело к прекращению рецидивов заболевания. Важным является соблюдение актуальных протоколов лечения острого обструктивного ларингита в части дозировок и пути введения препаратов, используемых для купирования неотложных симптомов у пациентов раннего возраста.

В связи с редкой встречаемостью тяжелых форм острого обструктивного ларингита необходимо поддерживать информированность педиатров в отношении основных факторов, которые могут изменять течение патологического процесса в сторону увеличения степени тяжести или появления рецидивов.

Ключевые слова. Ларингит, рецидивирующий круп, стеноз гортани, дыхательная недостаточность, дети.

© Гуляева О.В., Третьякова А.С., Минаева Н.В., 2025

e-mail: oxanag@hotmail.com

[Гуляева О.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, врач-педиатр, ORCID: 0009-0002-6594-5673; Третьякова А.С. – ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, врач-педиатр, ORCID: 0009-0006-5452-7555; Минаева Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, врач-педиатр, ORCID: 0000-0002-2573-9173].

© Gulyaeva O.V., Tretyakova A.S., Minaeva N.V., 2025

e-mail: oxanag@hotmail.com

[Gulyaeva O.V. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Polyclinic Pediatrics, Pediatrician, ORCID: 0009-0002-6594-5673; Tretyakova A.S. – Resident of the Department of Pediatrics with a Course in Polyclinic Pediatrics, Pediatrician, ORCID: 0009-0006-5452-7555; Minaeva N.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics with a Course in Polyclinic Pediatrics, Pediatrician, ORCID: 0000-0002-2573-9173].

A clinical case of severe acute obstructive laryngitis (AOL) with a recurrent course in a 6-month-old baby is presented. The main factors influencing the severity of the first episode were the age-inappropriate dosage and the route of a glucocorticosteroid administration at the pre-hospital stage, as well as the untimely hospitalization. The recurrent course was due to the peculiarities of a premorbid background and a concomitant pathology, that is an anatomical formation in the subglottic space, the removal of which prevented further recurrences. This clinical case demonstrates the importance of adherence to current protocols of AOL treatment regarding the dosage and routes of administration of drugs used to manage urgent symptoms of young children. Due to the rare incidence of severe acute obstructive laryngitis, it is necessary to keep pediatricians informed about the main factors that may alter the course of the pathological process towards increased disease severity or recurrence.

Keywords. Laryngitis, recurrent croup, laryngeal stenosis, respiratory failure, children.

ВВЕДЕНИЕ

Острый обструктивный ларингит (круп, ООЛ) является одной из актуальных проблем в педиатрии, относится к угрожающим жизни состояниям и требует оказания незамедлительной неотложной помощи [1]. По данным 2023 г. на Пермской станции скорой медицинской помощи на 456 вызовов к детям по поводу ООЛ было зарегистрировано 2 случая тяжелого течения [2].

Триггером для развития ООЛ в педиатрической практике в большинстве случаев выступают респираторные инфекции, чаще вирус парагриппа. В связи с анатомо-физиологическими особенностями круп возникает преимущественно у детей раннего и младшего возраста [1]. Первыми симптомами заболевания являются признаки ларингита: осиплость голоса, сухой грубый кашель. При прогрессировании воспалительного процесса в гортани осиплость может усиливаться, кашель приобретает лающий характер, появляется шумное дыхание или шумный вдох (стридор) [3].

Диагноз является клиническим и ставится на основании анамнеза и типичных симптомов. Как правило, при своевременном начале адекватной терапии заболевание купируется в течение 1–2 дней и имеет благоприятный исход [4]. На догоспитальном этапе препаратами выбора являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) [5].

Более 30 % случаев крупа у детей рецидивируют в течение 2 лет после первого эпизода обструкции [6]. В качестве возможных причин рецидивирующего течения ООЛ рассматривают аллергическую предрасположенность, гастроэзофагеальный рефлюкс, аномалии строения гортани (кисты и трахеобронхомаляцию), изменение микробиоты верхних дыхательных путей с носительством стрептококка, хламидий и микоплазмы [7; 8].

Цель исследования – провести анализ клинического случая тяжелого ООЛ с рецидивирующим течением, осложненного дыхательной недостаточностью (ДН) III степени, у ребенка раннего возраста.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка М., 6 месяцев, поступила в приемное отделение городского педиатрического стационара с жалобами на кашель, выраженную одышку, осиплость голоса, насморк, повышение температуры тела и снижение аппетита.

Из анамнеза заболевания установлено, что первые симптомы заболевания отмечались у ребенка за 3 дня до настоящей госпитализации, когда ночью появились жалобы на повышение температуры тела до 37,7 °С, «шумное дыхание», затруднение носового дыхания. Мать вызвала скорую медицинскую помощь. Врачом была назначена ингаляция будесонида в дозе 250 мкг, но из-за выра-

женного беспокойства ребенка лечение проведено не в полном объеме. От госпитализации ребенка родители отказались.

Утром следующего дня сохранялся сухой кашель, температура тела не повышалась. Пациент был осмотрен врачом неотложной помощи: состояние соответствовало средней степени тяжести, отмечалось втяжение яремной ямки, раздувание крыльев носа, тахипноэ до 32 дыханий в минуту, тахикардия до 132 в мин, сатурация – 95 %. Над поверхностью легких выслушивалось жесткое дыхание и сухие хрипы. Экспресс-тест на грипп А и В, коронавирусную инфекцию был отрицательный. Поставлен диагноз: острый бронхит с обструктивным синдромом, ДН 0–I степени. В связи с усилением респираторных симптомов повторно была рекомендована госпитализация в стационар, от которой мать вновь отказалась. Вечером этого же дня врач неотложной помощи провел аудиоконтроль пациента и установил, что проводимое лечение не оказало эффекта. Дистанционно был назначен амоксициллин с клавулановой кислотой в возрастной дозировке (приняли однократно). Ребенок получил двукратно интерферон альфа (150 000 МЕ) в суппозиториях, дважды проведена ингаляция с ипратропия бромидом и фенотеролом (9 капель) и однократно 500 мкг будесонида с помощью ультразвукового небулайзера.

На следующий день при активном посещении пациента врачом неотложной помощи установлено, что состояние ребенка имело отрицательную динамику: отмечалась однократная рвота, отказ от еды и воды, одышка смешанного характера, кашель, насморк на фоне субфебрильной температуры тела. Состояние соответствовало тяжелой степени, со значительным ухудшением самочувствия, негативной реакцией на осмотр, бледными кожными покровами, западающим большим родничком. Частота дыхания увеличилась до 40 в минуту, часто-

та сердечных сокращений выросла до 142 в минуту. Над всей поверхностью легких выслушивалось жесткое дыхание с сухими хрипами и удлиненным выдохом, в дыхании участвовала вспомогательная мускулатура – отмечалось втяжение эпигастральной области и межреберных промежутков при вдохе, что свидетельствовало о нарастании дыхательной недостаточности (ДН) до I–II степени. В связи с тяжестью состояния была вызвана реанимационная бригада. На догоспитальном этапе кислородотерапию провести не удалось из-за выраженного беспокойства ребенка.

Анамнез жизни: беременность матери протекала на фоне артериальной гипертензии и преэклампсии. Ребенок родился раньше срока с низкой массой тела (1860 г) путем экстренного кесарева сечения; с 3-х по 10-е сутки находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При выписке поставлен диагноз: недоношенность 33–34 недели, респираторный дистресс-синдром, ДН III степени, транзиторная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, открытое овальное окно (2,7 мм), открытый артериальный проток (1,5 мм). За шесть месяцев жизни получал лечение по поводу атопического дерматита и герпетической инфекции. Ранее респираторными инфекциями не болел.

Ребенок поступил в приемное отделение городского педиатрического стационара на 3-й день от начала заболевания с диагнозом: ООЛ, стеноз гортани II степени, осложненный БОС, ДН II степени; токсикоз с эксикозом I–II степени. На фоне умеренных катаральных явлений, осиплости голоса, западения большого родничка частота дыхания была увеличена до 60 в минуту, частота сердечных сокращений до 165 ударов в минуту, сатурация снижена до 90–94 %. В связи с тяжестью состояния и показаниями к кислородотерапии ребенок был госпитализирован в палату интенсивной терапии и ре-

нимации. Дан кислород, проведена однократная ингаляция с адреналином, получил ГКС и цефоперазон с сульбактамом парентерально. Спустя несколько часов у ребенка определялся сопор (13 баллов по шкале комы Глазго), ДН достигла III степени. Спонтанное дыхание было малоэффективным, отсутствовал эффект от ингаляционной терапии и системных ГКС. При прямой ларингоскопии отмечалась отечность голосовых связок, сужение просвета за счет отека. По жизненным показаниям была проведена оротрахеальная интубация трахеи трубкой № 3 на глубину 13 см и перевод ребенка на искусственную вентиляцию легких. По газам крови отмечались признаки респираторного ацидоза (рН – 7,29, PCO_2 – 50,9 mmHg, pO_2 – 142 mmHg). В клиническом анализе крови – лейкопения до $4,3 \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови – общий белок 55 г/л, альбумины – 36 г/л, АСТ – 51 ед/л, АЛТ – 28 ед/л. В общем анализе мочи – кетоны (1,5 ммоль/л) как проявление токсикоза.

На фоне респираторной поддержки респираторный ацидоз был компенсирован. К вечеру состояние ребенка стабилизировалось: температура тела, частота сердечных сокращений и сатурация соответствовали нормальным значениям.

При дальнейшем обследовании на рентгенографии органов грудной клетки очаговых теней и фокусов инфильтрации не определялось. На электрокардиограмме – брадикардия и удлинение интервала QT. При ультразвуковом обследовании сердца выявлены признаки открытого овального окна (2,5 мм в ЦДК) с лево-правым сбросом, в левом желудочке дополнительная хорда. При серологическом исследовании выявлены антитела Ig G (коэффициент позитивности – 8,0) и Ig M (авидность – 11,3) к цитомегаловирусной инфекции, а в мокроте обнаружен *Streptococcus milleri* (10^3). По данным осмотра невролога – признаки перинатальной тран-

зиторной гипоксически-ишемической энцефалопатии; консультация отоларинголога – признаки острого ринита. В повторном клиническом анализе крови гемоглобин – 107 г/л, лимфоциты – 84 %. В общем анализе мочи – фосфатурия (++).

Полученное лечение обеспечило положительный эффект, ребенок был экстубирован, признаки токсикоза с эксикозом купированы. Окончательный диагноз при выписке: ООЛ, осложненный БОС, ДН III степени, токсикоз с эксикозом I– II степени.

После настоящей госпитализации у ребенка было зарегистрировано еще 3 случая ООЛ в течении полугода, один из которых потребовал госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации. В связи с повторным тяжелым эпизодом ООЛ ребенок был направлен на магнитно-резонансную томографию: под гортанью в просвете трахеи обнаружено кистозное включение округлой формы, перекрывающее 2/3 просвета, вероятно, обуславливающее тяжесть течения и рецидивирующий характер заболевания. Проведена ларингоскопия с удалением кисты подскладочного пространства, после которой до настоящего времени (в течение 8 месяцев) повторные эпизоды ООЛ не регистрировались. При гистологическом исследовании операционного материала установлен доброкачественный характер кисты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оказании неотложной помощи по поводу крупа при ООЛ важным является своевременная высокодозная кратковременная терапия ГКС. Суспензию будесонида в ингаляциях рекомендуется использовать в дозе по 1 мг дважды с интервалом в 30 мин, либо 2 мг однократно через компрессорный или мэш-небулайзер (распыление ГКС в ультразвуковом ингаляторе может негативно

влиять на терапевтические свойства препарата) [9]. В представленном клиническом случае ребенку раннего возраста при повышенном беспокойстве и возбуждении в приступе крупа можно было применить внутримышечное введение дексаметазона в дозе 0,15–0,6 мг/кг, как следует из актуальных клинических рекомендаций [9]. По данным Быкова и соавт. (2024), однократное парентеральное введение 0,5 мг/кг дексаметазона на догоспитальном этапе детям с ООЛ снижает выраженность симптомов в течение 6 ч, предотвращает повторные обращения и является не менее эффективным, чем ингаляционное введение адекватных доз будесонида [10].

Основной причиной рецидивирующего течения ООЛ, вероятно, стала киста гортани у ребенка в описанном клиническом случае на фоне атопического фенотипа, перинатального поражения нервной системы и недоношенности в анамнезе. Оправданной была тактика лечащего врача о направлении ребенка на углубленное обследование в связи с повторными тяжелыми эпизодами. По поводу выявления анатомического образования подсвязочного пространства следует обратить внимание, что в генезе рецидивирующего ООЛ важное место занимают органические причины, которые делают анатомически узкое подсвязочное пространство ребенка раннего возраста еще более узким и нередко выявляются у недоношенных детей, имеющих в анамнезе эпизоды интубаций и ИВЛ [1].

В представленном случае при необходимости маршрутизации пациента на специализированный уровень оказания медицинской помощи имелись сложности со своевременным получением согласия законных представителей на госпитализацию, особенно при первом эпизоде ООЛ. Следует заметить, что у детей раннего возраста дос-

таточно быстро может увеличиваться степень тяжести ООЛ с нарастанием ДН, что ухудшает прогноз заболевания. Эффективная коммуникация между медицинскими работниками и законными представителями пациентов детского возраста по вопросу определения тактики лечения особенно актуальна в случае оказания неотложной помощи детям раннего возраста.

По данным городской станции скорой помощи в 2023 г. второй из двух тяжелых случаев ООЛ был у ребенка в возрасте 9 лет (оценка по шкале Уэстли на высоте крупа – 11 баллов) [11]. Тогда своевременная адекватная неотложная терапия привела к купированию основных симптомов в течение 1 ч (снижению степени тяжести по шкале Уэстли с 11 до 3 баллов) и завершению заболевания без рецидивов.

Выводы

Данный клинический случай указывает на важность своевременной оценки течения заболевания, когда при повторных тяжелых эпизодах ООЛ было назначено дополнительное обследование пациента и выявлено анатомическое образование в области подсвязочного пространства; его устранение привело к прекращению рецидивов заболевания. Важным является соблюдение актуальных протоколов лечения ООЛ в части дозировок и пути введения препаратов, используемых для купирования неотложных симптомов у пациентов раннего возраста.

В связи с редкой встречаемостью тяжелых форм крупа при ООЛ, необходимо поддерживать информированность педиатров в отношении основных факторов, которые могут изменять течение патологического процесса в сторону увеличения степени тяжести или появления рецидивов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Алексеева О.В., Нгуен В., Топилин О.Г., Коваленко И.В. Вирусный и рецидивирующий круп у детей. Медицинский совет 2019; 2: 100–105. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-100-105 / Ovsiannikov D.U., Kuzmenko L.G., Alekseeva O.V., Nguyen V., Topilin O.G., Kovalenko I.V. Viral and recurrent croup in children. *Meditsinskiy sovet* 2019; 2: 100–105. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-100-105 (in Russian).
2. Сафин А.А. Оказание экстренной медицинской помощи детям при остром обструктивном ларингите в догоспитальном периоде. Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Пермь 2024; 142–146. / Safin A.A. Emergency medical care for children with acute obstructive laryngitis in the prehospital period. Topical issues of pediatrics: proceedings of the interregional scientific and practical conference with international participation. Perm 2024; 142–146 (in Russian).
3. Toyirova R.T. Acute Laryngitis in Children. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* 2024; 2 (12): 183–185.
4. Iskhakova F.S., Akhmedova, K., Tulayev B. Symptoms of laryngitis in children, some comments about prevention measures. *Eurasian Journal of Academic Research* 2024; 4 (2): 197–201.
5. Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Шаяпова Д.Т. и др. Ингаляционный глюкокортикостероид на этапе первичной неотложной и терапевтической помощи детям в амбулаторном и стационарном звене. Поликлиника 2024; 2: 59–66. / Zakirova A.M., Fayzullina R.A., Shayarova D.T. et al. Inhaled glucocorticosteroid at the stage of primary emergency and therapeutic care for children in outpatient and inpatient settings. *Polyclinic* 2024; 2: 59–66 (in Russian).
6. Samiyeva G.U., Farida F.K. Optimisation of treatment methods for laryngotracheitis in children. *World Bulletin of Public Health* 2022; 10: 153–155.
7. Belgin U.G., Suna A., Fulya Ö. Clinical Analysis of Children Diagnosed with Recurrent Croup. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2021; 30 (1): 15–21.
8. Салова А.Л., Когут Т.А., Мозжухина Л.И. Изменения микробиоты верхних дыхательных путей у детей с обструктивным ларингитом. Российский педиатрический журнал 2021; 24 (4): 275–276. / Salova A.L., Kogut T.A., Mozhbukhina L.I. Changes in the microbiota of the upper respiratory tract in children with obstructive laryngitis. *Russian Pediatric Journal* 2021; 24 (4): 275–276 (in Russian).
9. Баранов А.А., Дайкес Н.А., Козлов Р.С. и др. Современные подходы к ведению детей с острым обструктивным ларингитом и эпиглоттитом. Педиатрическая фармакология 2022; 19 (1): 45–55. DOI: 10.15690/pf.v19i1.2373 / Baranov A.A., Daikbes N.A., Kozlov R.S. et al. Modern approaches to the management of children with acute obstructive laryngitis and epiglottitis. *Pediatric Pharmacology* 2022; 19 (1): 45–55. DOI: 10.15690/pf.v19i1.2373 (in Russian).
10. Быков Ю.В., Обедин А.Н., Зинченко О.В., Яцук И.В. Эффективность глюкокортикостероидов при интенсивной терапии острого обструктивного ларингита у детей. Обзор. Скорая медицинская помощь 2024; 25 (3): 92–97. / Bykov Yu. V., Obedin A.N., Zinchenko O.V., Yatsuk I.V. Efficacy of glucocorticosteroids in intensive care of acute obstructive laryngitis in children. Review. *Emergency Medical Services* 2024; 25 (3): 92–97 (in Russian).

11. Сафин А.А. Стальмакова Н.Д. Клинический случай оказания экстренной медицинской помощи детям при тяжелом крупе в догоспитальном периоде. Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Пермь 2024: 146–149./ *Safin A.A. Stalmakova N.D. A clinical case of emergency medical care for children with severe croup in the prehospital period. Topical issues of pediatrics: proceedings of the interregional scientific and practical conference with international participation. Perm 2024: 146–149 (in Russian).*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 2 от 26.03.2025. Получено письменное информированное добровольное согласие законных представителей ребенка на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 15.04.2025

Одобрена: 29.07.2025

Принята к публикации: 30.07.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Гуляева, О.В. Случай рецидивирующего течения острого обструктивного ларингита с тяжелыми повторными эпизодами у ребенка в возрасте 6 месяцев / О.В. Гуляева, А.С. Третьякова, Н.В. Минаева // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 145–151. DOI: 10.17816/pmj424145-151

Please cite this article in English as: Gulyaeva O.V., Tretyakova A.S., Minaeva N.V. A case of recurrent course of acute obstructive laryngitis with severe relapses in a 6-month-old baby. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 145-151. DOI: 10.17816/pmj424145-151

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 616.31-089 (092)

DOI: 10.17816/pmj424152-159

«ЕЕ ПРОФЕССИЯ – ЕЕ ЖИЗНЬ»: К 85-ЛЕТИЮ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА ФАИНЫ ИЛЬНИЧНЫ КИСЛЫХ

А.С. Благодравова¹, С.И. Рапекта¹, Ю.А. Уточкин^{1},*

О.С. Турсукова¹, Т.А. Дрокина², Н.А. Быкова¹

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Кировский государственный медицинский университет, Российская Федерация

“HER PROFESSION IS HER LIFE”: ON THE 85TH BIRTHDAY OF DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR FAINA ILYINICHNA KISLYKH

A.S. Blagonravova¹, S.I. Rapekta¹, Yu.A. Utochkin^{1},*

O.S. Tursukova¹, T.A. Drokina², N.A. Bykova¹

¹Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

²Kirov State Medical University, Russian Federation

© Благодравова А.С., Рапекта С.И., Уточкин Ю.А., Турсукова О.С., Дрокина Т.А., Быкова Н.А., 2025

e-mail: utochkinua@yandex.ru

[Благодравова А.С. – доктор медицинских наук, доцент, ректор, ORCID: 0000-0002-1467-049X; Рапекта С.И. – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0005-9643-8473; Уточкин Ю.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7430-8521; Турсукова О.С. – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по контролю качества и безопасности медицинской деятельности Клинической стоматологической больницы, ORCID: 0009-0001-2069-7197; Дрокина Т.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, ORCID: 0000-0003-3200-3110; Быкова Н.А. – ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ORCID: 0009-0009-1177-0290].

© Blagonravova A.S., Rapekta S.I., Utochkin Yu.A., Tursukova O.S., Drokina T.A., Bykova N.A., 2025

e-mail: utochkinua@yandex.ru

[Blagonravova A.S. – DSc (Medicine), Associate Professor, Rector, ORCID: 0000-0002-1467-049X; Rapekta S.I. – PhD (Medicine), Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0005-9643-8473; Utochkin Yu.A. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Healthcare Organization, ORCID: 0000-0002-7430-8521; Tursukova O.S. – PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Quality Control and Safety of Medical Activities at the Clinical Dental Hospital, ORCID: 0009-0001-2069-7197; Drokina T.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Dentistry, ORCID: 0000-0003-3200-3110; Bykova N.A. – Resident of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0009-0009-1177-0290].

Статья посвящена выдающемуся ученому, врачу-хирургу и педагогу Фаине Ильиничне Кислых, внесшей значительный вклад в развитие хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Родившись в многодетной рабочей семье, Фаина Ильинична прошла трудный жизненный путь, окончив с отличием медицинское училище и поступив на стоматологический факультет Пермского медицинского университета. После защиты кандидатской и докторской диссертаций она стала руководителем кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и деканом стоматологического факультета, подготовив десятки учеников и внедрив инновационный композиционный углеродный материал («Углекон-М») в медицинскую практику. Автор обладает обширным научным наследием, имеет более трехсот публикаций, монографии и патенты. Ее профессионализм и бескорыстный труд были высоко оценены государством и коллегами.

Ключевые слова. Хирургическая стоматология, ученый, преподаватель, общественный деятель.

The article is dedicated to the outstanding scientist, surgeon and teacher Faina Ilyinichna Kislykh, who made a significant contribution to the development of dental and maxillofacial surgery. Born into a large working-class family, Faina Ilyinichna overcame a challenging life path, graduating with honors from a medical college and entering the Faculty of Dentistry at Perm Medical University. After defending her PhD and doctoral theses, she became the head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery and the Dean of the Faculty of Dentistry. She trained dozens of students and introduced an innovative carbon composite material (Uglekon-M) into medical practice. The author has an extensive scientific heritage, more than three hundred publications, monographs and patents. Her professionalism and selfless work were highly appreciated by the government and colleagues.

Keywords. Dental surgery, scientist, teacher, public figure.

ВВЕДЕНИЕ

Фаина Ильинична Кислых родилась в 1939 г. в г. Лысьве Пермской области в большой и дружной семье Ильи Ивановича и Евдокии Никифоровны Пихтиных.

Отец, Пихтин Илья Иванович, был выходец из простой крестьянской семьи, переехавший в Лысьву из Вятской губернии. Всю свою сознательную жизнь он проработал на знаменитом Лысьвенском металлургическом заводе. Илья Иванович заслуженный металлург, чья долголетняя преданность профессии была отмечена рядом государственных наград, среди которых орден Ленина.

Мать, Пихтина Евдокия Никифоровна (в девичестве Мехрякова), также родилась в Лысьве в семье рабочего. В детстве она очень хотела учиться, однако по воле родителей путь к знаниям оказался коротким, ей было дозволено освоить лишь три класса церковно-приходской школы (несмотря на это, любовь к книгам осталась у нее на

всю жизнь). В пятнадцатилетнем возрасте Евдокия Никифоровна тайно обвенчалась с Ильей Ивановичем, которому было девятнадцать лет. Вместе они прожили долгую жизнь до золотой свадьбы. В семье родилось десять детей, Евдокия Никифоровна посвятила себя целиком и полностью служению семье: воспитывала детей, вела домашнее хозяйство. Из десяти детей – семеро получили высшее или среднее специальное образование (среди них один профессор и один заслуженный работник по рыбоводству). Евдокия Никифоровна награждена почетным званием и орденом «Мать-героиня».

Фаина Ильинична была по счету пятым ребенком, имела большое стремление к учебе, демонстрируя успехи в школьном обучении. Пройдя через разочарование от неудавшейся попытки поступить в престижный Пермский медицинский институт, она с отличием окончила Лысьвенское медицинское училище (рис. 1, а, б).



а



б

Рис. 1. Фаина Ильинична: а – в годы учебы в Лысьвенском медицинском училище; б – студентка медицинского училища за работой на практике в перевязочной

Трудовая деятельность в качестве фельдшера на станции скорой помощи в г. Перми послужила важным этапом формирования профессионального опыта. В 1958 г. Фаина Ильинична успешно поступила на стоматологический факультет Пермского медицинского института. Будучи студенткой, она отличалась успехами в учебе, неизменно получая высокие оценки, и была удостоена чести носить звание Ленинского стипендиата. В 1964 г. она завершила обучение в институте, получив диплом с отличием. Далее последовало обучение в ординатуре и аспирантуре на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. В 1971 г. была успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Оперативное устранение деформаций хрящевого отдела носа после хейлопластики при врожденных расщелинах верхней губы».

В 1996 г. Фаина Ильинична входит в состав группы ученых Пермской государствен-

ной медицинской академии, которые в творческом научно-техническом сотрудничестве с учеными Научно-исследовательского института композиционных материалов разработали новый углеродный материал «Углекон-М» [1]. Ее инновационное предложение по применению уникального углеродного материала «Углекон-М» в челюстно-лицевой хирургии отражено в докторской диссертации «Клинико-экспериментальное обоснование пластики дефектов нижней челюсти» и получило международное признание и золотую медаль на выставке «Брюссель-Эврика-96» [2].

Фаина Ильинична Кислых посвятила свыше сорока лет своей жизни служению науке и образованию в стенах Пермской медицинской академии, пройдя путь от преподавателя до руководителя кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (1992–2008 гг.) и заняв должность декана стоматологического

факультета (рис. 2–4). Ее профессионализм, бескомпромиссность, справедливость и достоинство снискали глубокое уважение коллег и восхищение студентов, заслуженно называвших ее «железной леди».



Рис. 2. Состав кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 1995 г. (1-й ряд слева направо: асс. Л.М. Ишимова; асс. М.В. Запрудина; доц. В.А. Круглова; проф. Ф.И. Кислых; доц. Н.В. Попова, доц. С.В. Мозговая, 2-й ряд слева направо: асс. О.И. Подшивалова; доц. Ю.В. Казакова; доц. Г.И. Штраубе; доц. А.Б. Дудин; 3-й ряд слева направо: асс. А.В. Тетерин; асс. В.А. Шашкин; доц. И.В. Уразова; доц. Т.Г. Гапаненко; асс. О.Ю. Матюнин)



Рис. 3. Фаина Ильинична Кислых в своем кабинете, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 1996 г.



Рис. 4. Профессор Ф.И. Кислых в операционной (ассистируют Н.В. Попова, С.И. Рапекта)

Фаине Ильиничне принадлежат свыше 325 научных трудов, пять монографий, 25 значимых патентов и множество рацпредложений [3–15]. За особые заслуги в сфере изобретательства в 2000 г. ей было присуждено звание лучшего изобретателя Пермской области.

В настоящее время ученики Фаины Ильиничны продолжают совершенствовать и развивать разработанные ею методики. Под ее наставничеством были воспитаны 30 научных специалистов, среди которых один доктор и 29 кандидатов медицинских наук [16–18].

Фаина Ильинична отмечена государством и профессиональным сообществом за значительные достижения и личный вклад в развитие хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Она удостоена высоких наград – ей вручены орден «Знак Почета», медаль ордена «За заслуги перед Отечеством II степени», орден «За заслуги перед стоматологией I степени». Ее труды отмечены также Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации и многочисленными благодарственными письмами и дипломами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Кислых Ф.И., Рапекта С.И. Хирургическое лечение дефектов нижней челюсти с использованием имплантов из углеродного композиционного материала «Углекон-М». Стоматология большого Урала. Новейшие технологии в стоматологии: материалы VI Всероссийского конгресса. Пермь 2007; 48–50. / *Kislykh F.I., Rapekta S.I. Surgical treatment of mandibular defects using carbon composite material "Uglekon-M" implants. Dentistry of the Greater Urals. The latest technologies in dentistry: proceedings of the VI All-Russian Congress. Perm 2007; 48–50 (in Russian).*
2. К юбилею профессора Фаины Ильиничны Кислых. Пермский медицинский журнал. Пермь 1999; 71–72. / *On the anniversary of Professor Faina Ilyinichna Kislykh. Perm Medical Journal 1999; 71–72 (in Russian).*

3. Франк М.М., Кислых Ф.И. Хирургическое лечение хронического пародонтита с использованием тромбоцитарной плазмы. Стоматология XXI века. Клиническая пародонтология: материалы V Всероссийского конгресса. Пермь 2005; 247–252. / *Frank M.M., Kislykh F.I.* Surgical treatment of chronic periodontitis using platelet plasma. Dentistry of the XXI century. Clinical periodontology: proceedings of the V All-Russian Congress. Perm 2005; 247–252 (in Russian).

4. Кислых Ф.И., Комлев В.В. Комплексная оценка фагоцитарного звена иммунологического гомеокинеза у больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи. Стоматология XXI века: вопросы профилактики: материалы I Общероссийского конгресса стоматологов. Пермь 2001; 170–174. / *Kislykh F.I., Komlev V.V.* Comprehensive assessment of the phagocytic component of immunological homeokinesis in patients with odontogenic phlegmon of the face and neck. Dentistry of the XXI century: issues of prevention: proceedings of the First All-Russian Congress of Dentists. Perm 2001; 170–174 (in Russian).

5. Матюнин О.Ю., Кислых Ф.И., Бобкова И.И. Фурункулы лица в амбулаторной практике хирурга-стоматолога. Стоматология XXI века: вопросы профилактики: материалы I общероссийского конгресса стоматологов. Пермь 2001; 175–179. / *Matyunin O.Y., Kislykh F.I., Bobkova I.I.* Facial boils in the outpatient practice of a dental surgeon. Dentistry of the XXI century: issues of prevention: proceedings of the First All-Russian Congress of Dentists. Perm 2001; 175–179 (in Russian).

6. Комлев В.В., Кислых Ф.И., Каплин В.Н. Состояние функциональной системы иммунобиологической защиты у больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области. Стоматология XXI века: Новейшие технологии и материалы. Пермь 2000; 124–126. / *Komlev V.V., Kislykh F.I., Kaplin V.N.* The state of the functional system of immunobiological protection in patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial region. Dentistry of the XXI century: the latest technologies and materials. Perm 2000; 124–126 (in Russian).

7. Марголин Д.А., Кислых Ф.И., Бобкова И.И. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с применением углекислого газа. Стоматология XXI века: Новейшие технологии и материалы. Пермь 2000; 128–130. / *Margolin D.A., Kislykh F.I., Bobkova I.I.* Treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region with the use of carbon dioxide. Dentistry of the XXI century: the latest technologies and materials. Perm 2000; 128–130 (in Russian).

8. Кислых Ф.И., Макуха В.А. Лечение ранений мягких тканей лица. Стоматология большого Урала. Новейшие технологии в стоматологии: материалы VI Всероссийского конгресса. Пермь 2007; 45–48. / *Kislykh F.I., Makukha V.A.* Treatment of wounds of the soft tissues of the face. Dentistry of the Greater Urals. The latest technologies in dentistry: materials of the VI All-Russian Congress. Perm 2007; 45–48 (in Russian).

9. Кислых Ф.И., Рогожников Г.И., Асташина Н.Б., Рапекта С.И. Особенности комплексного лечения больных с дефектами челюстных костей. Стоматология Большого Урала. Новейшие технологии в стоматологии: материалы VI Всероссийского конгресса. Пермь 2007; 51–57. / *Kislykh F.I., Rogozhnikov G.I., Astashina N.B., Rapekta S.I.* Features of complex treatment of patients with jaw bone defects. Dentistry of the Greater Urals. The latest technologies in dentistry: materials of the VI All-Russian Congress. Perm 2007; 51–57 (in Russian).

10. Кислых Ф.И., Уразова И.В., Матюнин О.Ю. Фурункулы лица в амбулаторной стоматологической практике. Стоматология Большого Урала. Новейшие технологии в стоматоло-

гии: материалы VI Всероссийского конгресса. Пермь 2007; 57–62. / *Kislykh F.I., Urazova I.V., Matyunin O.Y.* Facial boils in outpatient dental practice. Dentistry of the Greater Urals. The latest technologies in dentistry: materials of the VI All-Russian Congress. Perm 2007; 57–62 (in Russian).

11. *Кислых Ф.И., Швылева О.С.* Лечение абсцедирующих фурункулов лица с использованием новых технологий. Стоматология Большого Урала. Новейшие технологии в стоматологии: материалы VI Всероссийского конгресса. Пермь 2007; 62–68. / *Kislykh F.I., Shvyleva O.S.* Treatment of abscessed facial boils using new technologies. Dentistry of the Greater Urals. The latest technologies in dentistry: materials of the VI All-Russian Congress. Perm 2007; 62–68 (in Russian).

12. *Кислых Ф.И.* Профессор М.В. Костылев. Стоматология XXI века. Вопросы эндодонтии: материалы всероссийского конгресса. Пермь 2002; 129–130. / *Kislykh F.I.* Professor M.V. Kostylev. Dentistry of the XXI century. Issues of endodontics: materials of the All-Russian Congress. Perm 2002; 129–130 (in Russian).

13. *Кислых Ф.И., Снурницына З.А., Кучер А.Ю.* Частота и характер воспалительных осложнений при переломах нижней челюсти. Стоматология XXI века. Вопросы эндодонтии: материалы всероссийского конгресса. Пермь 2002; 164–168. / *Kislykh F.I., Snurnitsyna Z.A., Kucher A.Y.* The frequency and nature of inflammatory complications in fractures of the mandible. Dentistry of the XXI century. Issues of endodontics: materials of the All-Russian Congress. Perm 2002; 164–168 (in Russian).

14. *Кислых Ф.И., Суторихин Д.А.* Ультразвуковое исследование жевательных мышц у больных с одонтогенными флегмонами. Стоматология XXI века. Вопросы эндодонтии: материалы всероссийского конгресса. Пермь 2002; 155–159. / *Kislykh F.I., Sutorikbin D.A.* Ultrasound examination of the masticatory muscles in patients with odontogenic phlegmon. Dentistry of the XXI century. Issues of endodontics: materials of the All-Russian Congress. Perm 2002; 155–159 (in Russian).

15. *Кислых Ф.И., Рыжкова Т.А.* Электроодонтодиагностика зубов в области линии перелома нижней челюсти в зависимости от его клинико-рентгенологической характеристики. Стоматология XXI века. Клинические и лабораторные аспекты челюстно-лицевого протезирования. Новые технологии в стоматологии: материалы всероссийского конгресса. Пермь 2003; 139–145. / *Kislykh F.I., Ryzhkova T.A.* Electro-dental diagnostics of teeth in the area of the mandibular fracture line, depending on its clinical and radiological characteristics. Dentistry of the XXI century. Clinical and laboratory aspects of maxillofacial prosthetics. New technologies in dentistry: proceedings of the All-Russian Congress. Perm 2003; 139–145 (in Russian).

16. *Новиков А.Ю., Кислых Ф.И., Уразова И.В.* Пути повышения качества работы специалиста-стоматолога. Стоматология XXI века. Клиническая пародонтология: материалы V Всероссийского конгресса. Пермь 2005; 150–153. / *Novikov A.Y., Kislykh F.I., Urazova I.V.* Ways to improve the quality of dental specialist's work. Dentistry of the XXI century. Clinical periodontology: proceedings of the V All-Russian Congress. Perm 2005; 150–153 (in Russian).

17. *Симановская Е.Ю., Кислых Ф.И., Данилова М.А.* 70-летие высшего стоматологического образования на Урале. Стоматология XXI века. Клиническая пародонтология: материалы V Всероссийского конгресса. Пермь 2005; 290–299. / *Simanovskaya E.Y., Kislykh F.I., Danilova M.A.* 70th anniversary of higher dental education in the Urals. Dentistry of the XXI century. Clinical periodontology: proceedings of the V All-Russian Congress. Perm 2005; 290–299 (in Russian).

18. *Кислых Ф.И.* К истории кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Стоматология XXI века. Клиническая пародонтология: материалы V Всероссийско-

го конгресса. Пермь 2005; 317–323. / *Kislykh F.I.* On the history of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery. Dentistry of the XXI century. Clinical periodontology: proceedings of the V All-Russian Congress. Perm 2005; 317–323 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Благодравова А.С., Рапекта С.И., Уточкин Ю.А. – концепция статьи.

Дрокина Т.А., Быкова Н.А. – сбор данных, анализ и интерпретация данных.

Уточкин Ю.А., Рапекта С.И. – обзор литературы.

Турсукова О.С., Рапекта С.И. – подготовка проекта рукописи.

Все авторы одобрили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 31.07.2025

Одобрена: 15.08.2025

Принята к публикации: 21.08.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: «Ее профессия – ее жизнь»: к 85-летию доктора медицинских наук, профессора Фаины Ильиничны Кислых / А.С. Благодравова, С.И. Рапекта, Ю.А. Уточкин, О.С. Турсукова, Т.А. Дрокина, Н.А. Быкова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 4. – С. 152–159. DOI: 10.17816/pmj424152-159

Please cite this article in English as: Blagonravova A.S., Rapakta S.I., Utochkin Yu.A., Tursukova O.S., Drokina T.A., Bykova N.A. “Her profession is her life”: on the 85th birthday of doctor of medical sciences, professor Faina Ilyinichna Kislykh. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 4, pp. 152-159. DOI: 10.17816/pmj424152-159

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2025. Т. XLII. № 4

Выход в свет 29.08.2025. Формат 84×108/16.

Усл. печ. л. 16,8. Тираж 50 экз. Заказ № 132.

Свободная цена.

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.