ISSN 2226-762X (print), 2782-1579 (online)

ВЕСТНИК
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА «РЕАВИЗ»

Реабилитация, врач и здоровье

Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ":
Rehabilitation, Doctor and Health

http://vestnik.reaviz.ru
Том XV, №6 2025



Разрыв сифилитической аневризмы аорты
с формированием аорто-пищеводного свища
По Н.Р. Чёрной, В.В. Лосевой, Н.С. Горшкову и соавт.

Медицинский университет «Реавиз»
Самара

Частное учреждение образовательная организация высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз»

ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА «РЕАВИЗ»:
РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ

Научный журнал
Издаётся с января 2011 года. Выходит шесть раз в год
Сайт журнала http://vestnik.reaviz.ru. ISSN 2226-762X (Print), ISSN 2782-1579 (Online)
В соответствии с приказом ВАК РФ от 01.12.2015 журнал «Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье» включён в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук

№ 6. 2025. ТОМ XV

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шабалин В.Н., д-р мед. наук, профессор, академик РАН, почётный президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Лысов Н.А., д-р мед. наук, профессор, почетный ректор Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Акын Б.Э., профессор, директор программы трансплантации почки и поджелудочной железы группы клиник Флоренс Найтингейл, вице-председатель европейской ассоциации трансплантации почки (EKITA) – Европейского общества по трансплантации (ESOT), Стамбул, Турция;

Аль Брейзат А.Х., профессор, почётный президент Иорданского общества хирургов, Амман, Иордания;

Аль Мафрахи Халид Карим Раджаб, президент общества хирургов Ирака, президент совета экспертов по хирургии Министерства здравоохранения Ирака, профессор хирургии, Университет Аль-Мустансирия, Багдад, Ирак;

Амансахедов Р.Б., д-р мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник ЦНИИ туберкулёза, Москва, Россия;

Ахаладзе Д.Г., д-р мед. наук, заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Россия;

Ахтямов И.Ф., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заслуженный врач РТ, заслуженный изобретатель РТ, лауреат Государственной премии по науке и технике РТ, лауреат премии фонда им. академика Г.А. Илизарова, Казань, Россия;

Басин Е.М., д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России, Москва, Россия;

Бредер В.В., д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член Московского онкологического общества, член Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Международной ассоциации по исследованию рака легкого (IASLC), член Американского общества клинических онкологов (ASCO), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Москва, Россия;

Буланов А.Ю., д-р мед. наук, главный внештатный специалист трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Московского государственного медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

Буланов С.И., д-р мед. наук, профессор, ректор Московского медицинского университета «Реавиз», директор Академии стоматологии Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Вахаб Мохаммед Абдель, профессор, президент IASGO, руководитель центра гепатопанкреобилиарной хирургии, Университет Мансуры, Мансура, Египет;

Восканян С.Э., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный специалист по хирургии ФМБА России, Москва, Россия;

Гайворонский И.В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

EDITOR IN CHIEF
Vladimir N. Shabalin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary President of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Moscow, Honored Scientist of the Russian Federation, Russia

DEPUTY EDITOR IN CHIEF
Nikolay A. Lysov, Dr. Sci. (Med.), Professor, honorary rector Reaviz Medical University, Samara, Russia

EDITORIAL BOARD
Baris Emin Akin, Professor, Director of kidney and pancreas transplantation program at Istanbul Demiroglu University Florence Nightingale Hospital, Vice President of the European Kidney Transplantation Association (EKITA) – European Transplantation Society (ESOT), Istanbul, Turkey;

Abdel Hadi Al Breizat, Professor, Honorary President of the Jordanian Society of Surgeons, Amman, Jordan;

Kareem Rajab Al Mafrachi Khalid, President of the Society of Iraqi Surgeons, President of the Board of Surgical Experts of the Iraqi Ministry of Health, Professor of Surgery, Al-Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq;

Resulguly B. Amansakhedov, Dr. Sci. (Med.), head of the radiology department, Leading Researcher, Central TB research institute, Moscow, Russia;

Dmitriy G. Akhaladze, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, DGOI n.a. Dmitry Rogachev, Moscow, Russia;

Il'dar F. Akhtyamov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Traumatology, Orthopedics and Extreme Conditions Surgery Chair, Honored Physician of the RT, Honored Inventor of the RT, Laureate of the State Award in Science and Technology of the RT, Laureate of the Academician G.A. Ilizarov Foundation Award, Kazan, Russia;

Evgeniy M. Basin, Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Chemotherapy Department No. 17, National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Member of the Moscow Oncological Society, Member of the Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO), Member of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Member of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO), Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Moscow, Russia;

Andrey Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiologist of the Moscow City Health Department, Leading Researcher of the Biotechnology and Transfusiology Department of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

Sergey I. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of the Moscow Medical University "Reaviz", Director of the Academy of Dentistry of the Medical University "Reaviz", Moscow, Russia;

Wahab Mohammed Abdel, Professor, President of IASGO, Head of the Center for Hepatopancreobiliary Surgery, Mansoura University, Mansoura, Egypt;

Sergey E. Voskanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief for Surgical Care – Head of the Center for Surgery and Transplantology of Burnazyan Federal Medical Biological Center, Head of the Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantology and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biological Center, Chief Surgeon of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Ivan V. Gayvoronsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, department normal anatomy Military Medical Academy C.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

Гелашвили П.А., д-р мед. наук, заведующий кафедрой морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Громов М.С., д-р мед. наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, ректор Саратовского медицинского университета «Реавиз», Саратов, Россия;

Джафар Ханнан, д-р мед. наук, профессор, директор Центра клеточной терапии Университета Иордании, Амман, Иордания;

Дроздов П.А., д-р мед. наук, заместитель директора Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина по научной работе, заведующий отделением трансплантации органов и тканей человека, Москва, Россия;

Загайнов В.Е., д-р мед. наук, главный специалист по хирургии ПОМЦ, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ПИМУ, главный внештатный трансплантолог министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

Золотарев П.Н., д-р мед. Наук, доцент, певый проректор по учебной и воспитательной работе Университета «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

Каабак М.М., д-р мед. наук, профессор курса донорства и трансплантации органов Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Каримова Р.Г., д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патологической физиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, Казань, Россия;

Кастальдо К., д-р мед. наук, доцент, Департамент общественного здравоохранения, Школа медицины, Университета Неаполя Федерико II, Неаполь, Италия;

Качковский М.А., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Коновалов О.Е., д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы;

Кононец П.В., д-р мед. наук, директор НИИ клинической онкологии Национального исследовательского медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий отделением торакальной онкологии, заведующий кафедрой онкологии Сеченовского Университета, Москва, Россия;

Константинов Д.Ю., д-р мед. наук, доцент, директор института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Самара, Россия;

Кривощеков Е.П., д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;

Лерут Ян Поль, профессор, почётный директор отделения абдоминальной трансплантации Католического университета Лёвена [UCL], вице-президент Международного общества гепатохирургов [ISLS], экс-президент RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iLDLTG, исполнительный член UEMS-European Board Transplantation Surgery [EBTS], Лёвен, Бельгия;

Литвина Е.А., д-р мед. наук, профессор, куратор травматологического центра первого уровня ГКБ им. М.П. Кончаловского, врач-травматолог высшей категории, профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, член российской секции международной ассоциации АО TRAUMA, входит в преподавательский состав АО TRAUMA RUSSIA, член Ассоциации травматологов и ортопедов России, Москва, Россия;

Медведева Б.М., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела диагностики опухолей рентгенодиагностического отделения, врач-рентгенолог, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия;

Менделеева Л.П., д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора НМИЦ гематологии по научной и образовательной работе, заведующая отделением высокодозной терапии парапротеинемических гемобластозов, Москва, Россия;

Попова Л.Л., д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия;

Прохоренко И.О., д-р мед. наук, доцент, ректор Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Ржевская О.Н., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Русских А.Н., д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Красноярского государственного медицинского университета, Красноярск, Россия;

Суздальцев А.А., д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, Отличник здравоохранения РФ, заслуженный работник здравоохранения Самарской области, почётный выпускник СамГМУ, Самара, Россия;

Супильников А.А., канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Филиппов Г.А., канд. мед. наук, старший медицинский директор, клинические разработки и трансплантационная наука, Алексион, Бостон США;

Хамидова Л.Т., д-р мед. наук, заведующая научным отделением лучевой диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Pavel A. Gelashvili, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Morphology and Pathology, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Mikhail S. Gromov, Dr. Sci. (Med.), Professor, major-general medical service, rector of Saratov Medical University Reaviz, Saratov, Russia;

Jafar Hannan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Center for Cell Therapy, University of Jordan, Amman, Jordan;

Pavel A. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Head of the Department of Organ and Tissue Transplantation, Moscow, Russia;

Vladimir E. Zagaynov, Dr. Sci. (Med.), Chief Surgeon of the Volga District Medical Center, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology of PIMU, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia;

Pavel N. Zolotarev, Dr. Sci. (Med.), Docent, First Vice-Rector for Academic and Educational Work, Reaviz University, St. Petersburg, Russia;

Mikhail M. Kaabak, Dr. Sci. (Med.), professor of Organ Donation and Transplantation Course, Medical University "Reaviz", Moscow, Russia;

Rufiya G. Karimova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman, Kazan, Russia;

Clotilde Castaldo, Dr. Sci. (Med.), Docent, Department of Public Health, School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy;

Mikhail A. Kachkovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Atherosclerosis and Dyslipidemia, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Oleg E. Konovalov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba;

Pavel V. Kononets, Dr. Sci. (Med.), Director of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Thoracic Oncology, Head of the Department of Oncology, Sechenov University, Moscow, Russia;

Dmitriy Yu. Konstantinov, Dr. Sci. (Med.), Docent, Director of the Institute of Clinical Medicine of Samara State Medical University, Head of the Department of Infectious Diseases with an Epidemiology Course, Samara, Russia;

Evgeniy P. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, Samara, Russia;

Jan Paul Lerut, Professor, Honorary Director, Abdominal Transplantation Department, Catholic University of Leuven [UCL], Vice President, International Society of Hepatosurgeons [ISLS], Ex-President, RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iLDLTG, Executive, Leuven, Belgium;

Elena A. Litvina, Dr. Sci. (Med.), Professor, curator of the first level trauma center at M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, traumatologist of the highest category, professor at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Member of the Russian section of the international association AO TRAUMA. Member of the faculty of TRAUMA RUSSIA. Member of the Association of Traumatologists and Orthopaedists of Russia. One of the Russian and international leaders in the field of polytrauma and pelvic injuries, Moscow, Russia;

Bella M. Medvedeva, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Tumor Diagnostics, X-ray Diagnostics Department, Radiologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director of the National Medical Research Center for Hematology for Research and Education, Head of the Department of High-Dose Therapy of Paraproteinemic Hemoblastoses, Moscow, Russia;

Larisa L. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russia;

Inga O. Prokhorenko, Dr. Sci. (Med.), Docent, Rector of Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Olga N. Rzhevskaya, Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the Department of Kidney and Pancreatic Transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Andrey N. Russkikh, Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

Aleksey A. Suzdaltsev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology of Samara State Medical University, Honorary Public Health Worker of Samara region, Honorary Graduate of Samara State Medical University, Samara, Russia;

Aleksey A. Supilnikov, Cand. Sci. (Med.), Docent, vice-rector for scientific work, Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia;

Filippov G.A., Cand. Sci. (Med.), Senior Medical Director, Clinical Development and Transplational Science, Alexion, Boston, USA;

Layla" T. Khamidova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Radiation Diagnostics, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Хентати Абдессалем, профессор, профессор университета по торакальной хирургии в CHU Habib Bourguiba, президент Тунисской ассоциации торакальных хирургов, Сфакс, Тунис;

Цзян Гохуа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и приклинической медицины Хэйлунцзянского университета китайской медицины и фитофармакологии, Харбин, Китай;

Черкасов С.Н., д-р мед. наук, доцент, директор Медицинской высшей школы (института), заведующий кафедрой организации здравоохранения Российского государственного социального университета, Москва, Россия;

Шабанов А.К., д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Шаповалова М.А., д-р мед. наук, профессор, проректор по последипломному образованию, заведующая кафедрой экономики и управления здравоохранением с курсом последипломного образования Астраханского государственного медицинского университета, Астрахань, Россия;

Шатарат Амжад Тайсир, д-р мед. наук, вице-президент, декан по научно-исследовательской работе, профессор анатомических наук, Университет медицинских наук Акабы, Акаба, Иордания;

Шатохин В.Д., д-р мед. наук, профессор, врач-травматолог-ортопед Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;

Шумаков Д.В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела хирургии сердца и сосудов Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Abdessalem Hentati, Professor, University Professor of Thoracic Surgery at CHU Habib Bourguiba, President of the Tunisian Thoracic Surgery Association, Sfax, Tunisia;

Jiang Guohua, Dr. Sci. (Med.), professor Head of the Department of Anatomy and Preclinical Medicine at the Heilongjiang University of Chinese Medicine and Pharmacology, Harbin, China;

Sergey N. Cherkasov, Dr. Sci. (Med.), Docent, Director of the Medical Higher School (Institute), Head of the Department of Healthcare Organization, Russian State Social University, Moscow, Russia;

Aslan K. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief on anesthesiology and resuscitation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Marina A. Shapovalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Postgraduate Education, Head of the Department of Economics and Healthcare Management with a Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

Shatarat Amjad Tayseer, Dr. Sci. (Med.), Vice President, Dean of Research, Professor of Anatomical Sciences, Aqaba University of Medical Sciences, Aqaba, Jordan;

Vladimir D. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), professor, orthopedic traumatologist of Samara Regional Clinical Hospital. V.D. Seredavin. Author of 40 publications. Samara, Russia;

Dmitriy V. Shumakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiac and Vascular Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ
Яремин Б.И., канд. мед. наук, доцент, врач-хирург, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; заведующий кафедрой хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ
Самсонова Е.А., руководитель редакционно-издательского отдела Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Павлова О.Н., д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Губарев К.К., д-р мед. наук, исполнительный директор Национальной ассоциации донорства и трансплантации, заведующий хирургическим отделением координации донорства и органов и (или) тканей человека Федерального медико-биологического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

EXECUTIVE SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD
Boris I. Yaremin, Cand. Sci. (Med.), Docent, surgeon, researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

HEAD OF EDITORIAL OFFICE
Ekaterina A. Samsonova, Head of the Editorial and Publishing Department of the Medical University "Reaviz", Samara, Russia

SCIENTIFIC EDITORS
Ol'ga N. Pavlova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Chair of Physiology of Samara State Medical University, Professor of the Department of Morphology and Pathology of the Reaviz Medical University, Head of the Department of Biomedicine Transport Safety of Samara State Transport University, Samara, Russia

Konstantin K. Gubarev, Dr. Sci. (Med.), Executive Director of the National Association of Donation and Transplantation, Head of the Surgical Department for Coordination of Donation of Human Organs and (or) Tissues, Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРЕВОДЧИК
Эпин Д., Лондонский университет королевы Марии

МЕДИЦИНСКИЕ ИЛЛЮСТРАТОРЫ
Кожевникова М.С.

MEDICAL TRANSLATOR
Dar'ya Epin, Queen Mary University of London

MEDICAL ILLUSTRATOR
Mariya S. Kozhevnikova

ИЗДАТЕЛЬ
Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ
443001, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Тел./факс: (846) 333-54-51
Сайт: http://vestnik.reaviz.ru
Электронная почта: vestnik@reaviz.ru
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-45784 от 13 июля 2011 г.

Условие распространения материалов: по свободной лицензии Creative Commons с указанием авторства, некоммерческой, с сохранением условий – CC BY-NC-SA.

Журнал зарегистрирован в базе данных Crossref

© Медицинский университет «Реавиз», 2025
© Коллектив авторов, 2025

PUBLISHER
Private institution educational organization of higher education
"Reaviz Medical University"

PUBLISHER AND EDITORIAL ADDRESS
443001, Samara region, Samara, 227 Chapaevskaya street. Tel./Fax: (846) 333-54-51
Website http://vestnik.reaviz.ru
E-mail: vestnik@reaviz.ru
Certificate of registration ПИ № ФС 77-45784 on July 13th, 2011

Distribution: under a free Creative Commons license with attribution, non-profit, subject to conditions – CC BY-NC-SA.

The journal is registered in the Crossref

© Medical University "Reaviz", 2025
© Team of Authors, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ

Москвитина П.М., Павлова О.Н., Лукенюк Е.В. Исследование изменений концентрации кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона у крыс в состоянии депрессии на фоне нагрузки растительными экстрактами — 6

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Рогозина Л.А., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. Особенности полиморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек — 12

Чечко А.Н., Покровская Е.М., Красножен В.Н., Зинченко С.В. Апробация новой классификации акубаротравм: результаты до и после внедрения на передовых этапах медицинской эвакуации — 18

Белоконев В.И., Галстян Н.Э., Пономарева Ю.В. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии: патоморфологическое обоснование объема и техники операций — 25

Черенова С.Г., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Гриценко Т.А., Ломаиа Е.Г., Туркина А.Г., Давыдкин И.Л. Изменение лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции и липидного спектра у пациентов с хроническим миелолейкозом, получающим лечение ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутиниб — 34

Круглов Д.В., Круглов А.В., Круглов В.Н., Новосельцев С.В. О роли биомеханических нарушений в патогенезе первичных артериальных гипертонии и гипотонии как проявлений соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (обзор литературы) — 46

Тарасов Р.В., Титова М.А., Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г. Противотуберкулёзные терапевтические вакцины и иммунологические методы диагностики (литературный обзор) — 58

Коннова Т.В., Роганова И.В., Константинов Д.Ю., Коннова Е.П. Опоясывающий лишай у лиц молодого и среднего возраста: растущая проблема — 75

Назаров Д.С., Загородний Н.В., Айрапетов Г.А., Миронов А.Н., Лукин М.П., Карпович Н.И., Бурков Д.В. Сравнительная оценка результатов остеосинтеза переломов шейки бедренной кости методом двухопорной двухплоскостной фиксации и стандартной техникой трех параллельных винтов — 82

Шахул Хамид А.Б., Мальчевский В.А., Карпович Н.И., Призов А.П., Агафонов Д.Г., Апресян В.С., Григорян А.А. Наш опыт хирургического лечения болезни Фрайберга – Кёлера с применением аллографта из коллагеновой мембраны — 90

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

Марков И.И., Низаметдинова Д.Р. Синцитиальные связи нейроцитов – от полного отрицания к полному признанию? — 97

Шалатова М.А., Юсупова А.А., Алябьев Ф.В., Русских А.Н., Слезкин М.И., Плахотников А.В. Изменения морфофункционального состояния надпочечников при онкологическом заболевании (обзор литературы) — 105

Морозова Е.Н., Балянова Е.А., Морозов В.Н., Заболотная С.В., Михайлик Т.А. Современные представления о механизмах синтеза перилимфы во внутреннем ухе — 113

Немсцверидзе Я.Э., Супильников А.А., Аносова Е.Ю., Русских А.Н., Дорожкина Е.Д. Применение искусственного интеллекта для анализа анатомии верхнечелюстной артерии: систематический обзор — 121

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Андреева А.В., Кобелев И.М., Самбуров Г.О., Чецкая Г.Б. Достойный сын отечества: к 90-летию профессора, историка, почетного доктора Северного государственного медицинского университета Геннадия Степановича Щурова — 138

Неретин Е.Ю., Титов К.С., Якушева Т.А. Эпидемиологические особенности акральной меланомы кожи в крупном промышленном регионе (Самарская область) — 146

Бенян А.С., Пушкин С.Ю., Абашкин Н.Ю., Шамсудинов Р.Ш., Денчик А.В., Гаспарян Е.А., Крюкова У.А. Телемедицинские технологии в организации деятельности региональной службы торакальной хирургии — 155

CONTENTS

PHYSIOLOGY

Moskvitina P.M., Pavlova O.N., Lukenyuk E.V. Study of changes in the concentration of corticotropin-releasing hormone and corticosterone in rats in a state of depressive conditions under plant extract stress — 6

CLINICAL MEDICINE

Rogozina L.A., Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Davydkin I.L. Characteristic features of polymorbid pathology in elder and senile patients with chronic kidney disease — 12

Chechko A.N., Pokrovskaya E.M., Krasnozhen V.N., Zinchenko S.V. Testing a new classification of acubarotrauma: results before and after implementation at the advanced stages of medical evacuation — 18

Belokonev V.I., Galstyan N.E., Ponomareva Yu.V. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease stage 5D: pathomorphological rationale for the extent and technique of operations — 25

Cherenova S.G., Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Gratsienko T.A., Lomaia E.G., Turkina A.G., Davydkin I.L. Changes in laboratory indicators of endothelial dysfunction and lipid spectrum in patients with chronic myeloid leukemia treated with the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib — 34

Kruglov D.V., Kruglov A.V., Kruglov V.N., Novoseltsev S.V. On the role of biomechanical disorders in the pathogenesis of primary arterial hypertension and hypotension as manifestations of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system (literature review) — 46

Tarasov R.V., Titova M.A., Chumovatov N.V., Komissarova O.G. Anti-tuberculosis therapeutic vaccines and immunological diagnostic methods (literature review) — 58

Konnova T.V., Roganova I.V., Konstantinov D.Yu., Konnova E.P. Herpes zoster (shingles) in young and middle-aged persons: a growing problem — 75

Nazarov D.C., Zagorodniy N.V., Ayrapetov G.A., Mironov A.N., Lukin M.P., Karpovich N.I., Burkov D.V. Comparative evaluation of the results of osteosynthesis of femoral neck fractures using the biplane double support screw fixation and the standard technique of three parallel screws — 82

Shakhul Khamid A.B., Mal'chevskiy V.A., Karpovich N.I., Prizov A.P., Agafonov D.G., Apresyan V.S., Grigoryan A.A. Our experience with surgical treatment of Freiberg – Köhler disease using a collagen membrane allograft — 90

MORPHOLOGY, PATHOLOGY

Markov I.I., Nizametdinova D.R. Syncytial connections of neurocytes – from complete denial to complete recognition? — 97

Shalatova M.A., Yusupova A.A., Alyab'ev F.V., Russkikh A.N., Slezkin M.I., Plakhotnikov A.V. Changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in cancer (literature review) — 105

Morozova E.N., Balyanova E.A., Morozov V.N., Zabolotnaya S.V., Mikhaylik T.A. Modern ideas about the mechanisms of perilymph synthesis in the inner ear — 113

Nemstsveridze Ya.E., Supil'nikov A.A., Anosova E.Yu., Russkikh A.N., Dorozhkina E.D. Application of artificial intelligence to analyze the anatomy of the maxillary artery: a systematic review — 121

PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE

Andreeva A.V., Kobelev I.M., Samburov G.O., Chetskaya G.B. A worthy son of the fatherland: on the 90th anniversary of professor, historian, honorary doctor of Northern State Medical University Gennady Stepanovich Shchurov — 138

Neretin E.Yu., Titov K.S., Yakusheva T.A. Epidemiological features of acral melanoma in a large industrial region (Samara region) — 146

Benyan A.S., Pushkin S.YU., Abashkin N.Yu., Shamsudinov R.Sh., Denchik A.V., Gasparyan E.A., Kryukova U.A. Telemedicine technologies in the organization of the regional thoracic surgery service — 155

Андреева А.В., Беляева Р.И., Самбуров Г.О., Титова Е.А., Чецкая Г.Б.
100 лет со дня рождения известных архангельских организаторов здравоохранения, заслуженных врачей РСФСР — 165

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Чумоватов Н.В., Тарасов Р.В., Черных Н.А., Багиров М.А., Хозиков А.С.
Особенности клинического течения и лечебной тактики у курящего пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких и пневмокониозом: клиническое наблюдение — 172

Черная Н.Р., Лосева В.В., Горшков Н.С., Селяев В.С., Николаева Е.Б., Коков Л.С.
Кардиоваскулярные осложнения третичного сифилиса: разрыв аневризмы нисходящего отдела грудной аорты с последующим формированием аорто-пищеводного свища — 181

Бусырев Ю.Б., Карпов Н.В., Уварова Е.О., Гадлевски Г.С.
Видеэндоскопическая абляция большой подкожной послеоперационной серомы передней брюшной стенки — 194

Круглов Е.Е., Круглова Д.Д., Жестков А.В.
Криптококковый менингоэнцефалит у пациента с ВИЧ-инфекцией: критический анализ диагностики и лечения — 200

Бенян А.С., Геворгян А.А., Хальметова А.А., Таумова Г.Х., Адамян М.Ю., Михайлов К.М., Ёкубов М.М.
О роли и месте Компьютерной томографии коронарных артерий в скрининге и раннем выявлении сердечно-сосудистых заболеваний — 217

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Кордонова О.О., Губарев К.К., Восканян С.Э., Светлакова Д.С., Хайруллин И.Р., Абалян А.К., Петижева И.А., Щекатуров С.В., Вьюнкова Ю.Н., Куракина Ж.И., Наговицына Р.Ю., Кучкаров М.Ф., Селютин А.А., Колодвинова Д.О.
Эпидемиология дислипидемии у пациентов после трансплантации почки: многоцентровое ретроспективное когортное исследование (ЭДИС-ПТП 2025). Обоснование и дизайн исследования — 223

Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., Балкаров А.Г., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М.
Разработка критериев оценки риска тяжёлого ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени в контексте последующей перфузионной реабилитации — 231

Хайруллин И.Р., Кордонова О.О., Бойко-Рикунова А.А., Губарев К.К., Праскурничий Е.А.
Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов печеночного и почечного трансплантата — 245

Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., Балкаров А.Г., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М.
Оценка перспектив разработки перфузионного раствора нового поколения для гипотермической оксигенированной консервации донорских органов — 254

Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Яремин Б.И., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М., Хубутия М.Ш.
Машинная перфузия печени с умеренным макростеатозом: эффективность двойной гипотермической оксигенированной перфузии (D-HOPE) — 272

ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ

Потапов В.П., Каменева Л.А., Юрченко И.О., Колматаева Д.Е.
Изучение площади биоэлектрической активности жевательной группы мышц у пациентов с интактными зубными рядами — 287

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Алексеечкина О.А., Хамидова Л.Т., Владимирова Е.С., Титова Г.П., Гришин А.В.
Ультразвуковая диагностика неокклюзионной ишемии кишечника при панкреонекрозе — 295

Семибратов Н.Н., Фокин В.А., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю., Абрамов К.Б., Кондратьев Г.В., Левчук А.Г.
Оценка морфометрических параметров теменных долей головного мозга у детей при магнитно-резонансном исследовании — 304

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ — 314

Andreeva A.V., Kobelev I.M., Samburov G.O., Chetskaya G.B.
Healthcare organizers of the arkhangelsk region – graduates of the arkhangelsk state medical institute: to the 100th anniversary of their birth — 165

CLINICAL CASE

Chumovatov N.V., Tarasov R.V., Chernykh N.A., Bagirov M.A., Khozikov A.S.
Eatures of the clinical course and therapeutic tactics in a smoking patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis in combination with COPD and pneumoconiosis: clinical observation — 172

Chernaya N.R., Loseva V.V., Gorshkov N.S., Selyayev V.S., Nikolayeva E.B., Kokov L.S.
Cardiovascular complications of tertiary syphilis: rupture of the aneurysm of the descending thoracic aorta, followed by the formation of an aortoesophageal fistula — 181

Busyrev Yu.B., Karpov N.V., Uvarova E.O., Gadlevski G.S.
Videoendoscopic ablation of a large subcutaneous postoperative anterior abdominal wall seroma — 194

Kruglov E.E., Kruglova D.D., Zhestkov A.V.
Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with HIV infection: critical analysis of diagnosis and treatment — 200

Benyan A.S., Gevorgyan A.A., Khal'metova A.A., Taumova G.Kh., Adamyan M.Yu., Mikhaylov K.M., Yëkubov M.M.
On the role and place of computed tomography of coronary arteries in screening and early detection of cardiovascular disease — 217

ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

Kordonova O.O., Gubarev K.K., Voskanyan S.E., Svetlakova D.S., Khayrullin I.R., Abalyan A.K., Petizheva I.A., Shchekaturov S.V., V'yunkova Yu.N., Kurakina Zh.I., Nagovitsyna R.Yu., Kuchkarov M.F., Selyutin A.A., Kolodvinova D.O.
Epidemiology of dyslipidemia in post-kidney transplant patients: a multicenter retrospective cohort study (EDIS-PTP 2025). Rationale and design of the study — 223

Novruzbekov M.S., Yaremin B.I., Balkarov A.G., Kazymov B.I., Svishcheva P.O., Pavlova O.N., Khanova S.M.
Development of risk assessment criteria for severe ischemia-reperfusion injury in liver transplantation in the context of subsequent perfusion rehabilitation — 231

Khayrullin I.R., Kordonova O.O., Boyko-Rikunova A.A., Gubarev K.K., Praskurnichiy E.A.
Risk factors for the development of post-transplant diabetes mellitus in recipients of liver and kidney transplants — 245

Novruzbekov M.S., Yaremin B.I., Balkarov A.G., Kazymov B.I., Svishcheva P.O., Pavlova O.N., Khanova S.M.
Evaluation of the prospects for developing a next-generation perfusion solution for hypothermic oxygenated preservation of donor organs — 254

Novruzbekov M.S., Balkarov A.G., Yaremin B.I., Kazymov B.I., Svishcheva P.O., Pavlova O.N., Khanova S.M., Khubutiya M.Sh.
Machine Perfusion of Livers with Moderate Macrosteatosis: Efficacy of HOPE with Controlled Rewarming — 272

DENTAL HEALTH

Potapov V.P., Kameneva L.A., Yurchenko I.O., Kolmataeva D.E.
Study of the area of bioelectric activity of the masseter muscle group in patients with intact dentitions — 287

MEDICAL IMAGING

Alekseechkina O.A., Khamidova L.T., Vladimirova E.S., Titova G.P., Grishin A.V.
Ultrasound diagnosis of non-occlusive intestinal ischemia in pancreatic necrosis — 295

Semibratov N.N., Fokin V.A., Trufanov G.E., Yefimtsev A.Yu., Abramov K.B., Kondrat'yev G.V., Levchuk A.G.
Assessment of morphometric parameters of the parietal lobes in children using magnetic resonance imaging — 304

RULES FOR AUTHORS — 314

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.PHYS.1
УДК 616.89-008.454:615.322:57.084.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА И КОРТИКОСТЕРОНА У КРЫС В СОСТОЯНИИ ДЕПРЕССИИ НА ФОНЕ НАГРУЗКИ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

П.М. Москвитина[1], О.Н. Павлова[1], Е.В. Лукенюк[2]

[1]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[2]Приволжский государственный университет путей сообщения, ул. Свободы, д. 2В, г. Самара, 443066, Россия

Резюме. Депрессия представляет собой психическое расстройство, проявляющееся унынием, утратой интереса и удовольствия, снижением способности радоваться, ощущением вины или низкой самооценкой, а также нарушениями сна, аппетита и повышенной усталостью. Несмотря на накопленный клинический опыт, задача совершенствования методов лечения депрессий остаётся достаточно значимой. Экспериментальные исследования показали наличие потенциальных антидепрессантных свойств у водных экстрактов шелковицы белой и одуванчика лекарственного. Цель нашего исследования – изучение изменений концентрации кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона у крыс в состоянии депрессии на фоне нагрузки экстрактами шелковицы белой, одуванчика лекарственного, их смеси в соотношении 1:1 и экстрактом зверобоя продырявленного в сравнительном аспекте. *Материалы и методы.* Работа проводилась на 180 крысах-самцах линии Wistar, для моделирования депрессивного состояния использовали модель «социального» стресса. Все животные были разделены поровну на шесть групп и, согласно групповой принадлежности, получали внутрижелудочно дистиллированную воду, водные экстракты шелковицы белой, одуванчика лекарственного, их смесь в соотношении 1:1 и экстракт зверобоя продырявленного объёмом 2 мл в течение 20 суток до моделирования депрессии. Оценку нейроэндокринного статуса крыс проводили посредством определения концентрации в сыворотке крови кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона с использованием иммуноферментного анализа на 21 сутки эксперимента. *Результаты.* Установлено, что стресс-индуцированная депрессия сопровождается гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленной нарушением обратных тормозящих эффектов эндогенных глюкокортикоидов из-за дисфункции глюкокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, способствует развитию комплекса проявлений основных реакций, в частности снижению уровня нейротрофических факторов и развитию нейрогенного воспаления. *Заключение.* Нагрузка растительными экстрактами способствовала снижению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси посредством ингибирования уровня кортиколиберина и кортикстерона в условиях стресс-индуцированной депрессии, и наиболее выраженный положительный эффект демонстрирует смесь водных экстрактов шелковицы белой и одуванчика лекарственного в соотношении 1:1.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: депрессия / depression / Depression [C23.888.592.604.150.500]; стресс / stress / Stress, Psychological [F01.145.126.990]; гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось / hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Hypothalamo-Hypophyseal System [A06.407.747]; Pituitary-Adrenal System [A06.407.747.625]; кортиколиберин / corticotropin-releasing hormone / Corticotropin-Releasing Hormone [D06.472.699.327.750.200]; кортикостерон / corticosterone / Corticosterone [D04.210.500.745.432.769.344]; шелковица белая / white mulberry / Morus [B01.650.940.800.575.912.250.618.562]; одуванчик лекарственный / dandelion / Taraxacum [B01.650.940.800.575.156.100.856]; зверобой продырявленный / St. John's wort / Hypericum [B01.650.940.800.575.156.579.374]; растительные экстракты / plant extracts / Plant Extracts [D20.215.784]; антидепрессанты / antidepressants / Antidepressive Agents [D27.505.954.122.085]; крысы / rats / Rats, Wistar [B01.050.150.900.649.313.992.635.505.500]; экспериментальное моделирование / experimental modeling / Disease Models, Animal [E05.598.500.425]; фитотерапия / phytotherapy / Phytotherapy [E02.190.525.812.715].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Павлова О.Н. является научным редактором журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Для цитирования: Москвитина П.М., Павлова О.Н., Лукенюк Е.В. Исследование изменений концентрации кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона у крыс в состоянии депрессии на фоне нагрузки растительными экстрактами. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):6-11. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.PHYS.1

© Москвитина П.М., Павлова О.Н., Лукенюк Е.В., 2025
✉ Павлова Ольга Николаевна, casiopeya13@mail.ru

STUDY OF CHANGES IN THE CONCENTRATION OF CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE AND CORTICOSTERONE IN RATS IN A STATE OF DEPRESSIVE CONDITIONS UNDER PLANT EXTRACT STRESS

Polina M. Moskvitina[1], Ol'ga N. Pavlova[1], Elena V. Lukenyuk[2]

[1]Samara state medical university, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia
[2]Volga Region State Transport University, Svobody St., 2V, Samara, 443066, Russia

Abstract. Depression is a mental disorder characterized by sadness, loss of interest and pleasure, decreased ability to experience joy, feelings of guilt or low self-esteem, as well as sleep and appetite disturbances and increased fatigue. Despite the accumulated clinical experience, the task of improving depression treatment methods remains significant. Experimental studies have demonstrated the potential antidepressant properties of aqueous extracts of white mulberry and taraxacum officinale. The aim of our study was to investigate changes in the concentrations of corticotropin-releasing hormone and corticosterone in depressed rats exposed to extracts of white mulberry, taraxacum officinale, a 1:1 mixture of the two, and St. John's wort extract. *Materials and methods.* The study was conducted on 180 male Wistar rats, using a "social" stress model to simulate depression. All animals were divided equally into six groups and, according to group assignment, received intragastrically distilled water, aqueous extracts of white mulberry, common dandelion, a 1:1 mixture of both, and 2 ml of St. John's wort extract for 20 days prior to depression modeling. The rats' neuroendocrine status was assessed by determining serum corticotropin-releasing hormone and corticosterone concentrations using an enzyme-linked immunosorbent assay on day 21 of the experiment. *Results.* Stress-induced depression has been shown to be accompanied by hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, caused by impaired feedback inhibitory effects of endogenous glucocorticoids due to glucocorticoid receptor dysfunction. This, in turn, contributes to the development of a complex of underlying reactions, including decreased levels of neurotrophic factors and the development of neurogenic inflammation. *Conclusion.* Treatment with plant extracts reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by inhibiting corticotropin-releasing hormone and corticosterone levels in stress-induced depression. A 1:1 mixture of aqueous extracts of white mulberry and dandelion demonstrated the most pronounced positive effect.

Competing interests. The authors declare no competing interests. Pavlova O.N. is the journal's scientific editor. She did not participate in reviewing this work.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Cite as: Moskvitina P.M., Pavlova O.N., Lukenyuk E.V. Study of changes in the concentration of corticotropin-releasing hormone and corticosterone in rats in a state of depressive conditions under plant extract stress. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):6-11. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.PHYS.1

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия представляет собой психическое расстройство, проявляющееся унынием, утратой интереса и удовольствия, снижением способности радоваться, ощущением вины или низкой самооценкой, а также нарушениями сна, аппетита и повышенной усталостью [1, 2].

Множество исследований подтверждает возрастание распространённости депрессивных расстройств в разных возрастных группах за последние годы, что подчёркивает актуальность изучения факторов, влияющих на их возникновение и развитие [3, 4].

Исследования показывают, что хронический стресс является основной причиной появления таких психопатологий, как депрессия, тревожность и дистимии [5–7]. В патогенезе стресс-индуцированной депрессии одним из основных звеньев является гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-ОС), характерными признаками которой является высокий уровень кортиколиберина (CRH) и кортикостерона для крыс. Кортиколиберин действует на переднюю долю гипофиза через рецепторы к кортикотропин-рилизинг-фактору (CRH-1), активируя каскады вторичных посредников и приводя к секреции кортикостерона. Повышенная концентрация кортикостерона стимулирует кору надпочечников к усиленной секреции глюкокортикоидов, что обеспечивает системный стресс-ответ с изменением метаболических процессов, липидного обмена и углеводного баланса [8, 9].

Дальнейшие эффекты ГГН-ОС включают ростустойчивость к стрессу и адаптивные изменения в нейрональных сетях лимбической системы и префронтальной коры. Хроническая активация оси может приводить к гиперкортицолемии, что связано с уменьшением нейропластичности, снижением уровней нейротрофических факторов (например BDNF) и функциональными изменениями в гиппокампе, префронтальной коре и миндалинах. Эти изменения ассоциированы с проявлениями депрессивного синдрома: аффективная нередкошенность, сниженная мотивация, тревога и нарушения сна [10, 11].

Модуляторы CRH-CRH-1 сигналинга и последующая регуляция ГГН-ОС представляют интерес как потенциальные мишени для антидепрессивной терапии. Важную роль также играют взаимодействия оси с другими системами, включая моноаминергическую трансмиссию, нейрогормональные сигналы и воспалительные процессы, которые могут способствовать устойчивости или модуляции депрессивного состояния в ответ на хронический стресс [9–11].

Исследования демонстрируют связь между развитием депрессивного расстройства и окислительным стрессом вместе с воспалительными процессами. В условиях стресса возрастает секреция реактивных форм кислорода, снижается уровень АТФ, что замедляет гликолиз и уменьшает концентрацию глутатиона. В этот период при инактивации кальциевого насоса растёт концентрация кальция в цитоплазме. Деполяризация мембраны сопровождается увеличением её проницаемости и усилением окислительного повреждения ДНК. Рост уровней реактивных форм кислорода стимулирует секрецию воспалительных медиаторов, особенно простагландинов и лейкотриенов, которые могут способствовать нейродегенеративным изменениям в мозге [10, 11].

Актуальность проблемы постстрессовой депрессии объясняется её широкой распространённостью, значительными социально-экономическими последствиями и невысокой эффективностью существующих терапевтических подходов. Оптимизация методов лечения депрессий, несмотря на накопленный опыт, по-прежнему остаётся важной задачей.

Экспериментальные исследования показали наличие потенциальных антидепрессантных свойств у водных экстрактов зверобоя продырявленного, шелковицы белой и одуванчика лекарственного, которые они проявляют благодаря высокому содержанию различных биологически активных соединений [12–15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение изменений концентрации кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона у крыс в состоянии депрессии на фоне нагрузки экстрактами шелковицы белой, одуванчика лекарственного, их смеси в соотношении 1:1 и экстрактом зверобоя продырявленного в сравнительном аспекте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на 180 крысах-самцах линии Wistar шестимесячного возраста. Для моделирования депрессивного состояния у животных использовали модель «социального» стресса [16], при котором у крыс формируется агрессивный и субмиссивный характер поведения, в течение 20 дней.

Все животные были разделены поровну по принципу рандомизации на шесть групп по 30 крыс в каждой группе: 1 группа – интактные животные, к котором не применялось никаких воздействий; 2 группа – контрольная, у животных моделировали депрессивное состояние и они получали внутрижелудочно дистиллированную воду, объёмом 2 мл ежедневно в течение 20 суток с момента моделирования депрессии; 3 группа – самцы, которые с первого дня моделирования депрессии получали внутрижелудочно водный экстракт одуванчика лекарственного в дозе 75 мг/100 г массы животного, объёмом 2 мл; 4 группа – самцы, которые с первого дня моделирования депрессии получали внутрижелудочно водный экстракт шелковицы белой в дозе 75 мг/100 г массы животного, объёмом 2 мл; 5 группа – самцы, которые с первого дня моделирования депрессии получали внутрижелудочно водный экстракт зверобоя продырявленного в дозе 75 мг/100 г массы животного, объёмом 2 мл; 6 группа – самцы, которые с первого дня моделирования депрессии получали внутрижелудочно смесь водных экстрактов шелковицы белой и одуванчика лекарственного в дозе 150 мг/100 г массы животного, объёмом 4 мл.

В исследовании использовали экстракты одуванчика лекарственного, шелковицы белой и зверобоя продырявленного производства ООО «КоролевФарм» с концентрацией действующих веществ 3,5–4,0%, а смесь этих экстрактов в соотношении 1:1 готовили самостоятельно из готовых экстрактов.

Оценку нейроэндокринного статуса крыс проводили посредством определения концентрации в сыворотке крови кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона с использованием иммуноферментного анализа на 21 сутки эксперимента.

Цифровой материал всех экспериментов подвергали статистической обработке с помощью пакета программ STATISTICA Application 10.0.1011.0. (США). В работе использовались параметрические и непараметрические методы анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью изучения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в условиях стресс-индуцированной депрессии и нагрузки растительными экстрактами крыс произведено исследование концентрации кортикотропин-рилизинг гормона (рис. 1.) и кортикостерона (рис. 2) у лабораторных животных.

Согласно представленным данным, у крыс-агрессоров в состоянии депрессии по отношению к интактным животным установлено повышение концентрации кортиколиберина в сыворотке крови: у крыс 2 группы – на 79,04% ($p \leq 0,021$), у крыс 3 группы – на 57,95% ($p \leq 0,035$), 4 группы – на 53,87% ($p \leq 0,001$), 5 группы – на 48,69% ($p \leq 0,041$) и 6 группы – на 22,21% ($p \leq 0,022$). При этом у животных-агрессоров 3, 4, 5 и 6 групп концентрация кортиколиберина в сыворотке крови была ниже, чем у контрольной группы: у животных 3 группы – на 11,78% ($p \leq 0,014$) у 4 группы – на 14,06% ($p \leq 0,033$), у 5 группы – на 16,95% ($p \leq 0,024$) и у 6 группы – на 31,74% ($p \leq 0,031$).

У крыс-жертв в состоянии депрессии по отношению к интактным животным также установлено по-

вышение концентрации кортиколиберина в сыворотке крови: у крыс 2 группы – на 98,25% (p≤0,022), у крыс 3 группы – на 59,64% (p≤0,031), 4 группы – на 51,86% (p≤0,023), 5 группы – на 51,61% (p≤0,013) и 6 группы – на 31,07% (p≤0,027). При этом у животных-жертв 3, 4, 5 и 6 групп концентрация кортиколиберина в сыворотке крови была ниже, чем у контрольной группы: у животных 3 группы – на 19,47% (p≤0,022) у 4 группы – на 23,40% (p≤0,034), у 5 группы – на 23,52% (p≤0,023) и у 6 группы – на 33,89% (p≤0,001).

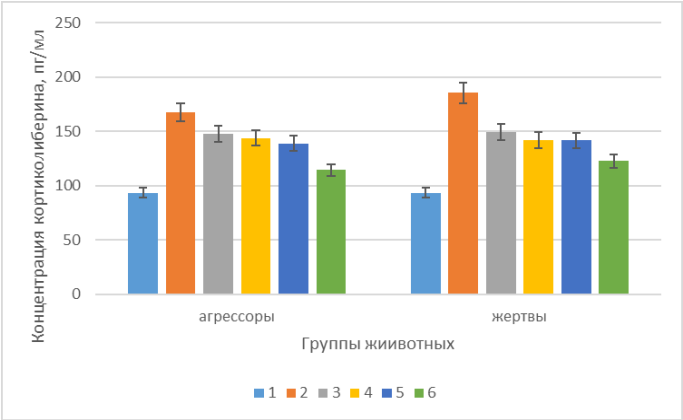


Рисунок 1. Концентрация кортиколиберина в сыворотке крови крыс-агрессоров и крыс-жертв в состоянии депрессии при нагрузке растительными экстрактами
Figure 1. Concentration of corticoliberin in the blood serum of aggressor and victim rats in a state of depression when loaded with plant extracts

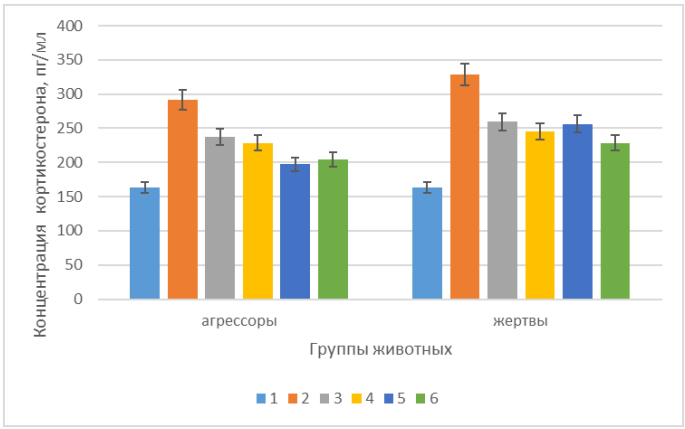


Рисунок 2. Концентрация кортикостерона в сыворотке крови крыс-агрессоров и крыс-жертв в состоянии депрессии при нагрузке растительными экстрактами
Figure 2. Concentration of corticosterone in the blood serum of aggressor and victim rats in a state of depression under load with plant extracts

Согласно представленным данным, у крыс-агрессоров в состоянии депрессии по отношению к интактным животным установлено повышение концентрации кортикостерона в сыворотке крови: у крыс 2 группы – на 78,43% (p≤0,011), у крыс 3 группы – на 45,04% (p≤0,026), 4 группы – на 39,94% (p≤0,028), 5 группы – на 20,94% (p≤0,042) и 6 группы – на 25,28% (p≤0,024). При этом у животных-агрессоров 3, 4, 5 и 6 групп концентрация кортикостерона в сыворотке крови была ниже, чем у контрольной группы: у животных 3 группы – на 18,71% (p≤0,001), у 4 группы – на 39,94% (p≤0,035), у 5 группы – на 20,94% (p≤0,019) и у 6 группы – на 25,28% (p≤0,001).

У крыс-жертв в состоянии депрессии по отношению к интактным животным также установлено повышение концентрации кортикостерона в сыворотке крови: у крыс 2 группы – на 101,23% (p≤0,024), у крыс 3 группы – на 58,76% (p≤0,042), 4 группы – на 50,15% (p≤0,015), 5 группы – на 57,07% (p≤0,027) и 6 группы – на 40,09% (p≤0,018). При этом у животных-жертв 3, 4, 5 и 6 групп концентрация кортикостерона в сыворотке крови была ниже, чем у контрольной группы: у животных 3 группы – на 21,11% (p≤0,031), у 4 группы – на 25,38% (p≤0,022), у 5 группы – на 21,94% (p≤0,005) и у 6 группы – на 30,39% (p≤0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что стресс-индуцированная депрессия сопровождается гиперактивацией ГГН-оси, что, по всей вероятности, связано с нарушением отрицательной обратной связи эндогенных глюкокортикоидов из-за дисфункции глюкокортикоидных рецепторов. Это подтверждается повышением уровней кортиколиберина и кортикостерона на фоне комплекса таких проявлений у животных, как нарушения психоэмоционального статуса [17], снижение концентрации нейротрофических факторов, рост концентрации провоспалительных цитокинов и образование нейроиммунотоксичных свободных радикалов [18, 19]. Дополнительно развитие нейрогенного воспаления на фоне гиперактивации ГГН-оси косвенно свидетельствует о снижении чувствительности глюкокортикоидных рецепторов, поскольку в физиологических условиях повышенные уровни гормонов коры надпочечников должны снижать воспаление. Подтверждение наших предположений нашло отражение в работах других исследователей, где описано, что стресс-индуцированная активация симпатической нервной системы в сочетании со стероидной резистентностью способствует активации микроглии в мозге и макрофагов/моноцитов на периферии, что приводит к нейрогенному воспалению [20, 21]. Недостаточная функция глюкокортикостероидных рецепторов, связывающихся с кортизолом/

кортикостероном и формирующих каскады внутриклеточных молекулярных механизмов, направленных на стимуляцию противовоспалительных путей, позволяет определить факторы, приводящие к данной дисфункции при стресс-индуцированных и депрессивных расстройствах. В частности, наблюдается снижение транслокации глюкокортикостероидных рецепторов из цитоплазмы в ядро, с влиянием на фосфорилирование через MAPK-путь, а также усиление взаимодействия рецепторов с транскрипционными факторами, связанными с нейровоспалением, в частности NF-κB [22]. Нагрузка крыс растительными экстрактами, в свою очередь, демонстрирует способность снижать активность ГГН-оси посредством уменьшения концентрации в крови крыс кортиколиберина и кортикостерона в условиях стресс-индуцированной депрессии, вероятно за счёт влияния на механизмы отрицательной обратной связи через воздействие на глюкокортикоидные рецепторы и различные биологически активные посредники: гормоны, ферменты, цитокины и др.

ВЫВОДЫ

Стресс-индуцированная депрессия сопровождается гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленной нарушением обратных тормозящих эффектов эндогенных глюкокортикоидов из-за дисфункции глюкокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, способствует развитию комплекса проявлений основных реакций, в частности снижению уровня нейротрофических факторов и развитию нейрогенного воспаления. Нагрузка растительными экстрактами способствует снижению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси посредством ингибирования уровня кортиколиберина и кортикстерона в условиях стресс-индуцированной депрессии, и наиболее выраженный положительный эффект демонстрирует смесь водных экстрактов шелковицы белой и одуванчика лекарственного в соотношении 1:1.

Литература [References]

1 Волель Б.А., Сорокина О.Ю. Невротическая депрессия: подходы к терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1(2)):69-74. Volel B.A., Sorokina O.Yu. Neurotic depression: approaches to therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(1(2)):69-74. (In Russ.)

2 Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(2):3-19. Grigoryan G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B., et al. Molecular and cellular mechanisms of depression. The role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters, and trophic factors in the genesis of depressive disorders. *Advances in Physiological Sciences*. 2014;45(2):3–19. (In Russ.)

3 Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(1):31-48. Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Mazo G.E. Basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part II. *Advances in physiological sciences*. 2021;52(1):31-48. (In Russ.) https://doi.org/10.31857/S0301179821010033

4 Курсаков А.А., Сирота Н.А., Московченко Д.В., Ялтонский В.М., Ялтонская А.В. Современные представления о природе и патогенезе депрессии (психологический аспект). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(1–2):4–9. 4 Kursakov A.A., Sirota N.A., Moskovchenko D.V., Yaltonsky V.M., Yaltonskaya A.V. Modern concepts of the nature and pathogenesis of depression (psychological aspect). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(1–2):4–9. (In Russ.)

5 Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г. Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии. М.: РАН. 2020:230. Ivanets N.N., Kinkul'kina M.A., Tikhonova YU.G. Depressivn·yye rasstroystva monopolyarnogo techeniya: klinika, dif-ferentsirovann·yye podkhody k terapii. Moscow: RAN. 2020:230. (In Russ.)

6 Уфимцева М.А. Стресс и депрессия в современном мире. Научный Лидер. 2023;20(118):68–70. Ufimtseva M.A. Stress and depression in the modern world. Scientific Leader. 2023;20(118):68–70. (In Russ.)

7 Солонина Д.А., Николаева И.В. Физическая активность как инструмент борьбы с депрессией и стрессом. *Тенденции развития науки и образования*. 2024;111-6:141–143. Solonin D.A., Nikolaeva I.V. Physical activity as a tool for combating depression and stress. *Trends in Science and Education*. 2024;111 6:141–143. (In Russ.)

8 Узбеков М.Г. Окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(3):73–82. Uzbekov M.G. Oxidative stress and depression: pathogenesis issues. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(3):73–82. (In Russ.)

9 Баранов А.П., Струтынский А.В., Панченко Л.Ф. и др. Особенности вегетативной дисфункции, активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. *Патогенез*. 2016;14(2):66–70. Baranov A.P., Strutynsky A.V., Panchenko L.F. et al. Features of autonomic dysfunction, activity of the proinflammatory cytokine system and the state of oxidative stress in patients with chronic heart failure and depressive disorders. *Pathogenesis*. 2016;14(2):66–70. (In Russ.)

10 Кащенко С.А., Кормаченко К.А., Мусаелян М.Г. и др. Идентификация биомаркеров депрессии: перспективы использования в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2025;125(5):51–55. Kashchenko S.A., Kormachenko K.A., Musaelyan M.G., et al. Identification of depression biomarkers: prospects for use in clinical practice. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(5):51–55. (In Russ.)

11 Калуев А.В., Демин К.А., Волгин А.Д. Генные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2019;4-1:48–50. Kaluev A.V., Demin K.A., Volgin A.D. Gene mechanisms of the pathogenesis of anxiety and depression in experimental models. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2019; 4-1:48–50. (In Russ.)

12 Филатова О.В., Мамышев Д.Д., Русин Е.Е. Лекарственные растения с нейропротективными свойствами. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2024;2:55-59. Filatova O.V., Mamyshev D.D., Rusin E.E. Medicinal plants with neuroprotective properties. Scientific review. Medical sciences. 2024;2:55-59. (In Russ.) https://doi.org/https://doi.org/10.17513/srms.1394
13 Буданцев А.Л., Приходько В.А., Варганова И.В., Оковитый С.В. Биологическая активность hypericum perforatum L. (Hypericaceae): обзор. *Фармация и фармакология.* 2021;9(1):17-31. Budantsev A.L., Prikhodko V.A., Varganova I.V., Okovityi S.V. Biological activity of hypericum perforatum L. (Hypericaceae): a review. *Pharmacy & Pharmacology.* 2021;9(1):17-31. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-1-17-31
14 Ахмедов Ф.А. Фармакологические исследования разработанного корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023;22(3):175–179. Akhmedov F.A. Pharmacological studies of the developed corrected complex solution containing rosehip and white mulberry fruit extract. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2023;22(3):175–179. (In Russ.)
15 Li Y.C., Shen J.D., Li Y.Y., Huang Q. Antidepressant effects of the water extract from Taraxacum officinale leaves and roots in mice. *Pharm. Biol.* 2014;52(8):1028-1032. https://doi.org/10.3109/13880209.2013.876432
16 Kudryavtseva N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav*. 1991;17(5):285–291.
17 Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. Изучение психотропных эффектов семакса на различных моделях стресса. *Астраханский медицинский журнал.* 2017;1:72-81. Yasenyavskaya A.L., Murtalieva V.Kh. Study of psychotropic effects of Semax on various stress models. *Astrakhan Medical Journal.* 2017;1:72-81. (In Russ.)
18 Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. [и др.] Экспериментальное обоснование применение Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;12:718-723. Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Murtalieva V.Kh. [et al.] Experimental justification for the use of Semax as a modulator of the immune response in a model of "social" stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018;12:718–723. (In Russ.)
19 Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Murtalieva V.Kh. [et al.] Influence of Semax on the intensity of redox reactions in immunocompetent organs in the conditions of "social" stress. *Archiv EuroMedica*. 2019;2:90-93.
20 Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary im-perative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22-34. https://doi.org/10.1038/nri.2015.5
21 Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы. *Журнал Психическое здоровье*. 2017;8:27-34. Kasyanov E.D., Mazo G.E. Functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression: the current state of the problem. *Mental Health Journal.* 2017;8:27-34. (In Russ.)
22 Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. [и др.] Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройствэ. *Успехи физиологических наук.* 2014;45(2):3-19. Grigoryan G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B. [et al.] Molecular and cellular mechanisms of depression. The role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters and trophic factors in the genesis of depressive disorders. *Advances in Physiological Sciences*. 2014;45(2):3-19. (In Russ.)

Авторская справка

Москвитина Полина Михайловна
Преподаватель кафедры физиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-0666-7442
Вклад автора: написание текста работы.

Павлова Ольга Николаевна
Д-р биол. наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-8055-1958; casiopeya13@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования.

Лукенюк Елена Викторовна
Канд. техн. наук, доцент, доцент кафедры «Безопасность жизнедеятельности и экология», Приволжский государственный университет путей сообщения.
ORCID 0000-0002-5482-3075; e.v.lukenjuk@samsmu.ru
Вклад автора: сбор и обработка материала, научное редактирование текста работы.

Author's reference

Polina M. Moskvitina
Lecturer, Department of Physiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-0666-7442
Author's contribution: writing the text of the work.

Ol'ga N. Pavlova
Dr. Sci. (Biol.), Docent, Head of the Department of Physiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-8055-1958; casiopeya13@mail.ru
Author's contribution: developing the research concept.

Elena V. Lukenyuk
Cand. Sci. (Tech.), Docent, Associate Professor, Life Safety and Ecology Department, Volga Region State University of Railway Transport.
ORCID 0000-0002-5482-3075; e.v.lukenjuk@samsmu.ru
Author's contribution: collection and processing of material, scientific editing of the text.

Статья поступила 01.12.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received December, 1st 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.1
УДК 616.61-036.12-053.9:616-082

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Л.А. Рогозина, О.А. Рубаненко, А.О. Рубаненко, И.Л. Давыдкин

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Резюме. *Цель исследования:* изучить распространённость и особенности полиморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек в амбулаторной практике. *Материалы и методы.* Проведено одномоментное кросс-секционное исследование 787 пациентов с ХБП: 630 человек пожилого возраста (медиана 67 лет) и 157 человек старческого возраста (медиана 77 лет). Оценивались ИМТ, СКФ по формуле CKD-EPI, протеинурия, сопутствующая патология, липидный профиль, осведомленность о ХБП. *Результаты.* Ожирение выявлено у 53,2% пациентов пожилого и 46,1% старческого возраста. Артериальная гипертензия диагностирована у 84,3% и 93,6%, сахарный диабет – у 85,6% и 92,4% соответственно. Наиболее часто встречались С2 (51,3% и 46,2%) и С3 (23,5% и 40,2%) стадии ХБП. Осведомленность о наличии ХБП составила лишь 10,6% в первой группе и 21,0% во второй. Консультацию нефролога получили только 26% и 22,9% пациентов соответственно. *Заключение.* У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП отмечается высокая распространённость факторов кардиоваскулоренометаболического риска при критически низкой осведомленности о почечной патологии и недостаточном нефрологическом контроле.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: хроническая болезнь почек / renal insufficiency, chronic [D051436]; пожилой возраст / aged [D000368]; старческий возраст / aged, 80 and over [D000369]; полиморбидность / multimorbidity [D000071069]; кардиоренальный синдром / cardiorenal syndrome [D000072096]; метаболический синдром / metabolic syndrome [D024821]; ожирение / obesity [D009765]; артериальная гипертензия / hypertension [D006973]; сахарный диабет 2 типа / diabetes mellitus, type 2 [D003924]; скорость клубочковой фильтрации / glomerular filtration rate [D005919]; протеинурия / proteinuria [D011507]; коморбидность / comorbidity [D015897]; сердечно-сосудистые заболевания / cardiovascular diseases [D002318]; амбулаторная помощь / ambulatory care [D000553]; факторы риска / risk factors [D012307]; хроническая сердечная недостаточность heart failure [D006333]; гериатрия / geriatrics [D005853].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно требовалось.

Для цитирования: Рогозина Л.А., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. Особенности полиморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):12–17. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.1

CHARACTERISTIC FEATURES OF POLYMORBID PATHOLOGY IN ELDER AND SENILE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Larisa A. Rogozina, Olesya A. Rubanenko, Anatoliy O. Rubanenko, Igor' L. Davydkin

Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

Abstract. *Objective:* to study the prevalence and characteristics of polymorbid pathology in elderly and senile patients with chronic kidney disease in outpatient practice. *Materials and methods.* A cross-sectional study of 787 CKD patients was conducted: 630 elderly patients (median age 67 years) and 157 senile patients (median age 77 years). BMI, GFR by CKD-EPI formula, proteinuria, comorbidities, lipid profile, and CKD awareness were assessed. *Results.* Obesity was detected in 53.2% of elderly and 46.1% of senile patients. Arterial hypertension was diagnosed in 84.3% and 93.6%, diabetes mellitus in 85.6% and 92.4%, respectively. CKD stages C2 (51.3% and 46.2%) and C3 (23.5% and 40.2%) were most common. CKD awareness was only 10.6% in the first group and 21.0% in the second. Only 26% and 22.9% of patients received nephrological consultation, respectively. *Conclusion.* Elderly and senile patients with CKD demonstrate high prevalence of cardiovasculorenal metabolic risk factors with critically low awareness of kidney disease and insufficient nephrological control.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Compliance with ethical standards. The authors confirm that the rights of the subjects participating in the study were respected, including obtaining informed consent where required.

Cite as: Rogozina L.A., Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Davydkin I.L. Characteristic features of polymorbid pathology in elder and senile patients with chronic kidney disease. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):12–17. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.1

© Рогозина Л.А., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л., 2025
✉ Рубаненко Олеся Анатольевна, olesya.rubanenko@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в общей популяции с возрастом чаще диагностируется хроническая болезнь почек (ХБП), а также терминальная стадия почечной недостаточности (ХПН). ХБП олицетворяет общемировую проблему, повышающую не только смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но и общую смертность от всех причин [1, 2]. У людей пожилого и старческого возраста наблюдается снижение структурных и функциональных возможностей почек, которое проявляется в снижении расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), однако, очевидно, что это не единственный фактор, определяющий развитие или прогрессирование ХБП [3]. Одновременно с этим в пожилом и старческом возрасте отмечается рост сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, а также фиксируется увеличение количества госпитализаций в год, нарушений когнитивной функции больных и, как следствие, низкое качество жизни [4]. Сегодня подчёркивается тесная патофизиологическая взаимосвязь этих состояний с общими механизмами развития, что, в итоге, стало пониматься как кардиоренометаболический синдром [5, 6]. Распространённость кардиоваскулоренометаболического (КВПМ) синдрома в популяции пациентов пожилого и старческого возраста изучена недостаточно. Изучение клинического фенотипа и патофизиологической взаимосвязи между ХБП, сердечно-сосудистой патологией, диабетом и ожирением требует дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – показать распространённость и значимость полиморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе поликлиник г. Самары проведено одномоментное кросс-секционное (поперечное) исследование 787 пациентов пожилого и старческого возраста с наличием ХБП различной стадии. Все пациенты разделены на две группы по возрасту, в соответствии с классификацией ВОЗ: 1 группу составили 630 человек пожилого возраста, медиана возраста в группе 67 лет (63,0;71,0, $p<0,001$); 2 группу составили 157 человек в возрасте от 75 до 90 лет, медиана возраста в группе 77 лет (75,0;82,0, $p<0,001$). В каждой группе преобладали женщины. В группе пожилого возраста 43,2% мужчин и 56,8% женщин ($p=0,004$). Во 2 группе пациентов старческого возраста 30,6% мужчин и 69,4% женщин ($p=0,004$). Критериями невключения в исследование являлись: СД 1-го типа, острый коронарный синдром, онкологическая патология в период активного лечения, острые инфекционные заболевания.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле [7]: ИМТ=m тела (кг) / рост ($м^2$) [8].

Расчёт скорости клубочковой фильтрации производился по формуле CKD-EPI с использованием почечного калькулятора:

$$СКФ=141\times\min(Scr/к,1)\alpha\times\max(Scr/к,1) - 1,209\times0,993^{возраст}\times1,018\ (для\ ♂)\times 1,159\ (для\ негроидной\ расы),$$

где Scr – креатинин сыворотки (мг/дл); К – коэффициент для ♀ = 0,7, для ♂ = 0,9 или 1; α – для ♀ = –0,329, для ♂ = –0,411.

Полученные результаты подвергли статистической обработке в программе IBM SPSS Statistics 25 PS for Windows 11 (IBM, USA). Соответствие нормальному закону проверяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса. При подчинении закону нормального распределения количественные данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M(SD)). При отклонении количественных показателей от нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25 процентиль (Q1) и 75 процентиль (Q3).

Для определения статистических различий для двух несвязанных групп применяли критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни. Критическое значение уровня значимости (p) принимали с учётом метода применяемой статистики $p<0,05$.

Для расчёта статистической значимости различий качественных признаков в случае, если количество наблюдений в любой из ячеек таблицы с результирующими данными было 10 и более, применяли критерий χ^2 Пирсона; если количество наблюдений составляло от 5 до 9, то использовали поправку Йетса на непрерывность; при количестве наблюдений в любой из ячеек менее 5 применяли точечный тест Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании получены следующие результаты. ИМТ был определён у 272 человек. В 1 группе пациентов пожилого возраста значения массы тела распределились следующим образом: нормальный вес имели всего 52 человека, что составило 19,1%, избыточный вес имели 76 человек (27,9%). Ожирение 1 степени отмечалось у 88 человек (32,4%), ожирение 2 степени наблюдалось у 44 человек (16,2%), ожирение 3 степени соответственно у 12 человек (4,4%). Таким образом, 56 человек (20,8%) имели морбидное ожирение. Медиана веса в группе составила 85,0 килограмм (75,0;95,0).

В группе пациентов старческого возраста ИМТ определён у 65 человек. Нормальный вес имели 16 человек, что составило 24,6%. Избыточный вес выявлен у 19 человек (29,2%), а ожирение 1, 2 и 3 степени распределены как 22 (33,8%), 5 (7,7%) и 3 (4,6%) соответственно. Морбидное ожирение диагностировано у 8 человек (12,3%). Медиана веса в группе составила 78,0 килограмм (67,0;89,0).

Полученные данные указывают на очевидную распространённость данного фактора риска среди пациентов пожилого и старческого возраста [9, 10].

У пациентов исследуемых групп наиболее частой сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь. В 1 группе данное заболевание имели 531 человек (84,3%), во 2 группе – 147 человек (93,6%).

Сахарный диабет среди пациентов исследуемых групп встречался значительно чаще нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). В группе пожилых пациентов сахарный диабет встречался у 539 человек (85,6%), в то время как НТГ – у 91 человека (14,4%). Во 2 группе пациентов сахарный диабет наблюдался у 145 человек (92,4%), НТГ – у 12 человек (7,6%).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана у 485 человек 1 группы и 132 человек 2 группы. При расчёте СКФ у пациентов обеих групп получены следующие показатели. В 1 группе 105 человек (21,6%) имели СКФ≥90 мл/мин, что соответствует 1 стадии ХБП, во 2 группе такое значение СКФ наблюдалось всего у 12 человек (9,1%). В обеих группах исследования наиболее часто встречалась ХБП 2 и 3 стадии. В 1 группе пациентов с С2 ХБП было 249 человек (51,3%), с С3 ХБП – 114 человек (23,5%). Во 2 группе С2 ХБП наблюдалась у 61 пациента (46,2%), С3 – у 53 пациентов (40,2%).

Наименьшее количество человек в обеих группах соответствовали С4 и С5 стадиям ХБП. В 1 группе С4 ХБП имели 14 человек (2,9%), С5 ХБП – 3 человека (0,6%), во 2 группе – 5 человек (3,78%) и 1 человек (0,8%) соответственно.

Показатель суточной протеинурии оценивался у 81 человека (12,8%) пациентов в 1 группе и у 19 пациентов (12%) во 2 группе. Медиана суточной протеинурии составила 1,0 г/л (1,0;2,0) в 1 группе и 2,0 г/л (1,0;3,0) во 2 группе (p=0,528).

Важным фактом является осведомлённость пациента о наличии ХБП. При выяснении анамнеза в 1 группе получены следующие значения: знают о ХБП более года 50 человек (7,9%), знают о ХБП менее 1 года – 17 человек (2,7%), во 2 группе знают о ХБП более года 28 человек (17,8%), знают о ХБП менее 1 года – 5 человек (3,2%). Большинство из включённых в исследование пациентов не имели информации о наличии ХБП: 563 человека (89,4%) в 1 группе и 124 человека (79,0%) во 2 группе. У пациентов пожилого и старческого возраста, включённых в исследование, была выявлена высокая распространённость СС3 (табл. 1).

Артериальная гипертензия оказалась наиболее распространённой сопутствующей патологией в обеих возрастных группах, при этом во 2 группе она встречалась чаще, чем в 1 группе. У пациентов старческого возраста чаще встречались III и IV функциональные классы ХСН, по сравнению с пациентами пожилого возраста.

При изучении показателей липидного обмена исследуемых групп значимых различий между группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 1. Распространённость сердечно-сосудистой патологии в группе лиц пожилого и старческого возраста
Table 1. Prevalence of cardiovascular pathology in the group of elderly and senile people

Признак	1 группа (n=630)	2 группа (n=157)	p
АГ, n (%)	531 (84,3%)	147 (93,6%)	0,002
Перенесенный ИМ, n (%)	95 (13,5%)	33 (21,0%)	0,018
ЧКВ, n (%)	23 (3,7%)	9 (5,7%)	0,258
АКШ, n (%)	20 (3,2%)	12 (7,6%)	0,021
ФП, n (%)	65 (10,3%)	25 (15,9%)	0,067
NYHA I, n (%)	248 (39,4%)	37 (23,6%)	<0,001
NYHA II, n (%)	169 (26,9%)	45 (28,7%)	
NYHA III, n (%)	54 (8,6%)	41 (26,1%)	
NYHA IV, n (%)	11 (1,7%)	11 (7,0%)	

Таблица 2. Показатели липидного обмена в исследуемых группах
Table 2. Lipid metabolism indicators in the study groups

Признак	1 группа	2 группа	p-значение
ОХ ммоль/л	6,00 (4,85;7,00)	6,00 (4,80;6,87)	0,460
ЛПНП ммоль/л	1,70 (1,10;2,80)	1,60 (1,00;2,75)	0,333
ЛПВП ммоль/л	2,60 (1,58;4,00)	3,00 (1,70;4,30)	0,314
ТГ ммоль/л	1,70 (1,13;2,30)	2,00 (1,20;2,60)	0,099

При изучении социального статуса и образования пациентов значения распределились следующим образом: среди пациентов нашего исследования, обращавшихся в поликлинику, преобладали пенсионеры (96% в 1 группе и 90,6% во 2 группе).

В группе пациентов пожилого возраста 91 человек (16,9%) имеет среднее образование, 250 человек (46,6%) – средне-специальное и 196 человек (36,5%) – высшее образование. Во 2 группе лиц старческого возраста 30 человек (22,4%) имеют среднее образование, 63 человека (47,0%) – средне-специальное и 41 человек (30,6%) – высшее образование.

При изучении обращаемости к специалистам в течение года консультацию эндокринолога в 1 группе из 630 человек посетили 389 человек (61,7%), а к нефрологу обращались всего 164 пациента (26%). Во 2 группе из 157 человек эндокринолога посетили 104 человека (66,2%), консультацию нефролога получили только 36 человек, что составила 22,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В научных исследованиях последних лет показано не только повышение риска развития сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета, но и прогрессирующее снижение функции почек при показателе ИМТ >30 кг/м^2 [11, 12]. В нашем исследовании было выявлен среди пациентов пожилого (144 человека – 53,2%) и старческого возраста (30 человек – 46,1%) высокий процент пациентов с ожирением. Большую долю составляли лица, имеющие разные степени выраженности ожирения, что согласуется с международными данными [13]. В ходе исследования было обнаружено различие в распределении степени ожирения между разными возрастными группами. В частности, было выявлено повышенное количество случаев второй степени ожирения среди пожилых людей. Это может свидетельствовать о том, что с возрастом состав тканей тела изменяется [14]. В старческом возрасте увеличение количества жировой ткани часто сопровождает саркопению. У пациентов пожилого возраста количество бурой жировой ткани снижается в 3 раза, именно она трансформирует избыточную энергию в тепло, и практически вся масса жировой ткани состоит из белых адипоцитов, обладающих эндокринной активностью с формированием вторичного гиперпаратиреоза на фоне сниженного уровня витамина D, что отражает преобладание катаболических процессов в организме [7, 15]. Естественное старение организма сопровождается множеством функциональных и структурных изменений в почках, приводящих к снижению рСКФ и формированию ХБП, особенно на фоне резистентности к инсулину, повышения артериального давления, липотоксичности и увеличения давления в клубочках [16]. В настоящее время, в соответствии со СКФ, проводится оценка стадии ХБП. СКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м^2 в течение 3-х и более месяцев подтверждает нарушение функции почек. Ранние стадии ХБП (1–2-я) при уровне СКФ от 60 до ≥90 мл/мин на 1,73 м^2 преимущественно протекают бессимптомно. Как правило, наиболее распространённой стадией ХБП в реальной клинической практике является 3 (3а-б) с умеренным снижением уровня СКФ до 30–59 мл/мин на 1,73 м^2. В собственном исследовании получены следующие данные, в группе лиц пожилого возраста наиболее часто (51,1%) встречались пациенты с рСКФ, соответствующей 2 стадии ХБП (60–89 мл/мин на 1,73 м^2) и почти каждый второй человек (40,8%) в группе пациентов старческого возраста имел рСКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73 м^2. По нашим данным количество пациентов с выраженной ХБП в группах сравнения статистически значимо не различались. Предполагаем, что чаще больные с глубокими стадиями ХБП наблюдаются в диализных центрах и редко посещают врачей других специальностей.

На текущий момент тяжесть повреждения почек, независимо от причины поражения, требует одновременного мониторинга двух клинически важных показателей – экскреция альбумина/протеина в моче и рСКФ [17, 18]. С точки зрения морфологии и функции почек, наличие альбуминурии подтверждает нарушение целостности гломерулярного аппарата либо нарушение функции проксимальных канальцев. В настоящее время альбуминурия остаётся надежным показателем раннего либо субклинического течения ХБП. Результаты нашего исследования говорят о редком применении критерия альбуминурии в суточной моче в амбулаторной клинической практике. Показатель суточной протеинурии оценивался у 81 человека (12,8%) пациентов в 1 группе и у 19 пациентов (12%) во 2 группе. Выраженные изменения протеинурии в обеих группах позволяют предположить, что данный маркер чаще используется, как индикатор лечения у пациентов с уже сформировавшимися типичными морфологическими почечными изменениями, характерными для гломерулосклероза.

Учитывая длительную бессимптомную стадию, осведомлённость о ХБП остаётся крайне низкой. По данным нашего исследования в 1 группе знают о ХБП более 1 года всего 50 человек (7,9%), знают о ХБП менее 1 года – 17 человек (2,7%), во 2 группе осведомлены о наличии ХБП более 1 года 28 человек (17,8%), менее 1 года – 5 человек (3,2%). Большая часть наблюдаемых пациентов в поликлиниках города не имели информации о наличии ХБП, что

составило 563 человек (89,4%) в 1 группе и 124 (79,0%) во 2 группе, принимавших участие в исследовании. Традиционно низкая осведомлённость и выявляемость ХБП часто приводит не только к её прогрессированию, но в первую очередь, к сердечно-сосудистым осложнениям и сердечно-сосудистой смерти. Риск коронарных вмешательств закономерно выше у пациентов не только с более низкими стадиями ХБП, но и более старшим возрастом пациентов. Частота выявления сердечной недостаточности (СН) имеет те же закономерности и зависит от СКФ. У пациентов с СКФ<60 мл/мин на 1,73 м^2 СН выявляется чаще по сравнению с СКФ>90 мл/мин на 1,73 м^2. Реализация совместного поражения почек и ХСН происходит за счёт единых механизмов в рамках хронического кардиоренального континуума 2 или 4 типов. Взаимоотягощающие механизмы с одной стороны – развитие сердечной дисфункции за счёт активности гуморальных механизмов (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса) и расстройства гемодинамики (падение сердечного выброса, снижение перфузии почек), с другой стороны развитие почечной дисфункции, за счёт активности альдостероновой системы с формированием повышенной реабсорбции натрия и дополнительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [19, 20, 21]. Отмечается также закономерные изменения липидного профиля с повышением ЛПНП, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии, преобладающие у пациентов с ХБП. Эти изменения наблюдались в обеих группах пациентов, с преобладанием триглицеридемии в группе у пациентов старческого возраста.

Несмотря на то, что большинство пациентов обеих групп имели кардиометаболическую полиморбидность с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, пациенты не проявляли активного интереса к своему здоровью и редко посещали узких специалистов, что отразилась на осведомленности больных. В течение года в обеих группа эндокринологом консультированы более 70% пациентов (в 1 группе 389 человек, во 2 группе 104 человека), но к нефрологу обратился только каждый третий. На количество посещений не влиял и такой фактор, как образование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что при наличии полиморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста широко распространены факторы сердечно-сосудистого и почечного риска. Выраженность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений более свойственна лицам старческого возраста. У пациентов пожилого возраста часто отмечалась избыточная масса тела и дисфункция почек. Проблема полиморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста требует пристального внимания и изучения с целью замедления прогрессирования ХБП и снижения смертности.

Литература [References]

1 Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1285-95. https://doi.org/10.1056/NEJMoa041365 PMID: 15385655.

2 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038-47. https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038 PMID: 17986697.

3 Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, Textor SC, Stegall MD. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 2010 May 4;152(9):561-7. https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00006

4 Tannor E.K., Norman B.R., Adusei K.K., et al. Quality of life among patients with moderate to advanced chronic kidney disease in Ghana – a single centre study. *BMC Nephrology*. 2019; 20(122): 1-10. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1316-z

5 Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840e878. https://doi.org/10.1161/CIR. 0000000000000664

6 Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102:24860. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012

7 Суплотова Л.А., Алиева О.О., Душина Т.С., Макарова О.Б. Ожирение у пожилых людей: особенности ведения в амбулаторной практике. Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):140-148. Suplotova L.A., Alieva O.O., Dushina T.S., Makarova O.B. Obesity in the elderly: peculiarities of treatment in outpatient practice. Obesity and metabolism. 2023;20(2):140-148. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12919

8 Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Шестакова Е. А., Фадеев В. В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A., Fadeev V. V. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet2018153-70

9 Nasaif H., Alaradi M., Hammam R. Prevalence of overweight and obesity among nurses in Bahrain: A cross-sectional study. *Nursing Open*. 2024;11(1):e2090. https://doi.org/10.1002/nop2.2090

10 Phelps N.H., Singleton R.K., Zhou B., Heap R.A., Mishra A., Bennett J.E., Barbagallo C.M. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024 C. S0140-6736 (23) 02750-2. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2

11 Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Ершова Е. В., Яшков Ю. И. Ожирение. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Melnichenko G. A., Troshina E. A., Mazurina N. V., Ershova E. V., Yashkov Yu. I. Obesity. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832
12 Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *American journal of physiologyRenal physiology*. 2008;294(4):F685–96.
13 Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *Bmj*. 2019;364:k5301.
14 El Bizri I, Batsis JA. Linking epidemiology and molecular mechanisms in sarcopenic obesity in populations. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(4):448-456. https://doi.org/10.1017/S0029665120000075
15 Wang M, Tan Y, Shi Y, et al. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00568
16 Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, Gang X, Wang G. Obesity and chronic kidney disease. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2023 Jan 1;324(1):E24-E41. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2022 Epub 2022 Nov 16. PMID: 36383637.
17 Добронравов В.А, Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В. Оценка дисфункции почек у больных сахарным диабетом. *Нефрология*. 2007;11(3): 7-11. Dobronravov V.A., Bystrova N.N., Drozdova Yu.V. Assessment of kidney dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Nephrology*. 2007;11(3):7-11.
18 Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22 Suppl 9:ix19-25. https://doi.org/10.1093/ndt/gfm445
19 Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6)). Batyushin M.M. Chronic kidney disease: the current state of the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6).
20 Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров*). Нефрология и диализ*. 2021;23(2):192-202. Batlushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V. et al. The prevalence of chronic kidney disease according to the data of the retrospective cohort study "epidemiology of CKD" (Kirov). *Nephrology and dialysis*. 2021;23(2):192-202. (In Russ.) https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
21 Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А., Мазурина Н. В., Андреева Е. Н., Бондаренко И. З., Шереметьева Е. В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., Mazurina N. V., Andreeva E. N., Bondarenko I. Z., Sheremetyeva E. V. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12714

Авторская справка

Рогозина Лариса Александровна
Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0001-6597-3872; larissarogozina@yandex.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных.

Рубаненко Олеся Анатольевна
Д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru
Вклад автора: анализ и интерпретация данных.

Рубаненко Анатолий Олегович
Канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-3996-4689; a.o.rubanenko@samsmu.ru
Вклад автора: интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Давыдкин Игорь Леонидович
Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологиии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0003-0645-7645; i.l.davydkin@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Author's reference

Larisa A. Rogozina
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0001-6597-3872; larissarogozina@yandex.ru
Author contributions: concept and design development, data interpretation.

Olesya A. Rubanenko
Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru
Author contribution: data analysis and interpretation.

Anatoliy O. Rubanenko
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-3996-4689
Author contributions: data interpretation, review of critical intellectual content.

Igor' L. Davydkin
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0003-0645-7645
Author's contribution: concept and design development, data interpretation; manuscript substantiation or verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Статья поступила 06.11.2025
Одобрена после рецензирования 18.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 6th 2025
Approwed after reviewing December, 18th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.2
УДК 616.28-001.1:355.415.8:616-089.168:004.9

АПРОБАЦИЯ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ АКУБАРОТРАВМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ НА ПЕРЕДОВЫХ ЭТАПАХ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

А.Н. Чечко[1], Е.М. Покровская[2, 3], В.Н. Красножен[3], С.В. Зинченко[2]

[1]426 военный госпиталь Минобороны России, ул. Невская, д. 2, г. Самара, 443110, Россия
[2]Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д.18, г. Казань, 420008, Россия
[3]Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО МЗ РФ, ул. Муштари, д. 11, г. Казань, 420012, Россия

Резюме. Первыми из врачей, кому приходится оказывать медицинскую помощь раненым с травмами органа слуха на передовых этапах до 3-го уровня, являются врачи-хирурги. Указанные обстоятельства определяют важность предоставления врачам-хирургам наглядной и простой в использовании классификации акубаротравм для принятия правильного и своевременного решения для лечебно-эвакуационных мероприятий. *Цель исследования:* оптимизация лечебно-эвакуационных мероприятий, проводимых врачами-хирургами, у раненых с акубаротравмой путём внедрения новой классификации и информационных технологий для поддержки принятия врачебного решения. *Материалы и методы.* По результатам диагностики и лечения акубаротравм в первые месяцы СВО была разработана новая их классификация. Затем было проведено статистическое наблюдательное исследование по типу «до – после» (before–after study). Оно заключалось в анализе подтверждённых оториноларингологами предварительных диагнозов «акубаротравма», выставляемых врачами-хирургами на передовых этапах эвакуации. Разработано приложение для поддержки установления диагноза акубаротравма по предложенной классификации. Проведён опрос по шкале Ликерта для оценки удобства использования врачами-хирургами предложенной классификации акубаротравм. *Результаты.* Отмечались статистически значимые изменения в динамике показателя подтверждения оториноларингологом предварительного диагноза, установленного хирургами, после ознакомления последними с классификацией акубаротравм (p=0,001, используемый метод: парный t–критерий Стьюдента). Результаты опроса среди врачей-хирургов по поводу удобства использования новой классификации акубаротравм показали, что ответ «полностью согласен» по 7 утверждениям дали от 67,5% до 79,9% опрошенных. Разработанное приложение для помощи в принятии врачебного решения удавалось использовать врачам-хирургам только начиная с 3-го уровня в медицинских подразделениях, где отсутствовал врач-оториноларинголог. *Заключение.* Внедрение разработанной классификации акубаротравм на передовых этапах в зоне боевых действий позволило повысить число подтверждённых оториноларингологами диагнозов акубаротравма, предварительно выставляемых врачами-хирургами.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: акубаротравма / acubarotrauma / Barotrauma [C26.260]; классификация боевых травм органа слуха / classification of combat injuries of the organ of hearing / Ear Injuries [C26.260.150]; Wounds and Injuries [C26]; Classification [E05.318.308.980.438]; минно-взрывная травма / mine-explosive injury / Blast Injuries [C26.260.500]; боевая хирургическая патология / combat surgical pathology / Military Medicine [H02.403.560]; War-Related Injuries [C26.960]; информационные технологии / information technology / Medical Informatics [L01.453]; Decision Support Systems, Clinical [L01.224.230.110.500]; медицинская эвакуация / medical evacuation / Emergency Medical Services [N02.421.297]; Triage [E02.365.647.900]; военно-полевая хирургия / military field surgery / Military Medicine [H02.403.560]; Surgery, Operative [E04.928.220]; врачи-хирурги / surgeons / Surgeons [M01.526.928]; General Surgery [H02.403.810.200]; оториноларингология / otorhinolaryngology / Otolaryngology [H02.403.670]; диагностика / diagnosis / Diagnosis [E01.171]; Diagnostic Techniques, Otological [E01.370.405]; система поддержки принятия решений / decision support system / Decision Support Systems, Clinical [L01.224.230.110.500]; барабанная перепонка / tympanic membrane / Tympanic Membrane [A09.246.397.909]; Tympanic Membrane Perforation [C09.218.807.800].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно требовалось.

Для цитирования: Чечко А.Н., Покровская Е.М., Красножен В.Н., Зинченко С.В. Апробация новой классификации акубаротравм: результаты до и после внедрения на передовых этапах медицинской эвакуации. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):18–24. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.2

© Чечко А.Н., Покровская Е.М., Красножен В.Н., Зинченко С.В., 2025
✉ Чечко Артем Николаевич, chechko_doctor@mail.ru

TESTING A NEW CLASSIFICATION OF ACUBAROTRAUMA: RESULTS BEFORE AND AFTER IMPLEMENTATION AT THE ADVANCED STAGES OF MEDICAL EVACUATION

Artem N. Chechko[1], Elena M. Pokrovskaya[2, 3], Vladimir N. Krasnozhen[3], Sergey V. Zinchenko[2]

[1]426 Military Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Nevskaya St., Bldg. 2, Samara, 443110, Russia
[2]Kazan (Volga Region) Federal University, Kremlevskaya St., Bldg. 18, Kazan, 420008, Russia
[3]Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Mushtari St., Bldg. 11, Kazan, 420012, Russia

Abstract. Surgeons are the first physicians to provide medical care to wounded patients with ear injuries at the frontline stages up to Level 3. These circumstances determine the importance of providing surgeons with a clear and easy-to-use classification of acubarotrauma to make appropriate and timely decisions regarding treatment and evacuation measures. *Objective.* Optimization of medical evacuation measures carried out by surgeons in patients with acubarotrauma by introducing a new classification of the latter and information technologies to support medical decision-making. *Materials and methods.* Based on the results of diagnostics and treatment of acubarotrauma in the first months of the SVO, a new classification was developed. Then, a statistical observational study of the "before-after" type was conducted. It consisted of the analysis of the preliminary diagnosis of "acubarotrauma" confirmed by otolaryngologists, made by surgeons at the forefront of evacuation. An application was developed to support the establishment of the diagnosis of acubarotrauma according to the proposed classification. A survey was conducted on the Likert scale to assess the ease of use by surgeons of the proposed classification of acubarotrauma. *Results.* Statistically significant changes were noted in the dynamics of the indicator of confirmation by an otolaryngologist of a preliminary diagnosis established by surgeons after the latter had become familiar with the classification of acubarotrauma (p=0.001, the method used was paired Student's t-test). The results of a survey among surgeons regarding the convenience of using the new classification of acubarotrauma showed that the answer "completely agree" for 7 statements was given by 67.5% to 79.9% of respondents. The developed application for assistance in making a medical decision could be used by surgeons only starting from level 3, in medical units where there was no otolaryngologist. *Conclusion.* The introduction of the developed classification of acubarotrauma at the forefront of combat zones has increased the number of acubarotrauma diagnoses confirmed by otolaryngologists, previously made by surgeons.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Compliance with ethical standards. The authors confirm that the rights of the subjects participating in the study were respected, including obtaining informed consent where required.

Cite as: Chechko A.N., Pokrovskaya E.M., Krasnozhen V.N., Zinchenko S.V. Testing a new classification of acubarotrauma: results before and after implementation at the advanced stages of medical evacuation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):18–24. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.2

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Вооруженных Силах РФ принято многоуровневое оказание медицинской помощи [1, 2, 3, 4, 5]. Последнее определяет наличие узких специалистов хирургического профиля на разных уровнях. На передовых этапах оказания медицинской помощи 2-го уровня в зоне боевых действий штатно не предусмотрено наличие врача-оториноларинголога. Последнее также касается некоторых медицинских подразделений 3-го уровня [1, 4]. Вместе с этим, по данным опыта проведения СВО, в общей структуре боевых травм хирургического профиля поражения органа слуха составляют от 22,8 до 32,87% [3, 6, 7]. Последние в превалирующем числе случаев представлены акубаротравмой – повреждением структур среднего и внутреннего уха [1, 3, 8, 9, 10, 11]. В исследованиях, проведённых сотрудниками Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, большинство случаев травмы слуховой системы сочетаются с иными ранениями: до 17% случаев с осколочными ранениями головы, до 26% – с осколочными ранениями конечностей и до 13% – с механотравмами [12]. Проведённый анализ структуры боевых травм ЛОР-органов у раненых из зоны СВО, доставленных на 3-й уровень оказания медицинской помощи, где есть в штате врач-оториноларинголог, показал: доля легкораненых с акубаротравмой составляет от 38% до 80% [3, 7, 13].

Исходя из выше указанного, первыми, кому приходиться оказывать медицинскую помощь раненым с травмами органа слуха на передовых этапах до 3-го уровня являются врачи-хирурги, последние также выставляют предварительный диагноз «акубаротравма» в первичную медицинскую документацию – форму 50/100.

Вышеперечисленное определяет актуальность: 1) предоставления врачам-хирургам наглядной и простой в использовании классификации акубаротравм для принятия правильного и своевременного решения для лечебно-эвакуационных мероприятий; 2) разработки программных продуктов в качестве системы поддержки принятия врачебных решений.

К концу 2022 года по результатам опыта работы в первые месяцы проведения СВО на передовых этапах была разработана новая классификация акубаротравм согласно принципам военно-полевой хирургии (ВПХ) в модификации АВТОРа [3, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оптимизация лечебно-диагностических мероприятий, проводимых врачами-хирургами у раненых с акубаротравмой, путём внедрения новой классификации и информационных технологий для поддержки принятия врачебного решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работоспособность разработанной новой классификации акубаротравм исследовалась по результатам оказания медицинской помощи раненым из зоны СВО на различных этапах эвакуации с марта по сентябрь 2022 года. Все обследуемые с диагнозом «акубаротравма» были мужского пола, трудоспособного возраста.

Критерии включения: раненые с диагнозом «акубаротравма»; установление предварительного диагноза врачом-хирургом; первичная медицинская документация, подтверждающая связь воздействия взрывной волны с получением акубаротравмы (форма 50/100).

Критерии невключения: первичное установление диагноза врачом-оториноларингологом на передовом этапе эвакуации; раненые с иных этапов эвакуации, где врачи-хирурги во второй период исследования не были ознакомлены с предложенной классификацией.

Критерии исключения: отсутствие результатов подтверждения/снятия предварительного диагноза, выставленного врачом-хирургом, на следующих этапах эвакуации в течение 14 дней.

Новая классификация акубаротравм [3, 8] разработана с учётом принципов построения диагноза согласно требованиям военно-полевой хирургии [1]. Разделение акубаротравм по степеням основывается, главным образом, на морфологических изменениях в среднем ухе, а не на снижение слуха. Это позволяет на первых этапах эвакуации, где нет врача-оториноларинголога, нет возможности проведения акуметрии, а у врача-хирурга есть только отоскоп, правильно выставить диагноз в первичной медицинской документации. Определить возможность эвакуации на каком санитарном транспорте. Последнее важно для акубаротравм, где нет разрыва барабанной перепонки. Подобные травмы уха не рекомендуется эвакуировать на авиационном транспорте из-за перепадов атмосферного давления, которые приводят у раненых к возникновению болевых ощущений, а также по причине возможного разрыва барабанной перепонки в месте надрывов её поверхностных слоёв, прикрытых кровянистыми корочками. Другим преимуществом классификации на основе морфологических изменений является понимание сроков возможной нетрудоспособности у пациентов. Указанная классификация представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация акубаротравм согласно принципам ВПХ в модификации Чечко А.Н. и соавт.
Table 1. Classification of acubarotrauma according to the principles of military field surgery as modified by Chechko A.N. et al.

Этиология травмы		Локализация поражения		Степень повреждения	Стадия процесса	Характер повреждения
по ранящему снаряду	по поражающим факторам (громкий звук, резкое повышение давления воздуха)					
Огнестрельные ранения: - пулевые - осколочные	Акутравма	Нарушение звуковой проводимости (тугоухость)	Кондуктивная Сенсоневральная Смешанная	Средний порог слышимости I (26–40 дБ); II (41–55 дБ); III (56–70 дБ); IV (71–90 дБ); Глухота (91 дБ и более)	Острая – 1-3 суток до 1 месяца. Подострая – 1–3 месяца. Хроническая – более 3 месяцев	-
Минно-взрывное ранение/травма (МВР/ МВТ)	Акубаротравма	Степень повреждения барабанной перепонки и среднего уха		I – инъекция сосудов и гиперемия барабанной перепонки; II – кровоизлияния в толщу барабанной перепонки; III – перфорация барабанной перепонки; IV – разрыв цепи слуховых косточек	–	Центральная/ краевая/ субтотальная/ тотальная перфорация правой/ левой барабанной перепонки
Взрывная травма	Баротравма	Ушная раковина (правая/левая)		–	–	Перихондрит, ссадины, отгематома, дефект ушной раковины
		Наружного слухового прохода (правого/левого)		–	–	Ссадины, кровотечение
		Посттравматическая дисфункция евстахиевой трубы (правой/левой)		Барофункция (БФ, степени): II, III, IV	–	–

Затем было проведено статистическое наблюдательное исследование по типу «до – после» (before–after study). Оно заключалось в анализе подтверждённого оториноларингологом предварительного диагноза «акубаротравма», выставляемого врачами-хирургами на этапах эвакуации. Были проанализированы результаты с 10 медицинских подразделений 2-го и 3-го уровня, где штатно не был предусмотрен врач-оториноларинголог. Проводилось сравнение процентных показателей двух периодов: первого – с марта 2022 по апрель 2023 года, до момента ознакомления врачей-хирургов с обозначенных выше подразделений с предложенной классификацией акубаротравм (табл. 1); второго – результаты после ознакомления не только с самой классификацией, но и практическим пособием, в котором наглядно она продемонстрирована – научно-практическом пособии для врачей Автора, период наблюдения последнего – с мая 2023 по июнь 2025 года.

Также с целью поддержки установления верного диагноза врачами-хирургами было разработано консольное приложение для ПК «Классификатор акубаротравм» [10]. Последнее представляло собой анкету, на вопросы которой отвечает пользователь, и в конце выводится полный диагноз согласно предложенной классификации акубаротравм (табл. 1).

Нами был разработан опросник по шкале Ликерта для оценки удобства использования врачами-хирургами предложенной классификации акубаротравм [15]. Он включал 7 утверждений, которые должен был оценить хирург от «полностью не согласен (1 балл) до «полностью согласен» (5 баллов): 1) облегчает диагностику (время постановки предварительного диагноза); 2) облегчает тактику ведения до этапа специализированной помощи; 3) систематизирует по степеням повреждение среднего уха на основе морфологической картины (морфологический принцип); 4) учитывает причину изменений в среднем ухе (этиологический принцип); 5) учитывает клинические проявления патологии (клинический принцип); 6) учитывает изменения в динамике патологического процесса (патогенетический принцип); 7) отвечает постановки нозологического диагноза с учётом требований ВПХ.

С февраля 2023 по июнь 2025 года был проведён опрос 77 врачей-хирургов с использованием указанной анкеты после ознакомления с новой классификацией акубаротравм. В указанное число опрошенных вошли гражданские и военные специалисты с передовых этапов, а также с многопрофильных военных госпиталей в зоне СВО и тыловых военно-лечебных учреждений.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics ver.27.0 (IBM, США) и StatTech v. 4.8.11 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Использовались следующие сокращения: p-значение – уровень статистической значимости; ДИ – доверительный интервал, Me – медиана, IQR – межквартильный размах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные описательной статистики количественных переменных в зависимости от передового этапа без наличия врача-оториноларинголога представлены в таблице 2.

Таблица 2. Описательная статистика количественных переменных (в процентах) в зависимости от передового этапа без врача-оториноларинголога

Table 2. Descriptive statistics of quantitative variables (in percentages) depending on the advanced stage without an otolaryngologist

Показатели	Передовые этапы без врача-оториноларинголога										p-значение
	*	**	***	****	*****	******	*******	********	*********	**********	
Подтвержденный диагноз акубаротравмы (до ознакомления с классификацией), % (%), Me [IQR]	39,40 [39,40; 39,40]	50,30 [50,30; 50,30]	45,10 [45,10; 45,10]	56,80 [56,80; 56,80]	44,70 [44,70; 44,70]	66,30 [66,30; 66,30]	49,50 [49,50; 49,50]	59,50 [59,50; 59,50]	54,30 [54,30; 54,30]	74,60 [74,60; 74,60]	0,437
Подтвержденный диагноз акубаротравмы (после ознакомления с классификацией), % (%), Me [IQR]	62,20 [62,20; 62,20]	78,90 [78,90; 78,90]	50,60 [50,60; 50,60]	64,10 [64,10; 64,10]	77,20 [77,20; 77,20]	79,00 [79,00; 79,00]	83,40 [83,40; 83,40]	62,10 [62,10; 62,10]	66,40 [66,40; 66,40]	89,20 [89,20; 89,20]	0,437

Был выполнен анализ динамики подтверждения предварительного диагноза врачом-оториноларингологом в двух временных периодах, указанных в разделе материалы и методы. Результаты представлены на рисунке 1.

Исходя из полученных данных анализа видно, что отмечались статистически значимые изменения в динамике показателя подтверждения оториноларингологом предварительного диагноза, установленного хирургами после ознакомления последних с разработанной классификацией акубаротравм (p=0,001, используемый метод: парный t-критерий Стьюдента).

Описательная статистика результатов опроса по шкале Ликерт хирургов по использованию предложенной классификации акубаротравм представлена в таблице 3.

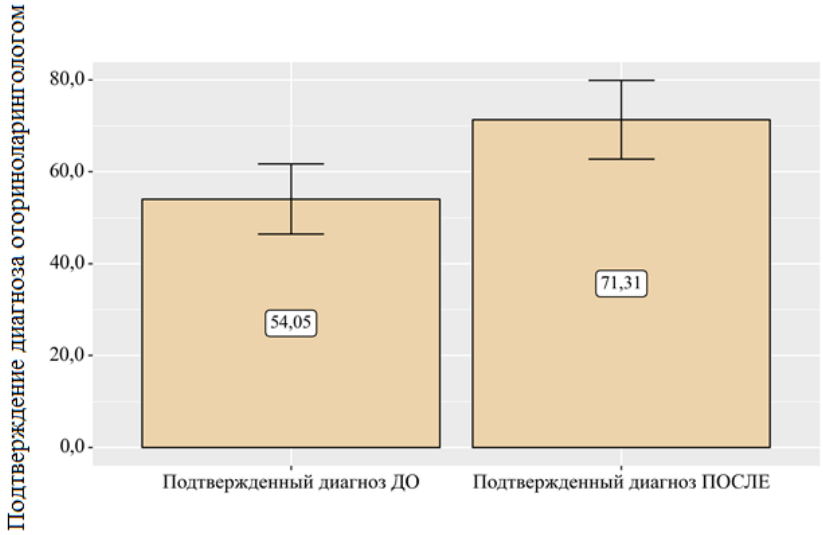


Рисунок 1. Анализ динамики подтверждения предварительного диагноза оториноларингологом в два периода времени: до и после ознакомления хирургов с предложенной классификацией акубаротравм
Figure 1. Analysis of the dynamics of confirmation of the preliminary diagnosis by an otolaryngologist in two periods of time: before and after familiarization of surgeons with the proposed classification of acubarotrauma

Таблица 3. Описательная статистика категориальных переменных результатов опроса по шкале Ликерт врачей-хирургов
Table 3. Descriptive statistics of categorical variables of the Likert scale survey results of surgeons

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Облегчает диагностику (время постановки предварительного диагноза)	Затрудняюсь ответить	1	1,3	0,0–7,0
	Согласен	24	31,2	21,1–42,7
	Полностью согласен	52	67,5	55,9–77,8
Облегчает тактику ведения пациента до этапа специализированного лечения	Затрудняюсь ответить	4	5,2	1,4–12,8
	Согласен	21	27,3	17,7–38,6
	Полностью согласен	52	67,5	55,9–77,8
Систематизирует по степеням повреждение среднего уха на основе морфологической картины (морфологический принцип)	Затрудняюсь ответить	3	3,9	0,8–11,0
	Согласен	15	19,5	11,3–30,1
	Полностью согласен	59	76,6	65,6–85,5
Учитывает клинические проявления патологии (клинический принцип)	Затрудняюсь ответить	3	3,9	0,8–11,0
	Согласен	22	28,6	18,8–40,0
	Полностью согласен	52	67,5	55,9–77,8
Учитывает клинические проявления патологии	Затрудняюсь ответить	3	3,9	0,8–11,0
	Согласен	18	23,4	14,5–34,4
	Полностью согласен	56	72,7	61,4–82,3
Учитывает изменения в динамике патологического процесса (патогенетический принцип)	Затрудняюсь ответить	1	1,3	0,0–7,0
	Согласен	17	22,1	13,4–33,0
	Полностью согласен	59	76,6	65,6–85,5
Отвечает постановки нозологического диагноза с учётом требований ВПХ	Затрудняюсь ответить	1	1,3	0,0–7,0
	Согласен	16	20,8	12,4–31,5
	Полностью согласен	60	77,9	67,0–86,6

Проведение опроса среди врачей-хирургов по поводу удобства использования новой классификации акубаротравм на различных этапах эвакуации и в тыловых военных госпиталях показало следующие результаты с ответом «полностью согласен»: по 67,5% считает, что облегчает диагностику, тактику ведения пациента до этапа специализированного лечения и учитывает клинические проявления патологии (95% ДИ: 55,9–77,8); 76,6% – систематизирует по степеням повреждение среднего уха на основе морфологической картины (95% ДИ: 65,6–85,5); 72,7% – учитывает клинические проявления патологии (95% ДИ: 61,4–82,3); 76,6% – учитывает изменения в динамике патологического процесса (95% ДИ: 65,6–85,5); 77,9% – отвечает постановке нозологического диагноза с учётом требований ВПХ (95% ДИ: 67,0–86,6). Ответов «полностью не согласен» и «не согласен», как видно из таблицы 3, среди опрошенных не было.

Следует отметить, что разработанное приложение для помощи в принятие врачебного решения удавалось использовать врачам-хирургам только начиная с 3-го уровня в медицинских подразделениях, где отсутствовал врач-оториноларинголог. На уровнях ниже это было невозможно ввиду специфики оказания медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

Наблюдаются статистически значимые изменения в сторону увеличения с 54,05% до 71,31% подтверждённых оториноларингологами диагнозов акубаротравмы, выставленных врачами-хирургами, после ознакомления последних с разработанной классификаций акубаротравм.

В ходе настоящего исследования по результатам опроса врачей-хирургов были получены результаты, подтверждающие соблюдение разработанной классификацией таких важных принципов, как морфологический, клинический и патогенетический.

С учётом специфики оказания медицинской помощи на передовых этапах в зоне СВО, часто в экстремальных условиях, использование информационных технологий для принятия врачебных решений врачами-хирургами возможно с 3-го уровня – многопрофильных военных госпиталях, в том числе и в зоне СВО.

Литература [References]

1 Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Алексеев Д.Е, Алексеев Е.Д., Анисин А.В., Багненко А.С. и др. Военно-полевая хирургия. Национальное руководство. Москва, 2024. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Alekseev D.E., Alekseev E.D., Anisin A.V., Bagnenko A.S. and others. Military field surgery. National leadership. Moscow, 2024. (In Rus.). https://doi.org/10.33029/9704-8036-6-VPX-2024-1-1056

2 Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Есипов А.В. и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2022. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P., Kotiv B.N., Samokhvalov I.M., Esipov A.V., et al. Guidelines for the Treatment of Combat Surgical Trauma. St. Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy, 2022. (In Russ.).

3 Чечко А.Н., Беличева Э.Г., Игнатов М.Ю. Неотложная хирургия боевой ЛОР-патологии: руководство для врачей. Москва, 2024. Chechko A.N., Belicheva E.G., Ignatov M.YU. Neotlozhnaya khirurgiya boyevoy LOR-patologii: rukovodstvo dlya vrachey. Moskva, 2024. (In Rus.).

4 Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Чуприна А.П., Бельских А.Н., Бадалов В.И., Алексеев Е.Д. и др. Указания по военно-полевой хирургии: утверждены Начальником Главного военно-медицинского управления МО РФ. Министерство обороны Российской Федерации. 9-е издание. М.: Главное военно-медицинское управление МО РФ, 2020. Kotiv B.N., Samokhvalov I.M., Chuprina A.P., Belskikh A.N., Badalov V.I., Alekseev E.D., et al. Guidelines for military field surgery: approved by the Chief of the Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Ministry of Defense of the Russian Federation. 9th edition. Moscow: Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 2020. (In Russ.).

5 Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Бадалов В.И., Борисов М.Б., Бояринцев В.В., Верховский А.И. и др. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. Москва, 2011. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M., Badalov V.I., Borisov M.B., Boyarintsev V.V., Verkhovsky A.I. et al. Military field surgery of local wars and armed conflicts: A guide for physicians. Moscow, 2011. (In Russ.).

6 Касимов Р.Р., Овчаров О.М., Самохвалов И.М., Завражнов А.А., Рева В.А., Чуприна А.П. и др. Специализированная хирургическая помощь в современном военном конфликте: роль и место на передовых этапах медицинской эвакуации. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(2):9-18. Kasimov RR, Ovcharov OM, Samokhvalov IM, Zavrazhnov AA, Reva VA, Chuprina AP et al. Specialized surgical care in modern military conflict: role and place at the forefront of medical evacuation. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2024;345(2):9–18. (In Russ.). https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_2_9

7 Шешегов П.М., Гаджиев А.А., Сливина Л.П., Солдатов С.К., Филатов С.А. Особенности клинического течения акубаротравмы у легкораненых в современном вооруженном конфликте. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(6):23-30. Sheshegov PM, Gadzhiev AA, Slivina LP, Soldatov SK, Filatov SA. Peculiarities of the clinical course of acubarotrauma in lightly wounded in a modern armed conflict. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2024;345(6):23-30. (In Russ.). https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_6_23

8 Чечко А.Н., Беличева Э.Г. Атлас боевой акубаротравмы: научно-практическое пособие для врачей. Москва, 2022. Chechko A.N., Belicheva E.G. Atlas boyevoy akubarotravmy: nauchno-prakticheskoye posobiye dlya vrachey. Moskva, 2022. (In Rus.).

9 Травма уха: Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Москва, 2024. Ссылка активна на 21.09.2025. [Travma uha: Klinicheskie rekomendacii. Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov. M.: Bez izdatel'stva, 2024. Ssylka aktivna na 10.09.2025. (In Russ.).] https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/812_1

10 Кузнецов М.С., Вострикова Е.В., Голованов А.Е., Морозова М.В., Урчукова А.А., Юмакаев Д.З. Диагностика неорганической тугоухости у участников боевых действий. *Российская оториноларингология*. 2023;22(6):97-101. Kuznetsov MS, Vostrikova EV, Golovanov AE, Morozova MV, Urchukova AA, Yumakaev DZ. Diagnostics of non-organic hearing loss in combatants. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2023;22(6):97-101. (In Russ.). https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-6-97-101

11 Берест И.Е., Приставко Т.М., Чубарь Е.А., Анисимов Н.В. Диагностика и лечение травм уха и сосцевидного отростка, полученных в результате боевых действий. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2023;1(175):42-51. Berest I.E., Pristavko T.M., Chubar E.A., Anisimov N.V. Diagnostics and treatment of ear and mastoid injuries sustained as a result of military operations. *Problems of Environmental and Medical Genetics and Clinical Immunology*. 2023;1(175):42-51.
12 Сыроежкин Ф.А., Юмакаев Д.З., Голованов А.Е., Устинов С.Р., Кузнецов М.С. Влияние акубаротравмы на состояние слуха в условиях современного вооруженного конфликта. *Российская оториноларингология*. 2024;23(2):66-72. Syroezhkin FA, Yumakaev DZ, Golovanov AE, Ustinov SR, Kuznetsov MS. Impact of acubarotrauma on hearing in conditions of modern armed conflict. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2024;23(2):66-72. (In Russ.). https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-2-66-72
13 Ивченко Е.В., Овчинников Д.В. Основные научно-практические итоги изучения в Военно-медицинской академии боевой патологии периода Специальной военной операции. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2024;43(4):457-469. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV. The main scientific and practical results of the study at the Military Medical Academy of combat pathology during the Special Military operation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):457-469. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/rmmar636549
14 Чечко А.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023666184 Российская Федерация. Классификатор акубаротравм : № 2023664629 : заявл. 10.07.2023 : опубл. 26.07.2023. Chechko A.N. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM № 2023666184 Rossiyskaya Federatsiya. Klassifikator akubarotravm : № 2023664629 : zayavl. 10.07.2023 : opubl. 26.07.2023 (In Russ.).
15 Rusch Th., Lowry PB, Mair P, Treiblmaier H. Breaking free from the limitations of classical test theory: Developing and measuring information systems scales using item response theory. *Information & Management*. 2017:2(54):189-203.

Авторская справка

Чечко Артем Николаевич
Канд. мед. наук, начальник оториноларингологического отделения, ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России/
ORCID 0000-0002-2074-8417; chechko_doctor@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, постановка, задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Покровская Елена Михайловна
Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; профессор кафедры оториноларингологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО МЗ РФ.
ORCID 0000-0001-9437-4895; epokrunia@inbox.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Красножен Владимир Николаевич
Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО МЗ РФ.
ORCID 0000-0002-1564-7726; vn_krasnozhon@mail.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Зинченко Сергей Викторович
Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет.
ORCID 0000-0002-9306-3507; zinchenkos.v@mail.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Author's reference

Artem N. Chechko
Cand. Sci. (Med.), Head of the Otolaryngology Department, Federal State Budgetary Institution "426th Military Hospital" of the Russian Ministry of Defense/
ORCID 0000-0002-2074-8417; chechko_doctor@mail.ru
Author's contributions: development of the study concept, formulation of the study objectives, work with sources, analysis and synthesis of the obtained data.

Elena M. Pokrovskaya
Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Otolaryngology and Ophthalmology Department, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Professor of the Otolaryngology Department, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID 0000-0001-9437-4895; epokrunia@inbox.ru
Author's contribution: source analysis, data analysis, and summary.

Vladimir N. Krasnozhen
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Otolaryngology Department, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID 0000-0002-1564-7726; vn_krasnozhon@mail.ru
Author's contribution: source analysis, data analysis, and summary.

Sergey V. Zinchenko
Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Surgery Department, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University.
ORCID 0000-0002-9306-3507; zinchenkos.v@mail.ru
Author's contribution: source analysis, data analysis, and summary.

Статья поступила 26.09.2025
Одобрена после рецензирования 10.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 26th 2025
Approwed after reviewing December, 10th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.3
УДК 616.447-006.5-089:616.61-008.64

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ: ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОБЪЕМА И ТЕХНИКИ ОПЕРАЦИЙ

В.И. Белоконев[1], Н.Э. Галстян[1], Ю.В. Пономарева[2]

[1]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[2]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Резюме. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является тяжёлым осложнением у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5Д стадии, получающих программный гемодиализ. Сопутствующая патология щитовидной железы встречается у 83–86% пациентов с ВГПТ, что требует комплексного хирургического подхода. Выбор техники и объёма оперативного вмешательства остаётся предметом дискуссий. *Цель:* улучшить результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП 5Д стадии путём патоморфологического обоснования объёма и техники выполнения оперативных вмешательств с учётом сопутствующих заболеваний щитовидной железы. *Материал и методы.* Проведён анализ лечения 130 пациентов с ХБП 5Д стадией и ВГПТ (54 мужчины, 76 женщин; соотношение 1:1,41). Пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=74) – паратиреоидэктомия (ПТЭ) при ревизии всех возможных зон расположения околощитовидных желез (ОЩЖ) в сочетании с тиреоидэктомией; группа 2 (n=56) – ПТЭ без вмешательств на щитовидной железе, включая подгруппу 2а (n=47) – ПТЭ с широкой ревизией, и подгруппу 2б (n=9) – селективная ПТЭ из малоинвазивных доступов. Проводились лабораторные исследования (Ca, P, иПТГ, гормоны щитовидной железы), инструментальная диагностика (УЗИ, сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом и ^{99m}Tc-технетрилом, КТ), патоморфологическое исследование удалённых тканей. *Результаты.* Уровень иПТГ до операции составил 2396,76 (1440,90; 2500,00) пг/мл, что в 10–20 раз превышает целевые значения. При УЗИ узловые образования в щитовидной железе выявлены у 83,1% пациентов. В группе 1 хорошие результаты достигнуты у 97,3% пациентов, рецидив – у 2,7% (эктопические ОЩЖ). В группе 2а хорошие результаты – у 91,5%, в подгруппе 2б – только у 44,4%, рецидивы – у 55,6% (p<0,001). Патоморфологически выявлены: аденомы ОЩЖ – 16,5%, диффузная гиперплазия – 29,5%, диффузно-узловая гиперплазия – 51,6%. Диффузно-узловая гиперплазия развивается у пациентов с длительностью диализного анамнеза 10,44±4,00 года и рефрактерна к медикаментозной терапии. В щитовидной железе обнаружены: коллоидный зоб – 86,5%, диффузный токсический зоб – 2,7%, аутоиммунный тиреоидит – 15,6%, папиллярный рак – 2,7%. *Выводы.* Комплексная диагностика с использованием определения иПТГ, УЗИ, сцинтиграфии и интраоперационной ревизии всех возможных зон расположения ОЩЖ позволяет достичь целевого уровня иПТГ у 97,3% пациентов при сочетании с тиреоидэктомией и у 91,5% при изолированной ПТЭ с широкой ревизией. Селективная ПТЭ из малоинвазивных доступов приводит к рецидиву в 55,6% случаев. Развитие диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ при длительности диализа 6–14 лет указывает на необходимость раннего хирургического вмешательства при появлении клинических проявлений ВГПТ. Высокая частота сопутствующей патологии щитовидной железы (83,1%) требует тщательной предоперационной диагностики и готовности к выполнению тиреоидэктомии.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: вторичный гиперпаратиреоз / secondary hyperparathyroidism / Hyperparathyroidism, Secondary [D006962]; хроническая болезнь почек / chronic kidney disease / Renal Insufficiency, Chronic [D051436]; паратиреоидэктомия / parathyroidectomy / Parathyroidectomy [D016105]; заболевания щитовидной железы / thyroid diseases / Thyroid Diseases [D013959]; гемодиализ / hemodialysis / Renal Dialysis [D006435]; патоморфология / pathomorphology / Pathology [D010336].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Белоконев В.И., Галстян Н.Э., Пономарева Ю.В. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии: патоморфологическое обоснование объема и техники операций. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):25–33. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.3

© Белоконев В.И., Галстян Н.Э., Пономарева Ю.В, 2025
✉ Белоконев Владимир Иванович, belokonev63@yandex.ru

SURGICAL TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D: PATHOMORPHOLOGICAL RATIONALE FOR THE EXTENT AND TECHNIQUE OF OPERATIONS

Vladimir I. Belokonev[1], Narek E. Galstyan[1], Yuliya V. Ponomareva[2]

[1]Samara State Medical University, Chapaevskaya st., 89, Samara, 443099, Russia
[2]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia

Abstract. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a severe complication in patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5D receiving maintenance hemodialysis. Concomitant thyroid pathology occurs in 83-86% of patients with SHPT, requiring a comprehensive surgical approach. The choice of technique and extent of surgical intervention remains controversial. *Objective.* To improve the outcomes of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with CKD stage 5D through pathomorphological justification of the extent and technique of surgical interventions, considering concomitant thyroid diseases. *Material and Methods.* Treatment analysis of 130 patients with CKD stage 5D and SHPT (54 men, 76 women; ratio 1:1.41) was conducted. Patients were divided into 2 groups. Group 1 (n=74): parathyroidectomy (PTX) with revision of all possible locations of parathyroid glands (PG) combined with thyroidectomy. Group 2 (n=56): PTX without thyroid intervention, including subgroup 2a (n=47) – PTX with extensive revision, and subgroup 2b (n=9) – selective PTX via minimally invasive approaches. Laboratory tests (Ca, P, iPTH, thyroid hormones), instrumental diagnostics (ultrasound, scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate and ^{99m}Tc-sestamibi, CT), and pathomorphological examination of removed tissues were performed. *Results.* Preoperative iPTH level was 2396.76 (1440.90; 2500.00) pg/ml, 10-20 times higher than target values. Ultrasound revealed thyroid nodules in 83.1% of patients. In Group 1, good results were achieved in 97.3% of patients, recurrence in 2.7% (ectopic PG). In Group 2a, good results were observed in 91.5%, in subgroup 2b – only in 44.4%, recurrences – in 55.6% (p<0.001). Pathomorphologically identified: PG adenomas – 16.5%, diffuse hyperplasia – 29.5%, diffuse-nodular hyperplasia – 51.6%. Diffuse-nodular hyperplasia develops in patients with dialysis duration of 10.44±4.00 years and is refractory to medical therapy. Thyroid pathology included: colloid goiter – 86.5%, toxic diffuse goiter – 2.7%, autoimmune thyroiditis – 15.6%, papillary cancer – 2.7%. *Conclusions.* Comprehensive diagnostics using iPTH determination, ultrasound, scintigraphy, and intraoperative revision of all possible PG locations achieves target iPTH levels in 97.3% of patients when combined with thyroidectomy and in 91.5% with isolated PTX with extensive revision. Selective PTX via minimally invasive approaches results in recurrence in 55.6% of cases. Development of diffuse-nodular PG hyperplasia with dialysis duration of 6-14 years indicates the need for early surgical intervention upon appearance of clinical manifestations of SHPT. High frequency of concomitant thyroid pathology (83.1%) requires thorough preoperative diagnostics and readiness to perform thyroidectomy.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Belokonev V.I., Galstyan N.E., Ponomareva Yu.V. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease stage 5D: pathomorphological rationale for the extent and technique of operations. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):25–33. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.3

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с ХБП 5Д стадией, получающих программный гемодиализ, тяжёлым осложнением является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), который характеризуется гипокальциемией, гиперфосфатемией, дефицитом 25(OH)D или нарушением синтеза $1,25(OH)_2D$, что приводит к стимулированной секреции паратгормона околощитовидными железами (ОЩЖ) [1]. Гиперфункция ОЩЖ создаёт предпосылки для гиперплазии их клеток, которая по морфологическим характеристикам вначале является диффузной, а затем переходит в узловую форму [2–4].

Радикальной операцией при ВГПТ является тотальная паратиреоидэктомия (ПТЭ) без и с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ [5–8]. Результаты ПТЭ зависят от техники выполнения вмешательств [9–11]. Анатомически ОЩЖ расположены по задней поверхности щитовидной железы. Хотя железы анатомически обособлены и имеют раздельное кровоснабжение, они объединены единым клетчаточным и связочным пространствами. Это влияет на обнаружение ОЩЖ при поиске и затрудняет технику их удаления, которая усложняется при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ).

У пациентов с уремической болезнью, находящихся на программном гемодиализе, при УЗИ ЩЖ у 55–61,8% выявляются узловые образования [12, 13]. Binhin Zhao и соавт. [14] у пациентов с ВГПТ заболевания щитовидной железы установили в 68,3% случаев, среди них диффузное поражение ЩЖ было у 4,3%, узловой зоб – у 76,8%, в том числе у 10,1% – подозрение на злокачественность узлового зоба.

Поэтому лечение пациентов с ХБП 5Д стадии и ВГПТ с сопутствующими и часто встречающимися заболеваниями ЩЖ является актуальным вопросом, в том числе из-за риска развития в узловых образованиях папиллярного рака.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – улучшить результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП 5Д стадии путём патоморфологического обоснования объёма и техники выполнения оперативных вмешательств с учётом сопутствующих заболеваний щитовидной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное когортное исследование 130 пациентов с ХБП 5Д стадией и ВГПТ, находившихся на лечении в ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» и СОКБ им. В.Д. Середавина в период с 2015 по 2023 годы.

Характеристика пациентов

Мужчин было 54 (41,54%), женщин – 76 (58,46%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,41. Средний возраст составил 52,3±12,8 года. Статистически значимое преобладание женщин отмечалось в возрасте от 61 до 70 лет (χ^2=9,531; p=0,003). Распределение пациентов по возрасту в группах исследования не выявило статистически значимых различий (p=0,926).

Пациенты были разделены на две группы.

• Группа 1 (n=74): паратиреоидэктомия измененных ОЩЖ при ревизии всех возможных зон их расположения в сочетании с тиреоидэктомией из-за выявленных заболеваний щитовидной железы. Женщины составили 58,11%.

• Группа 2 (n=56): паратиреоидэктомия без вмешательств на ЩЖ. Женщины составили 58,93%. В группе 2 выделено две подгруппы:

- подгруппа 2а (n=47): ПТЭ проведена путём ревизии всех возможных зон расположения ОЩЖ.

- подгруппа 2б (n=9): выполнена селективная ПТЭ из малоинвазивных доступов.

Клиническая картина

Пациенты в группах предъявляли жалобы на боли в костях (81,54%), суставах (45,38%), мышцах (35,38%), а также слабость (51,54%). Доминирующими сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (10,0%), сахарный диабет (16,2%), ишемическая болезнь сердца (9,23%), хроническая сердечная недостаточность (7,69%).

Из 130 пациентов с ВГПТ у 112 (86,15%) до операции были выявлены сопутствующие заболевания в ЩЖ. Особенность клинических проявлений ВГПТ при ХБП 5Д стадии состояла в том, что пациенты не акцентировали внимания на жалобы, характерные для заболеваний ЩЖ, таких как сердцебиение, затруднение при глотании и дыхании. По классификации ВОЗ (2011) увеличение ЩЖ I степени было у 44 (33,8%), II степени – у 88 (66,2%).

Методы обследования

Лабораторные и биохимические методы включали общий анализ крови, определение билирубина, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, АЛАТ, АСАТ, СРБ, фибриногена, АЧТВ, МНО, фосфора, кальция общего и ионизированного, хлора, натрия. Методом ИФА определяли гормоны Т3, Т4, ТТГ, иПТГ.

Инструментальное обследование пациентов проводили с помощью:

- УЗИ щитовидной и околощитовидных желез;

- радиоизотопных исследований (двухдневной сцинтиграфии препаратами ^{99m}Tc-пертехнетатом и ^{99m}Tc-технетрилом (МИБИ));

- КТ и МРТ (у 10% пациентов);

- рентгенологического исследования органов грудной клетки, костей черепа и конечностей.

Морфологически были исследованы удалённые околощитовидные (ОЩЖ) и щитовидные (ЩЖ) железы, биоптаты претиреоидных мышц, полученные интраоперационно у пациентов на основании их информированного согласия, фрагменты артерий и вен, резецированных у 60 пациентов при реконструкциях артериовенозных фистул (АВФ).

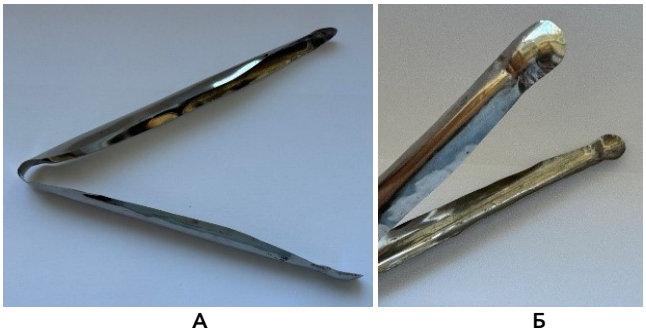
Хирургическая техника

Предоперационная подготовка включала сеанс гемодиализа на фоне гепаринизации накануне операции. Очередной сеанс гемодиализа выполняли на следующий день после операции.

Стандартная паратиреоидэктомия с широкой ревизией (группа 1 и подгруппа 2а, n=121)

У 121 пациента операции проведены под эндотрахеальным наркозом. Доступ к ОЩЖ осуществляли дугообразным разрезом кожи по переходной складке шеи выше яремной ямки по Кохеру. После выделения долей ЩЖ приступали к поиску измененных ОЩЖ. У нижних полюсов ЩЖ расположены нижние ОЩЖ, их обнаружение и удаление трудностей не вызывало. Сложнее был этап поиска и удаления верхних ОЩЖ. Выделение ОЩЖ из элементов связки Берри проводили после пальцевого исследования участков, подозрительных на аденому, и визуализации экстраорганного участка возвратного гортанного нерва на уровне нижних полюсов долей ЩЖ.

Для исключения раздавливания ОЩЖ при их выделении применяли одноразовый пинцет для работы с паренхиматозными органами (патент на полезную модель RU 197746 U1) (рис. 1).



А **Б**

Рисунок 1. Одноразовый пинцет для работы с паренхиматозными органами: **А** – вид сбоку; **Б** – вид рабочей части сверху
Figure 1. Disposable forceps for working with parenchymal organs: **А** – side view; **Б** – top view of the working part

Селективная паратиреоидэктомия из малоинвазивного доступа (подгруппа 2б, n=9)

На основании данных УЗИ было выполнено селективное удаление ОЩЖ из малоинвазивных доступов без пересечения претиреоидных мышц. Операции выполняли под масочным наркозом в сочетании с инфильтрационной анестезией кожи, реже – под эндотрахеальным наркозом. Разрезом до 5 см по передней поверхности шеи в проекции ЩЖ после мобилизации претиреоидных мышц обнажали доли ЩЖ. Тупо проводили мобилизацию правой, а затем левой доли без перевязки сосудов. Затем пальпаторно и визуально определяли и удаляли нижние и верхние измененные ОЩЖ. Рану дренировали двумя резиновыми полосками и послойно ушивали.

Статистические методы исследования

В работе были использованы статистические программы SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). В группах 1 и 2 применяли критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса; в подгруппах 2а и 2б – тест Шапиро – Уилка. В случае соответствия нормальному закону распределения данные описывали средним значением (M) и стандартным отклонением (SD); при несоответствии – медианой (Me), нижним и верхним квартилями (Q1; Q3). Сравнение двух независимых выборок выполняли с применением непараметрического теста Манна – Уитни. Сравнение двух связанных выборок проводили при помощи непараметрического теста Вилкоксона. При анализе таблиц использовали критерий Пирсона χ^2 и критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для количественной оценки эффективности лечения составляли таблицу сопряженности [15]. Для всех видов статистических расчётов результаты считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностика ВГПТ

Проведённое исследование показало, что у пациентов с ХБП 5Д стадии диагноз ВГПТ был основан на жалобах, клинической картине и лабораторных показателях Ca, P, иПТГ. В таблице 1 показаны значения иПТГ у пациентов до операции, которые были в 10–20 раз больше референтных значений этого показателя у пациентов с ХБП 5Д стадии.

Таблица 1. Средние значения иПТГ у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП 5Д стадии в группах до хирургического лечения
Table 1. Average values of iPTH in patients with SHPT against the background of CKD stage 5D in groups before surgical treatment

Параметры функции ОЩЖ	Группа 1 (n=74)	Группа 2 (n=56)	В обеих группах	p-значение
иПТГ (целевые значения при ХБП 5Д стадии: 150–300 пг/мл)	2561,60 (1506,93; 2803,75)	2178,94 (1209,50; 2500,00)	2396,76 (1440,90; 2500,00)	0,868

Инструментальная диагностика

Инструментальные методы исследования позволяли выявить измененные ОЩЖ и, таким образом, подтвердить диагноз ВГПТ, но не установить их абсолютное количество и расположение.

Ультразвуковое исследование. Первым по значимости инструментальным методом было УЗИ. При проведении УЗИ вначале оценивали щитовидную железу, в которой узловые образования были выявлены у 83,1% пациентов. У пациентов в группе 1 узловые образования у 68,5% были множественными с размерами 10–20 мм и более по TIRADS 3, 4. У пациентов в группе 2 узловых образований либо не было, либо они были единичными и множественными, но малых размеров. При УЗИ узловые образования в щитовидной железе затрудняли поиск изменённых ОЩЖ, оценку их количества и расположения.

Радиоизотопная сцинтиграфия. Вторым по значимости методом инструментальной диагностики ВГПТ была двухдневная радиоизотопная сцинтиграфия. В первый день исследование с ^{99m}Tc-пертехнетатом позволяло обнаружить узловые образования в ЩЖ, оценить их функциональную неоднородность и выявить «горячие узлы», свидетельствующие о развивающихся аденомах ЩЖ и субклиническом тиреотоксикозе. Во второй день на сцинтиграммах с ^{99m}Tc-технетрилом (МИБИ) визуализировали измененные ОЩЖ. Особенность МИБИ состояла в том, что она позволяла выявить только ОЩЖ больших размеров, а также ОЩЖ при их эктопическом расположении, что и было подтверждено у 2,7% пациентов из группы 1.

Другие методы. Тонкоигольная аспирационная биопсия, КТ и МРТ были методами третьего выбора. Их использовали при недостаточной информативности УЗИ и сцинтиграфии [16]. КТ и МРТ были применены у 10% пациентов. У пациентов с ВГПТ, получающих программный гемодиализ, тонкоигольную биопсию узлов ЩЖ и ОЩЖ до операции не применяли из-за риска развития кровотечения на фоне гепаринизации.

Показания к тиреоидэктомии

При лечении пациентов с ВГПТ придерживались тактики тотального удаления изменённых околощитовидных желез. При этом сложным для решения был вопрос по тактике лечения пациентов, у которых в щитовидной железе до операции были обнаружены узловые образования разных размеров, отличающиеся по структуре и функции.

На основании полученных данных показаниями к выполнению вмешательств на щитовидной железе были:

• множественные узловые образования в ЩЖ по TIRADS 3, 4;

• одиночные узловые образования с развитием компрессионного синдрома;

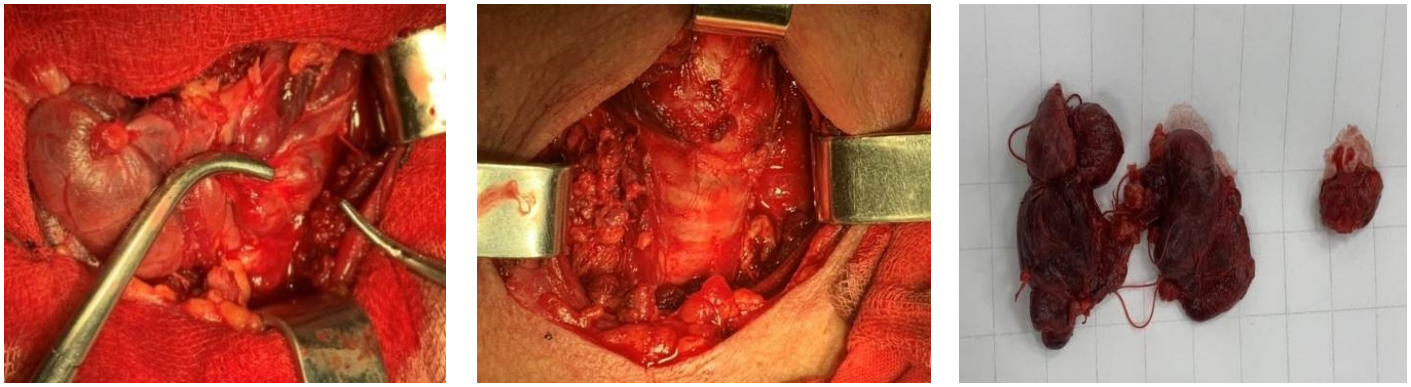
• узловые образования с «горячими» узлами;

• узловые образования, обнаруженные во время операции и подозрительные на рак щитовидной железы.

Пример операции у пациентки с ВГПТ и заболеваниями в ЩЖ представлен на рисунке 2.

По данным зарубежных исследователей, папиллярный рак ЩЖ у пациентов с ВГПТ развивается в 10,1 раза чаще, чем у пациентов с терминальной стадией ХБП без ВГПТ [17–21], поэтому при лечении ВГПТ сопутствующие заболевания не могут быть проигнорированы.

При определении объёма операции на ЩЖ придерживались клинических рекомендаций, согласно которым пациентам показана тиреоидэктомия.



а б в

Рисунок 2. Этапы операции у пациентки М., 55 лет. Диагноз: ХБП 5Д ст. ВГПТ. Многоузловой зоб 3 степени по Николаеву, вторичный гиперпаратиреоз: **а** – вид выделенный ЩЖ и ОЩЖ; **б** – рана на шее после выполнения тиреоидэктомии и паратиреоидэктомии; **в** – макропрепарат удалённых ЩЖ и ОЩЖ

Figure 2. Stages of surgery in patient M., 55 years old. Diagnosis: CKD stage 5D, SHPT, multinodular goiter grade 3 according to Nikolaev, secondary hyperparathyroidism: **а** – view of dissected thyroid gland and parathyroid glands; **б** – neck wound after thyroidectomy and parathyroidectomy; **в** – gross specimen of removed thyroid and parathyroid glands

Результаты хирургического лечения

Для поиска и выполнения паратиреоидэктомии (ПТЭ) во время операций проводили широкую ревизию ЩЖ, а также мест возможного расположения ОЩЖ.

В группе 1 хороший результат получен у 72 (97,3%) пациентов. Рецидив заболевания наступил у 2 (2,7%) пациентов с эктопическими ОЩЖ.

В группе 2 в целом хорошие результаты получены у 47 (83,9%) пациентов, удовлетворительные – у 9 (16,1%). Ухудшение результатов оперативного лечения было связано с изменением техники выполнения операций у 9 пациентов в подгруппе 2б.

В подгруппе 2а (n=47) хорошие результаты получены у 43 (91,5%) пациентов, удовлетворительные – у 4 (8,5%).

В подгруппе 2б (n=9), у которых ПТЭ была выполнена с использованием малоинвазивных доступов с ориентацией расположения ОЩЖ по данным предоперационного УЗИ, хорошие результаты получены у 4 (44,4%) пациентов. Рецидивы заболевания наступили у 5 (55,6%) пациентов.

Динамика иПТГ после операций в зависимости от способа и объёма операций представлена на рисунке 3, которая свидетельствует о неэффективности выполнения ПТЭ малоинвазивными доступами.

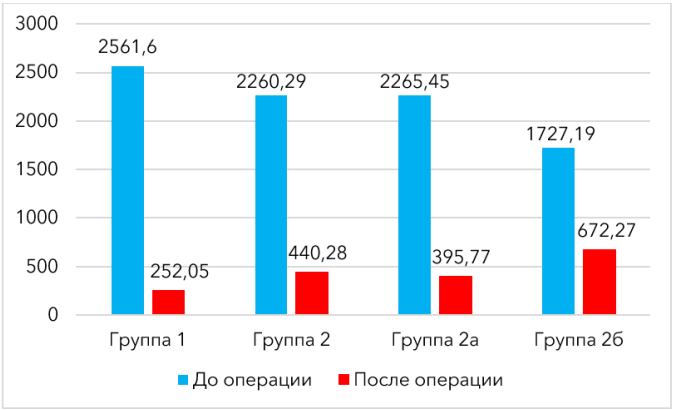


Рисунок 3. Уровень иПТГ в пг/мл до и после операций в группах исследования

Figure 3. iPTH level in pg/ml before and after surgery in the study groups

Авторы Зотов И.С. и Холин А.В. [22] в своём исследовании показали высокую эффективность УЗИ для предоперационной визуализации ОЩЖ при ВГПТ, что повышает эффективность оперативного вмешательства. Сделан вывод, что определение локализации желез при УЗИ позволило уменьшить травматичность и продолжительность операций за счёт повышения точности оперативного вмешательства, так как не требуется дополнительное рассече-

ние тканей, что важно для пациентов с высоким риском выполнения хирургического вмешательства на фоне ХБП. Однако такой вывод не согласуется с результатами операций у 35 пациентов, описанных в статье, у которых повторные вмешательства потребовались в 10 (28,6%) наблюдениях из-за развития рецидива ВГПТ.

Особые клинические ситуации

Синдром Сагликера. Наиболее тяжёлым осложнением ВГПТ у пациентов с ХБП 5Д стадией было развитие синдрома Сагликера и уремического кальциноза. Из 130 пациентов с ВГПТ синдром Сагликера наблюдали у 4 (3,1%), сопровождающийся остеопорозом и грубыми деформациями костей черепа, позвоночника и конечностей, а также тяжёлыми сердечно-сосудистыми нарушениями. Анализ пролеченных пациентов показал, что, несмотря на тяжесть коморбидного состояния, пациентам с синдромом Сагликера показана тотальная паратиреоидэктомия, позволяющая купировать прогрессирование сопутствующих заболеваний и костных деформаций. Полученные результаты отличаются от вывода Гребенниковой Т.А. с соавт. [23], которые показали, что ПТЭ может остановить прогрессирование заболевания, но сформировавшиеся костные деформации регрессу не подлежат и оказывают губительное влияние на психическое состояние и качество жизни пациентов.

Уремический опухолевый кальциноз. Редким осложнением ВГПТ является уремический опухолевый кальциноз [24], который наблюдали у одной пациентки с ХБП 5Д стадии и ВГПТ. Лечение проводили в два этапа: первым этапом была выполнена ПТЭ и тиреоидэктомия, а вторым – вскрытие и дренирование параартикулярных уремических кист. Динамическое наблюдение за пациенткой показало эффективность такого подхода лечения уремического кальциноза (рис. 4).



Рисунок 4. Пациентка А., 1947 г. р. Диагноз: ХБП 5Д ст. и ВГПТ, осложнённый уремическим опухолевым кальцинозом, многоузловой зоб III ст.: вид правой верхней конечности до операции
Figure 4. Patient A., born 1947. Diagnosis: CKD stage 5D and SHPT complicated by uremic tumoral calcinosis, multinodular goiter grade III: view of the right upper limb before surgery

Патоморфологические находки

Ответы на многие вопросы, возникшие в процессе лечения ВГПТ у пациентов с ХБП 5Д стадии, позволили получить морфологические исследования удаленных ОЩЖ и ЩЖ.

Морфология околощитовидных желез. Оценка удалённых ОЩЖ показала следующее распределение патологических изменений (рис. 5):

- аденомы ОЩЖ – 16,5%;
- диффузная гиперплазия – 29,5%;
- диффузно-узловая гиперплазия – 51,6%;
- без патологических изменений в главных, смешанных, оксифильных с трабекулярным ростом, водянисто-клеточных и атипичных клетках – 2,4%.

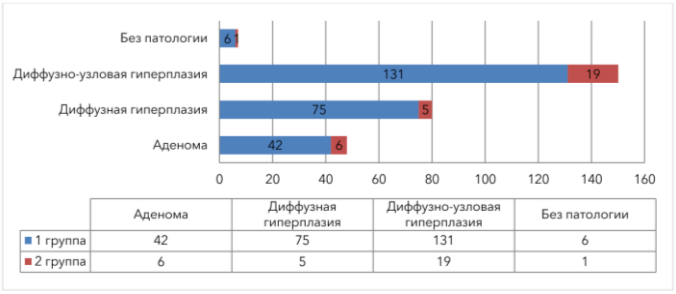


Рисунок 5. Виды патологических изменений в удалённых ОЩЖ у пациентов с ВГПТ на фоне ХПБ 5Д стадии в группах по результатам патоморфологического исследования
Figure 5. Types of pathological changes in removed parathyroid glands in patients with SHPT in the context of CKD stage 5D by groups according to pathomorphological examination results

Зависимость морфологических изменений в ОЩЖ у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП 5Д стадии от длительности гемодиализного анамнеза показала, что развитие различных форм патологии происходит в определенные сроки (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная оценка морфологических изменений в ОЩЖ у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП 5Д стадии в зависимости от длительности гемодиализного анамнеза
Table 2. Comparative assessment of morphological changes in the PTG in patients with SHPT against the background of CKD stage 5D depending on the duration of hemodialysis history

Морфологический вариант	Длительность, годы (M±SD / Me (IQR))
Аденома и гиперплазия	3,08±2,88
Аденома	9,08±8,88
Диффузная гиперплазия	6,45±3,15
Диффузно-узловая гиперплазия	10,44±4,00

Диффузно-узловая гиперплазия ОЩЖ наблюдается у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП 5Д стадии с более длительным диализным анамнезом по сравнению с пациентами, у которых выявлена аденома и/или диффузная гиперплазия ОЩЖ. Значение полученных данных состоит в том, что диффузно-узловые изменения в ОЩЖ, развивающиеся у пациентов с наибольшей длительностью диализного

анамнеза (от 6 до 14 лет), являются рефрактерными к медикаментозной терапии [2], что указывает на необходимость раннего выполнения ПТЭ при появлении клинических проявлений гиперпаратиреоза.

Морфология щитовидной железы. При патоморфологическом исследовании удаленных ЩЖ у пациентов группы 1 выявлены:

- макро-микрофолликулярный коллоидный зоб – 86,5%;
- диффузный токсический зоб – 2,7%;
- аутоиммунный тиреоидит – 15,6%;
- папиллярный рак ЩЖ – 2,7%.

Морфология сосудов и мышечной ткани. Морфологические исследования стенок сосудов артериовенозных фистул и поперечно-полосатой мышечной ткани выявили неспецифические патологические процессы в виде дистрофии, отёка и некроза, затрагивающие все их слои и структуры, что является причиной развития тромбозов и мышечной боли.

Сравнительная оценка результатов лечения

Непосредственные результаты. Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения ВГПТ при ХБП 5Д стадии показал следующее:

- при тотальной ПТЭ с тиреоидэктомией (группа 1): хорошие результаты – 97,3%, удовлетворительные – 2,7% (p=0,026);
- при ПТЭ без вмешательств на ЩЖ (группа 2): хорошие результаты – 85,5% (p=0,012), удовлетворительные – 14,5% (p=0,012).

Отдаленные результаты. Отдаленные результаты лечения ВГПТ при ХБП 5Д стадии показали:

- при тотальной ПТЭ с тиреоидэктомией: хорошие результаты – 97,3% (p=0,015);
- при ПТЭ без вмешательств на ЩЖ: хорошие результаты – 83,6% (p=0,006).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что комплексный подход к хирургическому лечению ВГПТ у пациентов с ХБП 5Д стадии, включающий широкую ревизию всех возможных зон расположения ОЩЖ и готовность к одномоментной тиреоидэктомии при наличии показаний, позволяет достичь наилучших результатов (97,3% хороших результатов в группе 1).

Высокая частота сопутствующей патологии щитовидной железы (83,1% узловых образований, 2,7% папиллярного рака) обосновывает необходимость тщательного предоперационного обследования и интраоперационной ревизии ЩЖ. Учитывая данные литературы о 10,1-кратном увеличении риска рака щитовидной железы у пациентов с ВГПТ [17–21], игнорирование патологии ЩЖ может иметь серьёзные последствия.

Селективная паратиреоидэктомия из малоинвазивных доступов, несмотря на кажущуюся привлекательность, показала неприемлемо высокую частоту рецидивов (55,6% в подгруппе 2б). Это объясняется ограниченными возможностями визуализации при УЗИ и невозможностью выявления всех измененных ОЩЖ, особенно при их атипичном расположении. Результаты согласуются с данными Зотова И.С. и Холина А.В. [22], у которых частота повторных вмешательств составила 28,6%.

Патоморфологический анализ выявил важную закономерность: развитие диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ у пациентов с длительностью диализа 10,44±4,00 года, которая является рефрактерной к медикаментозной терапии [2]. Это обосновывает необходимость более раннего хирургического вмешательства при появлении клинических проявлений ВГПТ, не дожидаясь развития тяжёлых осложнений, таких как синдром Сагликера или уремический кальциноз.

Успешное лечение синдрома Сагликера (4 пациента, 3,1%) и уремического опухолевого кальциноза (1 пациент) демонстрирует, что даже при крайне тяжёлых осложнениях ВГПТ хирургическое вмешательство позволяет купировать прогрессирование заболевания.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ХБП 5Д стадии комплексная диагностика, включающая исследования Ca, P, иПТГ, УЗИ, радиоизотопную сцинтиграфию, КТ и интраоперационную ревизию всех возможных зон расположения ОЩЖ, позволяет установить диагноз ВГПТ, выявить заболевания щитовидной железы и выполнить адекватное оперативное вмешательство – изолированную паратиреоидэктомию или в сочетании с тиреоидэктомией.

У пациентов с ХБП 5Д стадии и ВГПТ выполнение паратиреоидэктомии путём ревизии всех возможных зон расположения ОЩЖ позволяет достичь целевого уровня иПТГ в 91,5-97,3% случаев и купировать клинические проявления развившихся осложнений, тогда как селективная паратиреоидэктомия из малоинвазивных доступов приводит к рецидиву в 55,6% наблюдений и должна применяться с большой осторожностью.

Морфологические изменения ОЩЖ зависят от длительности гемодиализного анамнеза. Диффузно-узловая гиперплазия ОЩЖ, развивающаяся у пациентов с ВГПТ при длительности диализного анамнеза 10,44±4,00 года (от 6 до 14 лет), рефрактерна к медикаментозной терапии, что указывает на необходимость раннего выполнения паратиреоидэктомии при появлении клинических проявлений вторичного гиперпаратиреоза.

Высокая частота сопутствующей патологии щитовидной железы у пациентов с ВГПТ (узловые образования – 83,1%, папиллярный рак – 2,7%) требует тщательной предоперационной диагностики с использованием УЗИ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом и готовности к выполнению одномоментной тиреоидэктомии при наличии показаний.

Литература [References]

1 Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Клинические рекомендации – Первичный гиперпаратиреоз. 2021. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. Klinicheskiye rekomendatsii – Pervichnyy giperparatireoz. 2021. (In Russ.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/991

2 Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А., Викулова О.К. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1-6. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V., Krupinova Yu.A., Vikulova O.K. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. Therapeutic archive. 2021;93(10):1-6. (In Russ.)

3 Naveh-Many T., Volovelsky O. Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism of Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(12):4332. https://doi.org/10.3390/ijms21124332

4 Xiang Z., Wang M., Miao C., Jin D., Wang H. Mechanism of calcitriol regulating parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1020858. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1020858

5 Яремин Б.И., Прибытков Д.Л., Старостина А.А., Миронов А.А., Супильников А.А., Гусев В.Н., Юнусов Р.Р. Новый взгляд на хирургическую технику формирования сосудистого доступа для гемодиализа. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2017;2(26):100-104. Yaremin B.I., Pribytkov D.L., Starostina A.A., Mironov A.A., Supilnikov A.A., Gusev V.N., Yunusov R.R. A new look at the surgical technique of forming vascular access for hemodialysis. Bulletin of the Reaviz Medical Institute: rehabilitation, doctor and health. 2017;2(26):100-104. (In Russ.)

6 Padhi D., Salfi M., Emery M. Cinacalcet does not affect the activity of cytochrome P450 3A enzymes, a metabolic pathway for common immunosuppressive agents: a randomized, open-label, crossover, single-centre study in healthy volunteers. *Drugs in R&D*. 2008;9(5):335-343. https://doi.org/10.2165/00126839-200809050-00004

7 Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(2):520-528. https://doi.org/10.1681/ASN.2004070602

8 van der Plas W.Y., Noltes M.E., van Ginhoven T.M., Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2020;109(4):271-278. https://doi.org/10.1177/1457496919866015

9 Dream S., Kuo L.E., Kuo J.H., et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of secondary and tertiary renal hyperparathyroidism. *Annals of Surgery*. 2022;276(3):e141-e176. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005522

10 Simental A., Ferris R.L. Reoperative parathyroidectomy. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008;41(6):1269-1281. https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.05.008

11 Lau W.L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(6):952-961. https://doi.org/10.2215/CJN.10390917

12 Hou J., Shan H., Zhang Y., et al. Network meta-analysis of surgical treatment for secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Otolaryngology*. 2020;41(2):102370. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102370

13 Miki H., Oshimo K., Inoue H., et al. Thyroid nodules in female uremic patients on maintenance hemodialysis. *Journal of Surgical Oncology*. 1993;54(4):216-218. https://doi.org/10.1002/jso.293054040

14 Cotoi L., Borcan F., Sporea I., et al. Thyroid Pathology in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Diagnostics*. 2020;10(4):245. https://doi.org/10.3390/diagnostics10040245

15 Стяжкина С.Н., Леднева А.В., Бывальцева В.П., Мичурина М.А. Анализ клинического случая первичного гиперпаратиреоза в сочетании с аденомой паращитовидной железы и узловым зобом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2021;(1):53-57. Styazhkina S.N., Ledneva A.V., Byvaltseva V.P., Michurina M.A. Analysis of a clinical case of primary hyperparathyroidism in combination with parathyroid adenoma and nodular goiter. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2021;(1):53-57. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.1.CLIN.5

16 Карлович Н.В. Оценка значимости клинических симптомов в диагностике вторичного гиперпаратиреоза. *Лечебное дело*. 2020;(2):57-62. Karlovich N.V. Evaluation of the significance of clinical symptoms in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism. *General Medicine*. 2020 (2):57–62. (In Russ.)

17 Lin S.Y., Lin W.M., Lin C.L., et al. The relationship between secondary hyperparathyroidism and thyroid cancer in end stage renal disease: a population based cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(3):276-280.

18 Ge Y., Yang G., Wang N., et al. Clinical analysis of patients with thyroid cancer with hyperparathyroidism secondary to uremia. *Chinese Journal of Kidney Disease*. 2015;31:860-861.

19 Yao C., Wang J., Li H., et al. Risk factors for thyroid cancer in patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of Nephrology*. 2015;28:621-626.

20 Mao Z., Wang Y., Chen J., et al. Prevalence and risk factors of thyroid cancer in patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21:185.

21 Zhao B., Chen S., Dai X., et al. Secondary hyperparathyroidism combined with thyroid disease. *Medicine*. 2023;102(50):e36514. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036514.

22 Зотова И.С., Холин А.В. Возможности ультразвукового исследования в оценке состояния паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017;9(4):17-22. Zotova I.S., Kholin A.V. Possibilities of ultrasound examination in assessing the state of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Bulletin of the North-Western State Medical University*. 2017;9(4):17-22. (In Russ.)

23 Гребенникова Т.А., Гронская С.А., Зенкова Т.С., Белая Ж.Е. Клиническое наблюдение синдрома Сагликера у пациентки молодого возраста с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(4):19-23. Grebennikova T.A., Gronskaya S.A., Zenkova T.S., Belaya Zh.E. Clinical observation of Saglicker syndrome in a young patient with secondary hyperparathyroidism against the background of chronic kidney disease. Osteoporosis and osteopathy. 2018;21(4):19-23. (In Russ.)

24 Полухина Е.В., Глазун Л.О., Езерский Д.В. Уремический опухолевый кальциноз: возможности ультразвуковой диагностики (описание случая). *Нефрология и диализ*. 2012;14(3):185-190. Polukhina E.V., Glazun L.O., Ezersky D.V. Uremic tumor calcinosis: possibilities of ultrasound diagnostics (case report). Nephrology and Dialysis. 2012;14(3):185-190. (In Russ.)
25 Белоконев В.И., Галстян Н.Э., Слободин А.В., Беззубов А.Р. Пинцет для работы с паренхиматозными органами и тканями: пат. 197746 Рос. Федерация. № 2019137691; заявл. 21.11.2019; опубл. 26.05.2020. Belokonev V.I., Galstyan N.E., Slobodin A.V., Bezzubov A.R. Pintset dlya raboty s parenkhimatoznymi organami i tkanyami: pat. 197746 Ros. Federatsiya. № 2019137691; zayavl. 21.11.2019; opubl. 26.05.2020. (In Russ.)

Авторская справка

Белоконев Владимир Иванович
Д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, профессор кафедры хирургических болезней детей и взрослых, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-4625-6664; belokonev63@yandex.ru
Вклад автора: формирование концепции исследования, выполнение операций, редактирование текста работы.

Галстян Нарек Эдуардович
Ассистент кафедры хирургических болезней детей и взрослых, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0001-5708-0273; narek_2008gr@mail.ru
Вклад автора: участие в выполнении операций, создание базы данных, написание текста работы.

Пономарева Юлия Вячеславовна
Д-р мед. наук, Медицинский университет «Реавиз»; директор ООО «АРТБИО».
ORCID 0000-0002-7713-4926; ivponomareva@mail.ru
Вклад автора: анализ и описание результатов морфологических исследований в работе, утверждение рукописи для публикации.

Author's reference

Vladimir I. Belokonev
Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Department of Surgical Diseases of Children and Adults, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-4625-6664; belokonev63@yandex.ru
Author contributions: developing the study concept, performing surgeries, editing the manuscript.

Narek E. Galstyan
Assistant Professor, Department of Surgical Diseases of Children and Adults, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0001-5708-0273; narek_2008gr@mail.ru
Author contributions: participating in surgeries, database creation, writing the manuscript.

Yuliya V. Ponomareva
Dr. Sci. (Med.), Medical University "Reaviz"; Director of ARTBIO LLC.
ORCID 0000-0002-7713-4926; ivponomareva@mail.ru
Author's contribution: analysis and description of the morphological research results, approval of the manuscript for publication.

Статья поступила 30.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 30th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.4
УДК 616.155.392:615.277.3:616.13-008.64:577.115

ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ II ПОКОЛЕНИЯ БОЗУТИНИБ

С.Г. Черенова[1], О.А. Рубаненко[1], А.О. Рубаненко[1], Т.А. Гриценко[1, 2], Е.Г. Ломаиа[3], А.Г. Туркина[4], И.Л. Давыдкин[1, 2]

[1]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[2]НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, ул. К. Маркса, д. 165Б, г. Самара, 443086, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия
[4]Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167, Россия

Резюме. *Цель исследования:* установить изменения концентрации маркеров дисфункции эндотелия и липидного спектра пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб. *Материал и методы.* Методом сплошной выборки в исследование включено 47 пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз, хроническая фаза, которым показан перевод на II линию терапии. Оценивались показатели липидного спектра, а также уровень эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина методом иммуноферментного анализа. *Результаты.* Уровень С-реактивного белка не изменялся. У 8 (17,02%) пациентов выявлено увеличение уровня эндотелина-1 (17,23 (15,56;21,02) до терапии против 72,16 (67,35;80,83) пг/мл, p<0,001), фактора роста эндотелия сосудов (88,81 (78,99;96,46) до терапии против 623,35 (612,56;650,36) пг/мл, p<0,001) и гомоцистеина (186,64 (169,21;214,64) до терапии против 691,54 (650,65;740,36) нг/мл, p<0,001) к 12 месяцу терапии бозутинибом. Через 12 месяцев выявлены корреляционные связи для ОХ с VEGF (rxy=0,659, p<0,001), с ЭТ-1 (rxy=0,423, p=0,013), с гомоцистеином (rxy =0,553, p=0,001), также ХС ЛНП с VEGF (rxy=0,396, p=0,020), с ЭТ-1 (rxy=0,360, p=0,036), с гомоцистеином (rxy =0,403, p=0,018). *Выводы.* Полученные данные показывают достоверное нарушение функции эндотелия у больных хроническим миелолейкозом, получающим ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб в дозе 500 мг, проявляющееся в увеличении уровня эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина, а также показателей липидного спектра к 12 месяцу лечения, что требует длительного наблюдения за пациентами с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у онкогематологических больных.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: хронический миелолейкоз / chronic myeloid leukemia / Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive [C04.557.337.428.511]; эндотелиальная дисфункция / endothelial dysfunction / Endothelium, Vascular [A07.231.114.311]; Endothelial Cells [A11.329.372]; бозутиниб / bosutinib / Protein Kinase Inhibitors [D27.505.519.625.700]; ингибиторы тирозинкиназы / tyrosine kinase inhibitors / Protein Kinase Inhibitors [D27.505.519.625.700]; эндотелин-1 / endothelin-1 / Endothelin-1 [D12.644.276.374.310]; фактор роста эндотелия сосудов / vascular endothelial growth factor / Vascular Endothelial Growth Factor A [D12.644.276.374.960.937.500]; гомоцистеин / homocysteine / Homocysteine [D12.125.072.435]; липидный спектр / lipid profile / Lipids [D10.570]; Lipoproteins [D10.532]; холестерин / cholesterol / Cholesterol [D04.210.500.221.800.800.200]; Cholesterol, LDL [D10.570.938.438]; сердечно-сосудистые заболевания / cardiovascular diseases / Cardiovascular Diseases [C14]; онкогематология / oncohematology / Hematologic Neoplasms [C04.557.337]; Medical Oncology [H02.403.540]; таргетная терапия / targeted therapy / Molecular Targeted Therapy [E02.319.077.500].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Черенова С.Г., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Гриценко Т.А., Ломаиа Е.Г., Туркина А.Г., Давыдкин И.Л. Изменение лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции и липидного спектра у пациентов с хроническим миелолейкозом, получающим лечение ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутиниб. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):34–45. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.4

© Черенова С.Г., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Гриценко Т.А., Ломаиа Е.Г., Туркина А.Г., Давыдкин И.Л., 2025
✉ Черенова Сабина Геннадьевна, s.g.cherenova@samsmu.ru

CHANGES IN LABORATORY INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH THE SECOND-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITOR BOSUTINIB

Sabina G. Cherenova[1], Olesya A. Rubanenko[1], Anatoliy O. Rubanenko[1], Taras A. Gratsienko[1, 2], El'za G. Lomaia[3], Anna G. Turkina[4], Igor' L. Davydkin[1, 2]

[1]Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia
[2]Research Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara State Medical University, K. Marksa St., 165B, Samara, 443086, Russia
[3]Almazov National Medical Research Center, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia
[4]National Medical Research Center of Hematology, Novy Zykovsky Proezd, 4, Moscow, 125167, Russia

Abstract. *The purpose of the study.* To determine changes in the concentration of endothelial dysfunction markers and the lipid spectrum in patients with chronic myeloid leukemia who receive the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib. *Materials and methods.* Using a continuous sampling method, the study included 47 patients with a diagnosis of chronic myeloid leukemia, chronic phase, who were transferred to line II therapy. The lipid spectrum indicators, as well as the levels of endothelin-1, vascular endothelial growth factor, and homocysteine, were evaluated using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Results.* The level of C-reactive protein did not change. In 8 (17.02%) patients, an increase in the level of endothelin-1 was detected (17.23 (15.56;21.02) before therapy versus 72.16 (67.35;80.83) pg/ml, p<0.001), vascular endothelial growth factor (88.81 (78.99;96.46) before therapy versus 623.35 (612.56;650.36) pg/mlml, p<0.001) and homocysteine (186.64 (169.21;214.64) before therapy versus 691.54 (650.65;740.36) ng/ml, p<0.001) by month 12 of bosutinib therapy. After 12 months, correlations were found for OH with VEGF (rxy=0.659, p<0.001), with ET-1 (rxy=0.423, p=0.013), with homocysteine (rxy =0.553, p=0.001), and LDL cholesterol with VEGF (rxy=0.396, p=0.020), with ET-1 (rxy=0.360, p=0.036), with homocysteine (rxy =0.403, p=0.018). *Conclusions.* The obtained data show a significant endothelial dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia receiving the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib at a dose of 500 mg, manifested in an increase in the levels of endothelin-1, vascular endothelial growth factor, and homocysteine, as well as in the lipid spectrum indicators by the 12th month of treatment, which requires long-term monitoring of patients in order to prevent cardiovascular diseases in oncohematological patients.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Cherenova S.G., Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Gratsienko T.A., Lomaia E.G., Turkina A.G., Davydkin I.L. Changes in laboratory indicators of endothelial dysfunction and lipid spectrum in patients with chronic myeloid leukemia treated with the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):34–45. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.4

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря прогрессу в лечении онкологических заболеваний, достигнутому за последние десятилетия, появились значительные результаты в отношении продолжительности и качества жизни пациентов [1]. Однако, несмотря на успешные результаты в лечении основного заболевания, многие противораковые препараты обладают серьёзными побочными эффектами, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, такими как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма, дисфункция левого желудочка. Например, современная терапия хронического миелолейкоза предполагает регулярный приём препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), которые, безусловно, снижают смертность, но в то же время длительный их приём осложняется возникающими в процессе лечения сосудистыми побочными эффектами [2, 3].

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – злокачественное заболевание кроветворных стволовых клеток, с заболеваемостью 1–2 случая на 100 тыс. взрослых [4]. Развитие происходит в результате транслокации, приводящей к укорочению 22-й хромосомы и слиянию генов ABL1 и BCR, которые кодируют белок BCR-ABL1, характеризующийся высокой активностью тирозинкиназы. Иматиниб был первым ИТК, его применение резко увеличило 5-летнюю общую выживаемость с 11% до 90% среди пациентов с ХМЛ с Филадельфийской хромосомой [5]. В настоящее время в клинической практике доступны шесть различных ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб и асциминиб), каждый из которых обладает своими показаниями и профилем токсичности [6].

Безопасность терапии ХМЛ важна для больных, так как необходимо непрерывное лечение ИТК. Принимая во внимание факт того, что большинство побочных эффектов изначально возникают на ранней стадии лечения, всё же возможно проявление некоторых нежелательных явлений, включая клинически значимые сердечно-сосудистые и метаболические, спустя месяцы или даже годы после начала терапии [7, 8]. Медиана возраста больных ХМЛ в Российской Федерации составляет 50 лет. В этом возрасте у многих пациентов уже могут быть сопутствующие заболевания и факторы риска, которые увеличивают вероятность опосредованной токсичности ИТК при длительном лечении [9].

Дисфункция эндотелия и приводящий к ней окислительный стресс и воспаление лежит в основе формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, оказывая влияние на изменения проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов, а также способствуя активации молекул адгезии лейкоцитов и перемещению лейкоцитов к сосудистой стенке [10]. Дисбаланс, возникающий между вазодилататорами и вазоконстрикторами, вырабатываемыми эндотелием, а также снижение продукции оксида азота (NO) характерны для развития эндотелиальной дисфункции [11]. Доказанная связь между возникшим оксидативным стрессом, развившейся гипергликемией и повышением уровня воспалительных биомаркеров описана в ряде зарубежных и отечественных исследований [12]. В то же время повышенный уровень гомоцистеина признан независимым фактором риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [13]. Эндотелин-1 (ЭТ-1) на сегодняшний день признан одним из наиболее мощных сосудосуживающих медиаторов, производящим чрезвычайно сильное сокращение числа кровеносных сосудов млекопитающих in vitro, включая артерии и вены человека [14]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) ведёт к повышению проницаемости сосудистой стенки, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию, опосредованно влияя на увеличение опухолевой массы. В связи с чем эндотелиальные клетки становятся более устойчивыми к ингибиторам ангиогенеза [15].

Однако проблема диагностики эндотелиальной дисфункции как предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний у онкогематологических больных остаётся недостаточно изученной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – установить изменения концентрации маркеров дисфункции эндотелия и липидного спектра пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учётом критериев включения и невключения, для участия в исследовании из 218 обследованных было отобрано 47 человек сопоставимых по клинико-демографическим данным, с диагнозом хронический миелолейкоз, хроническая фаза, подтверждённым молекулярно-цитогенетическим исследованием (FISH-методом), которым был рекомендован перевод на вторую линию терапии ИТК. Все пациенты находились на амбулаторном лечении в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ (г. Самара), ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава РФ (г. Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург). Диагностика и интерпретация полученных результатов проводилась на базе ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» МЗ РФ. В качестве препарата выбора всем был назначен ИТК второго поколения бозутиниб в суточной дозировке 500 мг.

Критерии включения: пациенты с хроническим миелолейкозом в хронической фазе до начала второй линии терапии ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутинибом 500 мг в сутки в возрасте от 40 до 60 лет, подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии невключения: наличие в анамнезе перенесённого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сопутствующая патология: сахарный диабет I и II типа, хроническая болезнь почек, нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца (II-IV ФК), артериальная гипертензия 2 и 3 степени, ХСН II-IV ФК (NYHA), резистентность к препаратам ИТК, а также отказ от участия в исследовании.

Каждому пациенту был проведён анализ стандартных клинических параметров (пол, возраст на момент включения в исследование, индекс массы тела, факт табакокурения). Проводилась прицельная оценка лабораторных показателей, включающая оценку липидного профиля, уровней глюкозы, С-реактивного белка и фибриногена. В качестве лабораторных показателей, отражающих наличие эндотелиальной дисфункции, были исследованы параметры гомоцистеина, фактора роста эндотелия сосудов и эндотелин-1. Всем пациентам, также было проведено измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления в положениях стоя и сидя. Анализ перечисленных параметров проводился в соответствии с критериями ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического миелолейкоза: до начала второй линии терапии ИТК, через 3, 6 и 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных значений осуществлялась с применением программного пакета SPSS Statistics 25 PS for Windows 11 (IBM, USA). Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Из-за распределения, отличного от нормального, показатели описывались медианой и квартилями (Me(Q1;Q3)). Для определения статистических различий для нескольких связанных групп использовался критерий Фридмана.

Категориальные показатели описаны абсолютными значениями и долями. Для определения различий качественных признаков в зависимости от количества наблюдений в ячейках таблицы с результирующими данными применялись разные методы: если их было 10 и более – критерий χ^2 Пирсо-

на, от 5 до 9 – поправка Йетса на непрерывность, менее 5 – точечный тест Фишера.

Для выявления корреляционной взаимосвязи показателей липидного спектра, воспалительных и факторов эндотелиальной дисфункции учитывался коэффициент корреляции Спирмена (rxy). Оценка силы связи определялась по шкале Чеддока.

Статистически значимые различия отмечались при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики вышеуказанной группы пациентов с хроническим миелолейкозом подробно представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study group of patients

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
Возраст на момент включения в исследование, лет	49,0 (46,5;53,0)	0,403
Мужчины/женщины	30 (63,8%) / 17 (36,2%)	0,528
Вес, кг	70,0 (68,0;75,0)	0,976
Рост, см	170,0 (166,0;175,0)	0,883
ИМТ, кг/м^2	24,5 (23,7;25,2)	0,932
Курение	5 (10,6%)	0,920
САД мм рт. ст. стоя		
До терапии	134,0 (127,25;136,0)	0,589
Через 3 месяца	131,5 (128,5;135,0)	
Через 6 месяцев	130,0 (130,0;134,0)	
Через 12 месяцев	130,0 (128,0;132,0)	
ДАД мм рт. ст. стоя		
До терапии	79,0 (75,0;84,75)	0,001 до 3 мес.: 0,430 до 6 мес.: 0,021 до 12 мес.: 0,220 3–6 мес.: <0,001 3–12 мес.: 0,020 6–12 мес.: 0,491
Через 3 месяца	80,0 (77,0;84,0)	
Через 6 месяцев	79,0 (75,0;81,0)	
Через 12 месяцев	78,0 (74,25;80,0)	
САД мм рт. ст. сидя		
До терапии	79,0 (75,0;84,75)	0,439
Через 3 месяца	80,0 (77,0;84,0)	
Через 6 месяцев	79,0 (75,0;81,0)	
Через 12 месяцев	78,0 (74,25;80,0)	
ДАД мм рт.ст. сидя		
До терапии	75,0 (71,0;81,0)	0,006 до 3 мес.: 0,207 до 6 мес.: 0,027 до 12 мес.: 0,036 3–6 мес.: 0,039 3–12 мес.: 0,048 6–12 мес.: 0,143
Через 3 месяца	75,0 (70,0;80,0)	
Через 6 месяцев	75,5 (70,0;78,0)	
Через 12 месяцев	72,5 (70,0;76,0)	
ЧСС		
До терапии	74,0 (70,25;76,75)	0,012 до 3 мес.: 0,041 до 6 мес.: 0,006 до 12 мес.: 0,114 3–6 мес.: 0,146 3–12 мес.: 0,636 6–12 мес.: 0,155
Через 3 месяца	75,0 (74,0;77,0)	
Через 6 месяцев	75,5 (74,0;78,0)	
Через 12 месяцев	75,0 (72,0;76,75)	
ГБ степени		
До терапии	1 степени – 12 (25,5%)	0,001 Для ГБ 1 степени: p=0,009 между визитами до терапии, через 3, 6 и 12 месяцев. Для ГБ 2 степени: p=0,003 между визитами до терапии, через 3, 6 и 12 месяцев
Через 3 месяца	1 степени – 12 (25,5%)	
Через 6 месяцев	1 степени – 12 (25,5%)	
Через 12 месяцев	1 степени – 7 (14,9%) 2 степени – 6 (12,8%)	
ИБС. ССН I ф.кл.		
До терапии	0 (0,00%)	0,112
Через 3 месяца	0 (0,00%)	
Через 6 месяцев	0 (0,00%)	
Через 12 месяцев	2 (5,88%)	

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
ХСН I ф.кл. (NYHA)		
До терапии	0 (0,00%)	0,112
Через 3 месяца	0 (0,00%)	
Через 6 месяцев	0 (0,00%)	
Через 12 месяцев	2 (5,88%)	

Примечание: p-значение – значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.
Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Оценка показателей систолического и диастолического артериального давления продемонстрировала статистически значимые отклонения в интервале между 3 и 6 месяцем наблюдения (p<0,001) уровня диастолического артериального давления в положении стоя. Оценка данных по частоте сердечных сокращений статистически значимых различий в группе не показала. К 12 месяцу наблюдения зафиксирована прогрессия артериальной гипертензии до 2 степени у 6 (12,8%) пациентов из 12 (25,5%) на момент включения в исследование, а также развитие артериальной гипертензии 1 степени у 1 (2,13%) человека. Диагноз и степени артериальной гипертензии были установлены после проведения суточного мониторирования артериального давления у пациентов исследуемой группы с зафиксированными высокими показателями артериального давления. У 2 (4,25%) пациентов зарегистрировано развитие стабильной стенокардии напряжения I ФК согласно результатам опросника Роуза с последующим выполнением стресс-эхокардиографии и ХСН I ФК (NYHA) к 12 месяцу лечения бозутинибом.

Всем пациентам, включённым в исследование, проводили прицельный анализ лабораторных показателей, включающий показатели общего холестерина и липидного профиля, уровни глюкозы, С-реактивного белка и фибриногена. Данные лабораторных показателей представлены в таблице 2.

Анализируя полученные данные за весь период наблюдения можно сделать вывод, что уровень глюкозы, как и параметры липидного спектра, несмотря на выявленные статистически значимые увеличения к 6 месяцу (глюкоза (p<0,001), общий холестерин (p=0,001) и ЛПН (p=0,003)), оставались в пределах референтных значений. Оценка уровня СРБ не показала статистически значимых различий. При оценке же показателей фибриногена выявлены статистически значимые изменения (p<0,001) к 3 месяцу терапии, значения его также оставались в пределах референтных.

Всем исследуемым пациентам проводилась оценка маркеров повреждения эндотелия. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 2. Лабораторные показатели исследуемой группы пациентов
Table 2. Laboratory parameters of the study group of patients

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
ОХ, ммоль/л		
До терапии	4,9 (4,36;5,31)	0,001 до 3 мес.: 0,999 до 6 мес.: 0,446 до 12 мес.: <0,001 3–6 мес.: 0,999 3–12 мес.: 0,022 6–12 мес.: 0,184
Через 3 месяца	5,07 (4,37;5,36)	
Через 6 месяцев	5,04 (4,28;5,62)	
Через 12 месяцев	4,91 (4,2;5,46)	
ЛВП, ммоль/л		
До терапии	1,78 (1,56;2,06)	0,083
Через 3 месяца	1,73 (1,58;1,9)	
Через 6 месяцев	1,7 (1,47;1,89)	
Через 12 месяцев	1,66 (1,52;1,76)	
ЛНП, ммоль/л		
До терапии	2,31 (1,76;3,04)	0,004 до 3 мес.: 0,026 до 6 мес.: 0,003 до 12 мес.: 0,009 3–6 мес.: 0,005 3–12 мес.: 0,017 6–12 мес.: 0,933
Через 3 месяца	2,3 (1,7;2,89)	
Через 6 месяцев	2,32 (1,72;2,78)	
Через 12 месяцев	2,3 (1,72;2,58)	
ТГ, ммоль/л		
До терапии	1,49 (1,13;1,7)	0,089
Через 3 месяца	1,52 (1,35;1,71)	
Через 6 месяцев	1,58 (1,43;1,72)	
Через 12 месяцев	1,6 (1,37;1,7)	

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
Глюкоза, ммоль/л		
До терапии	4,98 (4,66;5,39)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: 0,285 до 12 мес.: 0,636 3–6 мес.: 0,001 3–12 мес.: 0,008 6–12 мес.: 0,148
Через 3 месяца	4,79 (4,4;5,1)	
Через 6 месяцев	5,28 (5,02;5,46)	
Через 12 месяцев	5,14 (4,81;5,26)	
СРБ		
До терапии	1,02 (0,78;1,65)	0,491
Через 3 месяца	1,01 (0,68;1,44)	
Через 6 месяцев	1,31 (0,78;2,18)	
Через 12 месяцев	1,11 (0,83;2,02)	
Фибриноген		
До терапии	2,78 (2,6;3,22)	0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: 0,008 до 12 мес.: 0,076 3–6 мес.: 0,256 3–12 мес.: 0,125 6–12 мес.: 0,543
Через 3 месяца	2,5 (2,1;2,72)	
Через 6 месяцев	2,6 (2,16;2,92)	
Через 12 месяцев	2,68 (2,1;3,07)	

Примечание: p-значение – значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.
Сокращения: ОХ – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, К А – коэффициент атерогенности, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Данные показателей маркеров повреждения эндотелия у пациентов исследуемой группы
Table 3. Data on indicators of endothelial damage markers in patients of the study group

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
VEGF, пг/мл (VEGF, pg/ml)		
До терапии (Before therapy)	88,81 (78,99;96,46)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: <0,001 до 12 мес.: <0,001 3–6 мес.: <0,001 3–12 мес.:<0,001 6–12 мес.:<0,001
Через 3 месяца (After 3 months)	190,64 (182,65;201,5)	
Через 6 месяцев (After 6 months)	339,0 (328,1;350,75)	
Через 12 месяцев (After 12 months)	623,35 (612,56;650,36)	
ЭТ-1, пг/мл (Endothelin-1, pg/ml)		
До терапии (Before therapy)	17,23 (15,56;21,02)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: <0,001 до 12 мес.: <0,001 3–6 мес.: <0,001 3–12 мес.:<0,001 6–12 мес.:<0,001
Через 3 месяца (After 3 months)	21,03 (17,21;28,31)	
Через 6 месяцев (After 6 months)	46,47 (43,16;55,26)	
Через 12 месяцев (After 12 months)	72,16 (67,35;80,83)	
Гомоцистеин, нг/мл (Homocysteine, ng/ml)		
До терапии (Before therapy)	186,64 (169,21;214,64)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: <0,001 до 12 мес.: <0,001 3–6 мес.: <0,001 3–12 мес.:<0,001 6–12 мес.:<0,001
Через 3 месяца (After 3 months)	302,65 (269,12;359,89)	
Через 6 месяцев (After 6 months)	443,4 (407,43;492,24)	
Через 12 месяцев (After 12 months)	691,54 (650,65;740,36)	

Примечание: p-значение – значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.
Сокращения: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, ЭТ-1 – эндотелин-1.

Оценивая лабораторные показатели маркеров повреждения эндотелия пациентов исследуемой группы зарегистрированы статистически значимые (p<0,001) увеличения уровня VEGF, ЭТ-1 и гомоцистеина в каждой из четырёх контрольных точках. Однако у 8/47 (17,02%) зарегистрированы увеличения данных показателей, которые следует расценивать как существенные изменения, отражающие дисфункцию эндотелия, что может в дальнейшем являться предиктором развития эндотелиотоксичности. Также следует отметить, что увеличение уровня данных показателей отражает единство воспалительного процесса.

Корреляционный анализ был проведён с целью выявления взаимосвязей показателей липидного спектра и маркеров повреждения эндотелия, СРБ и фибриногена у больных ХМЛ, получающих терапию ИТК II поколения бозутинибом.

Нами был проведён корреляционный анализ показателей маркеров повреждения эндотелия и биомаркерами липидного профиля. На визите через 3 месяца терапии бозутинибом продемонстрирована взаимосвязь гомоцистеина и ОХ: rxy=0,381 (p=0,026), т.е. чем выше показатели ОХ, тем выше уровень гомоцистеина, что говорит о прямой корреляции. На визите спустя 6 месяцев терапии исследуемым препаратом представлена взаимосвязь ОХ и ЭТ-1: rxy=0,415 (p=0,015), а также ОХ и фактора роста эндотелия сосудов: rxy=0,549 (p=0,001), что говорит о прямой корреляции между повышением уровня общего холестерина, ЭТ-1 и VEGF. Результаты полученной оценки статистически значимых корреляций представлены на рисунках 1–3.

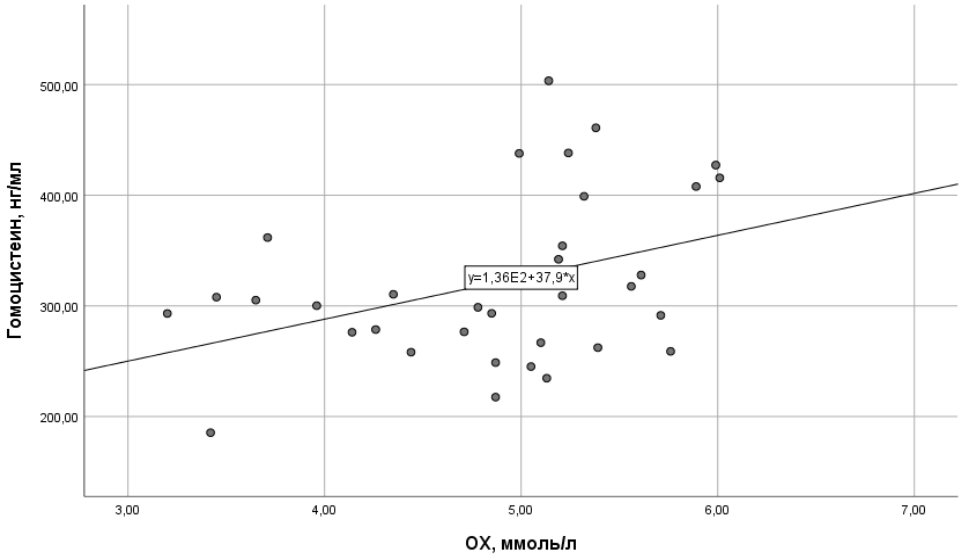


Рисунок 1. Корреляции общего холестерина и гомоцистеина через 3 месяца (rxy=0,381, p=0,026)
Figure 1. Correlations of total cholesterol and homocysteine after 3 months (rxy=0.381, p=0.026)

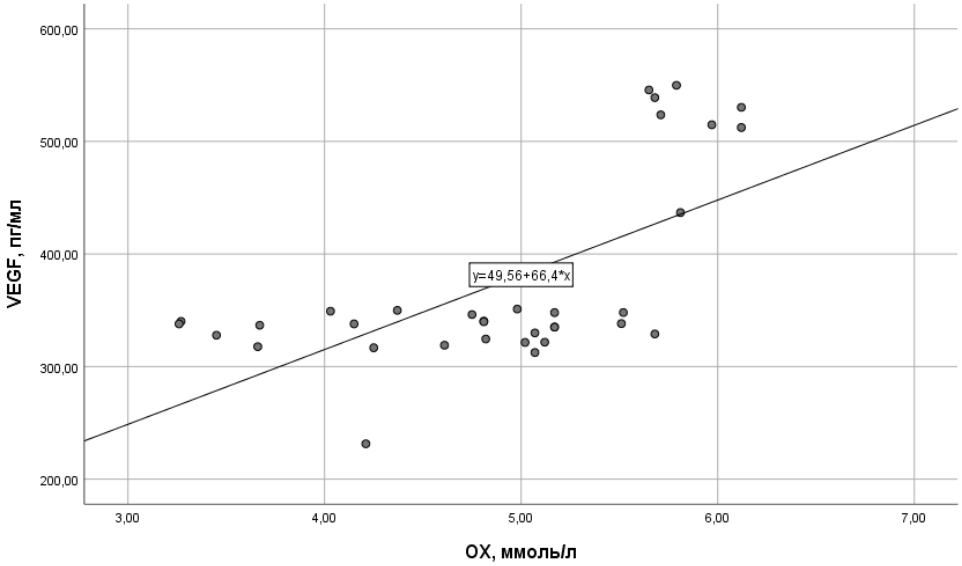


Рисунок 2. Корреляции общего холестерина и VEGF через 6 месяцев (rxy=0,549, p=0,001)
Figure 2. Correlations of total cholesterol and VEGF after 6 months (rxy=0.549, p=0.001)

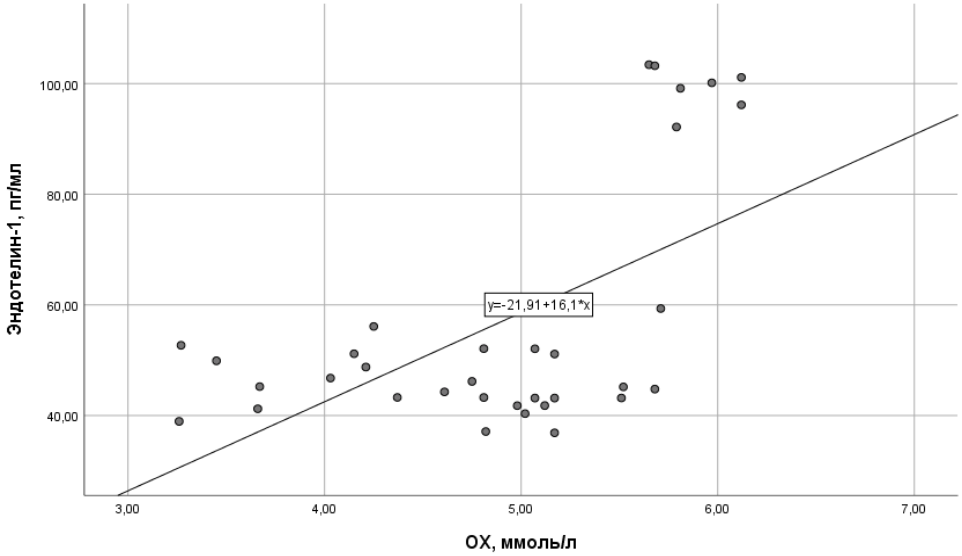


Рисунок 3. Корреляции общего холестерина и ЭТ-1 через 6 месяцев (rxy=0,415, p=0,015)
Figure 3. Correlations of total cholesterol and ET-1 after 6 months (rxy=0.415, p=0.015)

Таблица 4. Корреляции параметров функции эндотелия и липидного профиля через 12 месяцев
Table 4. Correlations of endothelial function parameters and lipid profile after 12 months

Параметр	ОХ, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	СРБ, г/л	Фибриноген, г/л
VEGF, пг/мл	rxy=0,659 p<0,001	rxy=0,396 p=0,020	rxy= –0,298 p=0,087	rxy=0,015 p=0,933
ЭТ-1, пг/мл	rxy=0,423 p=0,013	rxy=0,360 p=0,036	rxy= –0,194 p=0,272	rxy=0,118 p=0,505
Гомоцистеин, нг/мл	rxy =0,553 p=0,001	rxy=0,403 p=0,018	rxy= –0,182 p=0,303	rxy=0,248 p=0,157

Таким образом, через 12 месяцев для VEGF, ЭТ-1, гомоцистеина и ОХ, ХС ЛНП выявлены корреляции прямой связи. Не было выявлено статистически значимых различий при проведении корреляционного анализа СРБ и фибриногена с показателями эндотелиальной дисфункции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из малоизученных проблем при назначении терапии ИТК при ХМЛ, в частности при применении бозутиниба, является оценка риска эндотелиотоксичности. Для пациентов наиболее значительным является минимизация риска возникновения кардиоваскулярных осложнений, вызванных различными видами терапии. Для реализации этого необходимо уделять особое внимание раннему выявлению и оценке рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при назначении терапии ХМЛ [16].

Особый интерес для изучения представляют нарушения липидного профиля в сочетании с изменениями содержания маркеров повреждения сосудистого эндотелия у пациентов с ХМЛ и их взаимосвязь с развитием сердечно-сосудистых событий.

Возникновение ССЗ, вероятно, связаны с особенностями действия ИТК. Считается, что ингибирование различных мишеней ИТК способствует их различным профилям токсичности [17]. Каждый ИТК ингибируют ряд киназ, но в различных значениях. Доказано, что по сравнению с большинством других ИТК, бозутиниб обладает более высоким ингибирующим действием в отношении киназ семейства Src. В то время как, например, нилотиниб является производным иматиниба и также ингибирует PDGFR и c-Kit, а понатиниб обладает более высоким ингибирующим действием в отношении PDGFRa, c-Kit и VEGFR-2 [18–20].

Диапазон вероятной сердечно-сосудистой и метаболической токсичности, связанной с терапией ИТК, колеблется от хронической до потенциально опасной для жизни патологии и включает артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, гиперлипидемию, гипергликемию, удлинённый интервал QT, тромбоз, окклюзионную болезнь периферических артерий [21]. Таким образом, при анализе полученных данных мы видим, что у 6 (12,8%) пациентов с ХМЛ в хронической фазе, получающих в качестве препарата выбора ИТК II поколения бозутиниб, к 12 месяцу терапии зафиксирована прогрессия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия 1 и 2 степени у 1 (2,13%) и 6 (12,8%) пациентов соответственно; стабильная стенокардия I ФК и ХСН I ФК (NYHA) у 2 (4,25%) пациентов, что требует проведения более длительного и тщательного мониторинга.

Анализируя показатели липидного спектра обследованных пациентов мы видим статистически значимое увеличение уровня общего холестерина (p=0,001), ЛПН (p=0,003) к 6 месяцу терапии, к этому же времени было выявлено статистически значимое увеличение уровня глюкозы (p<0,001). В то же время все полученные значения находились в пределах референтных и стабилизировались к 12 месяцу терапии. Оценка изменений уровня фибриногена показала статистически значимое увеличение (p<0,001) к 3 месяцу терапии, также сохраняя данный показатель в пределах допустимых значений. Полученные параметры сопоставимы с литературными данными по изучению таких ингибиторов тирозинкиназ II поколения, как нилотиниб и дазатиниб [22–25], что позволяет нам говорить о необходимости тщательного мониторинга лабораторных и инструментальных показателей пациентов с хроническим миелолейкозом на всём протяжении применения ИТК для своевременной коррекции кардиоваскулярных осложнений при их развитии.

Артериальная гипертензия, являясь активатором окислительного стресса и сопровождаясь повреждением тканей, инициирует дисфункцию эндотелия. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, запускает дальнейший процесс, приводящий к изменению содержания вазоактивных веществ, воспалительным реакциям и ремоделированию сосудов, приводя к патологии органов-мишеней [26]. На сегодняшний день наиболее изученными эндотелиальными вазоактивными медиаторами являются ЭТ-1 и VEGF, прогностическая ценность которых подтверждена при заболеваниях крови [27]. Повышенный уровень гомоцистеина повышает количество активных форм кислорода, в следствие чего развивается окислительный стресс, способствующий развитию ССЗ [28, 29].

Оценка лабораторных показателей маркеров повреждения эндотелия у пациентов исследуемой группы показала статистически значимые (p<0,001) увеличения уровня VEGF, ЭТ-1 и гомоцистеина в каждой контрольной точке. Полученный зарегистрированный рост вышеперечисленных показателей у 8/47 (17,02%) пациентов свидетельствует о формировании дисфункции эндотелия. Следовательно, необходимо применение комплексного подхода к обследованию сопоставимых пациентов для своевременной коррекции развившихся осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Максимальный уровень VEGF, зарегистрированный у пациентов с ХМЛ (1011,5±789,09 пг/мл), отражает максимальную ангиогенную активность этого заболевания, по данным исследования Chand R. и соавт. (2016). В тоже время снижение уровня VEGF в процессе терапии (294,84±401,17 пг/мл, p=0,037) демонстрирует важность ангиогенеза в патогенезе онкогематологических заболеваний [30]. Зафиксированная взаимосвязь между показателями липидного профиля и маркерами повреждения эндотелия демонстрирует единство воспалительного процесса, развивающегося в результате применения ряда препаратов ИТК. Нашими коллегами описана прямая зависимость развития эндотелиальной дисфункции и повышением уровней ЭТ-1 и гомоцистеина на фоне терапии ИТК дазатиниба и нилотиниба. Однако, учитывая относительно безопасный сердечно-сосудистый профиль бозутиниба и возможность его назначения пациентам с уже имеющимися ССЗ, а также уже имеющиеся данные о других ИТК, необходимо проводить оценку маркеров повреждения эндотелия всем пациентам, находящимся на терапии ИТК.

При выполнении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровней ОХ и маркеров повреждения эндотелия на каждом визите от умеренной до заметной силы по шкале Чеддока. Прямая корреляция исследуемых показателей свидетельствует о вероятном развитии дисфункции эндотелия у части исследуемой группы (15/47 (32,9%).

Полученные данные, являясь частью комплексного изучения эндотелиотоксичности у пациентов с подтверждённым диагнозом «хронический миелолейкоз» перед переходом и в процессе второй линии терапии ИТК препаратом бозутиниб в суточной дозировке 500 мг, показывают достоверное нарушение функции эндотелия, проявляющееся в увеличении уровня эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина, а также показателей липидного спектра к 12 месяцу. Целесообразно продолжить дальнейшее наблюдение за целевой группой пациентов, что позволит разработать алгоритм для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у всех пациентов с ХМЛ как перед началом лечения, так и в процессе терапии ИТК, доступный для реальной клинической практики. Учитывая небольшой размер выборки, многомерный анализ проведён не был. Однако тщательный мониторинг и раннее распознавание НЯ во время лечения помогут снизить эндотелиотоксичность, а своевременная коррекция кардиоваскулярных событий, развившихся в процессе терапии ИТК, сможет оптимизировать долгосрочные результаты у пациентов онкогематологического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования у 8/47 (17,02%) пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК II поколения бозутиниб, выявлено достоверное нарушение функции эндотелия, проявляющееся в увеличении уровня маркеров повреждe-

ния эндотелия, а также показателей липидного спектра к 12 месяцу лечения. Исследование показателей дисфункции эндотелия необходимо использовать как дополнительный критерий оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХМЛ, способствующий разработке профилактических мероприятий развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов целевой группы.

Литература [References]

1 McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:63-75. https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0

2 Gover-Proaktor A, Leshem-Lev D, Winograd-Katz S, Partouche S, Samara A, Shapira S, Nardi-Agmon I, Harari E, Younis A, Najjar A, Kornowski R, Geiger B, Raanani P, Leader A, Granot G. Dasatinib induces endothelial dysfunction leading to impaired recovery from ischaemia. *Br J Haematol*. 2024 Sep;205(3):1011-1016. https://doi.org/10.1111/bjh.19595. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38877865

3 Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Мачюлайтене Е.Р., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клин. онкогематол*. 2015; 8(3): 302–308. Lazorko N.S., Lomaia E.G., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Maciulaitene E.R., Butylin P.A., Zaritsky A.Yu. Second-generation tyrosine kinase inhibitors and their toxicity in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia. Clin. oncohematol. 2015; 8(3): 302–308. (In Russ.)

4 Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):390-401. Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):390–401. (In Russ). https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401

5 Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 30;12(4):826. https://doi.org/10.3390/cancers12040826. PMID: 32235443; PMCID: PMC7226142

6 García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Xicoy B, Casado-Montero F, Orti G, Giraldo P, Hernández-Boluda JC. Critical review of clinical data and expert-based recommendations for the use of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2024 Aug 26;14:1405467. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1405467. PMID: 39252937; PMCID: PMC11381280

7 Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1044-54. https://doi.org/10.1038/leu.2016.5. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26837842; PMCID: PMC4858585.

8 Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Mar;14(3):141-154. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.139. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752053.

9 National Cancer Institute, Surveillance epidemiology and end results. SEER stat fact sheets: chronic myeloid leukemia. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ cmyl.html. Accessed 12, 2020

10 Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;1. Vorobyova E.N., Vorobyov R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazyzaeva A.S., Batanina I.A. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, diagnostic and correction methods. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;1. (In Russ). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endoteliya-pri-serdechno-sosudistyh-zabolevaniyah-faktory-riska-metody-diagnostiki-i-korrektsii

11 Naumova K. V., Davydkin I. L., Lomaia E. G., Stepanova T. Yu., Kuzmina T. P., Zammoyeva D. B. Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4219. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4219

12 Butkowski E.G., Jelinek H.F. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammation markers. *Redox Rep*. 2017; 22:257–264.

13 Foscolou A., Rallidis L.S., Tsirebolos G. et al. The association between homocysteine levels, Mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study. *Int J Food Sci Nutr*. 2018;2:1–8. https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1547688

14 Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Роль эндотелиновых рецепторов в регуляции функций почек и артериального давления. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2022;3:72-78. Grigorieva Yu.V., Suvorova G.N. The role of endothelin receptors in the regulation of kidney function and blood pressure. Scientific review. Biological sciences. 2022;3:72-78. (In Russ).

15 Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;5. Svetozarsky N.L., Artifexova A.A., Svetozarsky S.N. Vascular endothelial growth factor: biological properties and practical significance (literature review). Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;5. (In Russ.) URL: https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-rosta-endoteliya-sosudov-biologicheskie-svoystva-i-prakticheskoe-znachenie-obzor-literatury

16 Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):239–61. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. Clinical oncohematology. 2021;14(2):239–61. (In Russ). https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261

17 Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):141-54. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.139.

18 BOSULIF® (bosutinib). Full prescribing information. Pfizer Labs, New York, NY; 2016.

19 TASIGNA® (nilotinib). Full prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; 2016.

20 ICLUSIG® (ponatinib). Full prescribing information. ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA; 2016.

21 Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Потиевская В.И., Шупенина Е.Ю. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3685. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Potievskaya V.I., Shupenina E.Yu. Guidance letter for cardiologists of on-

cology institutions on the prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy. Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3685. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3685
22 Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960. https://doi.org/10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326
23 Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, Zolotovskaya I.A., Danilova O.E., Stepanova T.Yu. et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(4):378–87. https://https://doi.org/org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387
24 Haguet H, Bouvy C, Delvigne AS, Modaffari E, Wannez A, Sonveaux P, Dogné JM, Douxfils J. The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 3;11:1007. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01007. PMID: 32719607; PMCID: PMC7350860
25 Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Goh YT, Dyagil Y.S., Pagnano K. et al. Second-line bosutinib (BOS) for patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML): final 10-year results of a phase 1/2 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 15):7009. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7009
26 Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):62-68. Gorshkov A.Yu., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):62-68. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
27 Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. 3-е издание, исправленное и дополненное. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2020: 272. Gritsenko T.A., Kosyakova YU.A., Davydkin I.L. i dr. Bolezni krovi v ambulatornoy praktike. 3-e izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Moskva : GEOTAR-Media. 2020: 272. https://doi.org/10.33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272
28 Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П., Наумова К.В., Фатенкова Е.С. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4573. Davydkin I.L., Mordvinova E.V., Kuzmina T.P., Naumova K.V., Fatenkova E.S. Role of homocysteine metabolism in the development of endothelial dysfunction and hypertension in patients with multiple myeloma. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4S):4573. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4573
29 Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. *Российские биомедицинские исследования*. 2022;1. Vasiliev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., Zabezhinsky M.M., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Vasilieva A.V., Pyurveev S.S., Kosova A.N. The role of disorders of homocysteine metabolism in pathological processes. Russian Biomedical Research. 2022;1. (In Russ.)
30 Chand R, Chandra H, Chandra S, Verma SK. Role of Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis of Hematological Malignancies. *Bone Marrow Res*. 2016;2016:5043483. https://doi.org/10.1155/2016/5043483. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26998362; PMCID: PMC4779814.

Авторская справка

Черенова Сабина Геннадьевна
Очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-6179-038X
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рубаненко Олеся Анатольевна
Д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рубаненко Анатолий Олегович
Канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-3996-4689
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

Гриценко Тарас Алексеевич
Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-2794-5122
Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Author's reference

Sabina G. Cherenova
Postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with Courses of Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-6179-038X
Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

Olesya A. Rubanenko
Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru
Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

Anatoliy O. Rubanenko
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-3996-4689
Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation.

Taras A. Gritsenko
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-2794-5122
Author's contribution: review of critical intellectual content.

Ломаиа Елза Галактионовна
Канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкогематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
ORCID 0000-0003-3290-7961
Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Туркина Анна Григорьевна
Д-р мед. наук, профессор, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии миелопролиферативных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии.
ORCID 0000-0001-9947-2371
Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Давыдкин Игорь Леонидович
Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологиии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0003-0645-7645
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Elza G. Lomaia
Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Clinical Oncohematology of the Almazov National Research Medical Center
ORCID 0000-0003-3290-7961
Author's contribution: verification of critical intellectual content.

Anna G. Turkina
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Myeloproliferative Diseases at the National Medical Research Center for Hematology.
ORCID 0000-0001-9947-2371
Author's contribution: verification of critical intellectual content.

Igor' L. Davydkin
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0003-0645-7645
Author's contribution: concept and design development, data interpretation; manuscript substantiation or verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Статья поступила 06.11.2025
Одобрена после рецензирования 20.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 6th 2025
Approwed after reviewing December, 20th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.5
УДК 616.12-008.331.1/.4:616.839-008]:615.828

О РОЛИ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИИ И ГИПОТОНИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЙ СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.В. Круглов[1], А.В. Круглов[1], В.Н. Круглов[2], С.В. Новосельцев[3]

[1]Клиника неврологии доктора Круглова, ул. Г.С. Аксакова, 3А, г. Самара, 443030, Россия
[2]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия
[3]Северо-Западная академия остеопатии и медицинской психологии, ул. Плуталова д.4, литер А, г. Санкт-Петербург, 197136, Россия

Резюме. *Цель исследования:* систематизация данных литературы о роли биомеханических нарушений в патогенезе первичных артериальных гипертензии и гипотензии как проявлений соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС) по кардиальному типу, а также анализ доказательной базы применения мануальных остеопатических методов в их коррекции. *Материалы и методы.* Поиск источников проводился в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) за период с 1991 по 2025 год. Критерии включения: оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, посвящённые вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, соматоформным дисфункциям ВНС, соматическим дисфункциям и мануальным/остеопатическим методам коррекции нарушений артериального давления; публикации на русском и английском языках. Критерии исключения: тезисы конференций без полнотекстовых версий, описания единичных клинических случаев, публикации с недоступным полным текстом. Из 412 первоначально идентифицированных источников после удаления дубликатов (n=89) и скрининга по заголовкам и аннотациям (исключено n=156) для полнотекстового анализа отобрано 167 публикаций. После оценки соответствия критериям включения в итоговый анализ вошли 135 источников. *Результаты.* Проанализированы современные представления о патогенезе первичных нарушений артериального давления в структуре СДВНС. Систематизированы данные о соматических дисфункциях различных анатомических регионов и их связи с вегетативной дисрегуляцией сердечно-сосудистой системы. Представлен критический анализ доказательной базы мануальных и остеопатических методов коррекции. *Заключение.* Имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальной роли биомеханических факторов в патогенезе первичных нарушений артериального давления при СДВНС, однако уровень доказательности для большинства описанных механизмов и терапевтических подходов остаётся недостаточным. Необходимы качественные рандомизированные контролируемые исследования для верификации теоретических концепций.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: вегетативная нервная система / Autonomic Nervous System [D001341]; соматоформные расстройства / Somatoform Disorders [D013001]; гипертензия / Hypertension [D006973]; гипотензия / Hypotension [D007022]; мануальная терапия / Musculoskeletal Manipulations [D026201]; остеопатическая медицина / Osteopathic Medicine [D010021]; остеопатическая манипулятивная терапия / Osteopathic Manipulation [D026301]; вариабельность сердечного ритма / Heart Rate Variability [D000093542]; барорефлекс / Baroreflex [D017704]; симпатическая нервная система / Sympathetic Nervous System [D013564]; парасимпатическая нервная система / Parasympathetic Nervous System [D010275]; блуждающий нерв / Vagus Nerve [D014630]; соматическая дисфункция / Somatic Dysfunction [D000071516].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Круглов Д.В., Круглов А.В., Круглов В.Н., Новосельцев С.В. О роли биомеханических нарушений в патогенезе первичных артериальных гипертонии и гипотонии как проявлений соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):46–57. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.5

© Круглов Д.В., Круглов А.В., Круглов В.Н., Новосельцев С.В., 2025
✉ Круглов Демьян Валерьевич, morbusdk@mail.ru

ON THE ROLE OF BIOMECHANICAL DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPOTENSION AS MANIFESTATIONS OF SOMATOFORM DYSFUNCTION OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

Dem'yan V. Kruglov[1], Anton V. Kruglov[1], Valeriy N. Kruglov [2], Svyatoslav V. Novoseltsev[3]

[1]Dr. Kruglov's Neurology Clinic, G.S. Aksakov St., 3A, Samara, 443030, Russia
[2]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia
[3]North-West Academy of Osteopathy and Medical Psychology, Plutalova St., 4A, St. Petersburg, 197136, Russia

Abstract. *Objective:* To systematize literature data on the role of biomechanical disorders in the pathogenesis of primary arterial hypertension and hypotension as manifestations of somatoform autonomic dysfunction (SAD) of the cardiac type, and to analyze the evidence base for manual osteopathic methods in their correction. *Materials and Methods.* Literature search was conducted in Scopus, Web of Science, PubMed, and RSCI (Russian Science Citation Index) databases from 1991 to 2025. Inclusion criteria: original studies, systematic reviews, and meta-analyses on autonomic regulation of the cardiovascular system, somatoform autonomic dysfunctions, somatic dysfunctions, and manual/osteopathic methods for blood pressure correction; publications in Russian and English. Exclusion criteria: conference abstracts without full-text versions, single case reports, publications with unavailable full text. Of 412 initially identified sources, after removing duplicates (n=89) and screening by titles and abstracts (excluded n=156), 167 publications were selected for full-text analysis. After assessing compliance with inclusion criteria, 135 sources were included in the final analysis. *Results.* Current concepts of the pathogenesis of primary blood pressure disorders in the structure of SAD were analyzed. Data on somatic dysfunctions of various anatomical regions and their relationship with autonomic dysregulation of the cardiovascular system were systematized. A critical analysis of the evidence base for manual and osteopathic correction methods was presented. *Conclusion.* Available data suggest a potential role of biomechanical factors in the pathogenesis of primary BP disorders in SAD; however, the level of evidence for most described mechanisms and therapeutic approaches remains insufficient. High-quality randomized controlled trials are needed to verify theoretical concepts.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Kruglov D.V., Kruglov A.V., Kruglov V.N., Novoseltsev S.V. On the role of biomechanical disorders in the pathogenesis of primary arterial hypertension and hypotension as manifestations of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):46–57. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.5

ВВЕДЕНИЕ

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (СДВНС) представляет собой сложный психофизиологический феномен, при котором первичным звеном патогенеза выступает психическое расстройство преимущественно тревожно-депрессивного спектра, тогда как вегетативные симптомы служат его «соматической маской». Нарушения функционирования внутренних органов и систем при данном состоянии не имеют органического субстрата и обусловлены дисрегуляцией вегетативной нервной системы [1–3]. Центральную роль в формировании клинической картины играет хроническое психическое напряжение, проявляющееся стрессом, тревогой и подавленными эмоциями, которые посредством механизмов вегетативной дисрегуляции имитируют соматические заболевания [4].

Характерной особенностью пациентов с СДВНС является склонность к многократным обращениям за медицинской помощью. Даже при выявлении в ходе обследования определённых отклонений от нормы лечение у профильных специалистов не приносит стойкого терапевтического эффекта. В подобных случаях ведущая роль в диагностике и лечении переходит к врачу-психотерапевту, а наиболее убедительным подтверждением диагноза становится устойчивый положительный результат психотерапевтического вмешательства [5].

Нейрохимические основы психологических нарушений при СДВНС связаны с дисбалансом нейромедиаторных систем. Дефицит дофамина клинически проявляется снижением мотивации, подавленностью, двигательной заторможенностью, ангедонией, чувством безнадёжности и хронической утомляемостью. Недостаточность серотонинергической передачи обусловливает раздражительность, тревожность, чувство вины, беспокойство и негативное восприятие себя и окружающей действительности [6].

Современные представления о СДВНС не позволяют сформировать исчерпывающий перечень патогенетических закономерностей и в полной мере охарактеризовать иерархию функциональных приоритетов в организации деятельности вегетативной нервной системы [7–10]. Системный анализ множества факторов, гипотез и эмпирических данных, а также интеграция накопленных знаний о ВНС представляются необходимым условием научного прогресса в данной области.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА – систематизация данных литературы о роли биомеханических нарушений в патогенезе первичных артериальных гипертензии и гипотензии как проявлений СДВНС по кардиальному типу, а также критический анализ доказательной базы применения мануальных остеопатических методов в их коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Поиск литературы проводился в электронных базах данных Scopus, Web of Science, PubMed и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) за период с января 1991 года по март 2025 года. Использовались следующие поисковые термины и их комбинации: «somatoform autonomic dysfunction» OR «autonomic nervous system dysfunction» AND «hypertension» OR «hypotension»; «somatic dysfunction» AND «blood pressure»; «osteopathic manipulative treatment» AND «cardiovascular»; «manual therapy» AND «autonomic nervous system»; соответствующие русскоязычные термины для поиска в РИНЦ. Дополнительно проводился ручной поиск в списках литературы релевантных публикаций.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- оригинальные исследования (рандомизированные контролируемые испытания, когортные исследования, исследования «случай-контроль»), систематические обзоры и метаанализы;
- публикации, посвящённые вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, СДВНС, соматическим дисфункциям и их связи с нарушениями артериального давления;
- работы по мануальным и остеопатическим методам коррекции вегетативных нарушений;
- публикации на русском и английском языках;
- наличие доступного полного текста.

Критерии исключения:

- тезисы конференций без полнотекстовых версий;
- описания единичных клинических случаев;
- редакционные статьи и письма в редакцию;
- публикации с недоступным полным текстом;
- исследования на педиатрической популяции (возраст<18 лет);
- исследования вторичной артериальной гипертензии/гипотензии известной этиологии.

Процесс отбора и анализа

Первоначально идентифицировано 412 потенциально релевантных источников. После удаления дубликатов (n=89) два независимых исследователя провели скрининг по заголовкам и аннотациям, в результате которого исключено 156 публикаций. Для полнотекстового анализа отобрано 167 публикаций. После оценки соответствия критериям включения и исключения в итоговый анализ вошли 135 источников, включая 42 оригинальных исследования, 28 систематических обзоров и метаанализов, 65 нарративных обзоров и теоретических работ.

Оценка качества доказательств

Для оценки уровня доказательности использовалась модифицированная шкала Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 года. Уровень 1 соответствует систематическим обзорам рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), уровень 2 — отдельным РКИ, уровень 3 — когортным исследованиям, уровень 4 — исследованиям «случай-контроль» и сериям случаев, уровень 5 — экспертному мнению и механистическим обоснованиям. Для каждого ключевого положения обзора указывается преобладающий уровень доказательности.

Ограничения методологии

Следует признать, что настоящий обзор не является систематическим в строгом понимании и не следует полностью протоколу PRISMA, что обусловлено гетерогенностью включённых исследований и преобладанием работ с низким уровнем доказательности. Это ограничивает возможности количественного синтеза данных и определяет преимущественно нарративный характер обзора.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

В отечественной медицинской традиции проявления вегетативной дисфункции длительное время описывались термином «вегетососудистая дистония» (ВСД) [2, 11]. Однако данное понятие отсутствует в современных международных классификациях болезней и не рекомендуется к использованию в научных публикациях. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) соматоформные расстройства с вегетативной симптоматикой кодируются как F45.3 «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» [12]. В настоящем обзоре используется исключительно эта терминология, а исторические термины упоминаются лишь при цитировании соответствующих источников.

Клиническое многообразие симптоматики вегетативной дисфункции обусловлено широким представительством структур ВНС практически во всех органах и системах организма. Особое значение имеет вовлечённость высших вегетативных центров, локализованных в коре полушарий головного мозга, преимущественно в лобных и теменных долях. Надсегментарные вегетативные центры расположены в подкорковых ядрах, мозжечке и стволе мозга. В реализации функций ВНС участвуют более 100 ядер ретикулярной формации, а также структуры лимбической системы [13–15]. Понимание ведущей роли надсегментарных механизмов в генезе вегетативных расстройств является важным концептуальным достижением современной вегетологии (уровень доказательности: 3–4).

Условия современной жизни с хроническим нервно-психическим напряжением создают благоприятную почву для формирования тревожно-фобических, аффективных и ипохондрических

нарушений. Соматизация тревоги предоставляет человеку социально приемлемую возможность избегания трудноразрешимых эмоционально значимых проблем путём переноса внимания на телесные ощущения [16]. Клиническая практика подтверждает обоснованность психовегетативной концепции А.М. Вейна, занявшей пограничную область между неврологией, психиатрией и соматической медициной [2].

КАРДИАЛЬНЫЙ ТИП СДВНС: КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Среди всех вариантов локализации соматоформных дисфункций кардиальный тип представляется наиболее значимым с клинической и прогностической точек зрения. Данный вариант включает синдромы идиопатической артериальной гипотензии [17–24] и гипертензии [25–28], нередко сочетающиеся с функциональными нарушениями сердечного ритма, которые могут имитировать органическую кардиальную патологию [29–33] (уровень доказательности: 3).

Актуальность разработки терапевтических и реабилитационных стратегий при кардиальном типе СДВНС определяется угрозой значительного снижения перфузии жизненно важных органов с повышением риска развития острых нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда [36–46].

Эпидемиологические данные

В Российской Федерации нормальным считается систолическое АД 120–129 мм рт. ст. и диастолическое 80–84 мм рт. ст. Частота выявления эссенциальных нарушений АД в популяции демонстрирует тенденцию к увеличению. Артериальная гипотензия регистрируется у 0,3–9,0% мужчин и 2–15% женщин. Распространённость артериальной гипертензии в последнее десятилетие возросла (мужчины – 56,0%, женщины – 52,1%). Принципиально важно, что в 90–95% случаев речь идёт об эссенциальной гипертензии неясной этиологии [47–50] (уровень доказательности: 2 – данные эпидемиологических исследований).

Артериальная гипотензия определяется как снижение систолического АД<100 мм рт. ст. или диастолического<60 мм рт. ст. у лиц моложе 25 лет и систолического<105 мм рт. ст. у лиц старше 25 лет [18]. Согласно клиническим рекомендациям, первичная (идиопатическая) гипотензия ассоциирована с неврозами, синдромом хронической усталости, затяжным стрессом и депрессией. Патогенез первичной гипотензии представляется сложным и требует дальнейшего изучения.

Клинические проявления

Клиническая картина приступов гипотензии обнаруживает сходство с вагоинсулярными кризами: брадикардия, гипергидроз, снижение температуры тела, тошнота, диффузные абдоминальные боли, цефалгии, головокружение, выраженная астения. Триггерами служат психоэмоциональный стресс, перегревание, пребывание в плохо вентилируемых помещениях [51].

Приступы гипертензии клинически напоминают симпатоадреналовые кризы: выраженная тревога, панические атаки, тахикардия, прекордиальные боли, тремор, чувство жара или озноба [52, 53].

Являясь мультифакториальными заболеваниями, первичные нарушения АД на 40–60% обусловлены генетической предрасположенностью [54] (уровень доказательности: 2).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ

Современные представления о механизмах контроля АД включают разнообразные регуляторные факторы, однако по ряду позиций остаются противоречивыми [55]. Генетическая предрасположенность к нарушениям АД доказана: идентифицировано около 1500 генов, влияющих на уровень АД, а генетические факторы определяют 30–50% вариабельности АД в покое [56] (уровень доказательности: 2).

Мозаичная теория первичной АГ И. Пейджа (1949), постулирующая уникальную комбинацию восьми патогенетических факторов у каждого пациента, сохраняет свою актуальность [57]. Современные данные дополняют эту схему участием эндотелиальной дисфункции и иммунных механизмов [58, 59] (уровень доказательности: 2–3).

Резистентность 20–30% пациентов к стандартной фармакотерапии [60] обосновывает поиск альтернативных терапевтических стратегий.

С позиций теорий возникновения первичных нарушений АД в структуре СДВНС следует выделить вегетативную и нейрогенную концепции. Вегетативная теория объясняет формирование АГ и АГт изменением активности адренергической системы и модификацией чувствительности рецепторов симпатоадреналовой системы. Нейрогенная концепция рассматривает нарушение регуляции АД как следствие изменения нейродинамических процессов в высших вегетативных структурах под влиянием психогенных факторов (уровень доказательности: 4–5).

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Пациенты с СДВНС требуют мультидисциплинарного подхода [62], начиная с консультации психиатра/психотерапевта [63, 64] с последующим привлечением специалистов различного профиля [65–93].

Согласно современным представлениям, основным методом лечения СДВНС является индивидуальная психотерапия [1]. Эффективным инструмен-

том служит терапия с использованием биологической обратной связи (БОС-терапия) [99–101] (уровень доказательности: 2 для когнитивно-поведенческой терапии, 3 для БОС-терапии).

Медикаментозная терапия с применением антидепрессантов, транквилизаторов, бета-блокаторов и ноотропов позволяет купировать тревогу и редуцировать вегетативные проявления [102–105] (уровень доказательности: 1–2 для антидепрессантов при тревожных расстройствах).

Среди немедикаментозных методов эффективность продемонстрировали физиотерапия [70], дыхательные практики [78] и иглорефлексотерапия [106]. Эффективность санаторно-курортного лечения СДВНС составляет 60–85% [107] (уровень доказательности: 3–4 для большинства немедикаментозных методов).

МАНУАЛЬНЫЕ И ОСТЕОПАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

Мануальное и остеопатическое воздействие рассматриваются как дополнение к основному лечению вегетативной дисфункции [110–114]. Методики остеопатии характеризуются неинвазивностью и направленностью на восстановление способности организма к саморегуляции.

Вместе с тем ряд авторов отмечает, что роль ВНС в остеопатической литературе недооценена, а распространённые заключения о влиянии остеопатических техник на ВНС представляют собой упрощение сложных нейровегетативных взаимодействий [Новосельцев С.В., 2016; Бигильдинский А.А., 2019].

Со времени Первого конгресса Международной федерации мануальной медицины (FIMM) в 1965 году прошло шесть десятилетий развития мануальной практики. Однако изучение особенностей патогенеза вегетативных нарушений и методов их коррекции при СДВНС продолжается.

Соматическая дисфункция: определение и концептуальные основы

Согласно клиническим рекомендациям по остеопатии, соматическая дисфункция (СД) определяется как обратимое изменение структурно-функционального состояния тканей тела, характеризующееся нарушением подвижности, микроциркуляции, выработки и передачи эндогенных ритмов и нервной регуляции [115–117]. СД включает биомеханический, гидродинамический и нейродинамический компоненты [94–96].

Важное методологическое замечание: Концепция соматической дисфункции и её связи с вегетативной регуляцией основывается преимущественно на теоретических построениях и клинических наблюдениях (уровень доказательности: 4–5). Качественные РКИ, подтверждающие причинно-следственные связи между СД и нарушениями АД, в доступной литературе не выявлены.

Направления исследований влияния остеопатических методов на ВНС

Исследования развиваются по двум направлениям: прямое воздействие на структуры ВНС [118, 119] и непрямое воздействие через соматические структуры [120]. Результат вмешательства существенно зависит от исходного состояния ВНС. Использование прямых и непрямых техник воздействия на верхние грудные симпатические узлы приводило к сопоставимым изменениям вариабельности сердечного ритма [121] (уровень доказательности: 3–4).

Уровень доказательности влияния мануальных терапевтических техник и остеопатических методов на функцию ВНС остаётся гетерогенным [122]. Вместе с тем имеются данные о положительном влиянии остеопатических техник на вариабельность сердечного ритма и динамику психовегетативных проявлений при кардиальном типе СДВНС [123] (уровень доказательности: 3–4).

Этиопатогенетические механизмы: теоретические концепции

В литературе описаны четыре теоретических варианта развития СДВНС по кардиальному типу [124].

Парасимпатикотонические механизмы могут реализоваться через симпатическое торможение при вертебральных дисфункциях, препятствующих прохождению симпатического импульса, либо через парасимпатическую стимуляцию при дисфункциях верхнешейного отдела.

Симпатикотонические механизмы могут реализоваться через парасимпатическое торможение при компрессии блуждающего нерва или через симпатическую стимуляцию вследствие дисфункций грудных сегментов.

Критическое замечание: Данные концепции основаны преимущественно на клинических наблюдениях и теоретических построениях (уровень доказательности: 5). Для их верификации необходимы проспективные контролируемые исследования.

СОМАТИЧЕСКИЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Ниже представлен обзор данных литературы о СД различных анатомических регионов и их возможной связи с нарушениями АД. Для каждого раздела указывается преобладающий уровень доказательности.

Краниальные соматические дисфункции

Согласно теоретическим концепциям краниальной остеопатии, дисфункции краниальной сферы

могут влиять на регуляцию АД через воздействие на ВНС и ликвородинамику [125, 126].

При гипотензии описываются состояние флексии сфенобазилярного синхондроза, нарушающее венозный отток, и дисфункция затылочной кости, создающая компрессию блуждающего нерва в области яремного отверстия. Предлагаемая коррекция включает восстановление подвижности между клиновидной и затылочной костями, краниосакральные техники для модуляции вагусного тонуса.

При гипертензии описываются экстензия сфенобазилярного синхондроза, дисфункция височных костей с нарушением функции барорецепторов каротидных синусов, напряжение твёрдой мозговой оболочки.

Уровень доказательности: 4–5. Данные основаны преимущественно на клинических наблюдениях и теоретических построениях. РКИ, подтверждающие эффективность краниальных техник при нарушениях АД, в доступной литературе не выявлены.

Дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Описаны тригемино-васкулярный и тригеминокардиальный рефлексы, при которых раздражение афферентных ветвей тройничного нерва приводит к изменениям АД и ЧСС [127]. Миофасциальный релиз жевательных мышц и субокципитальный релиз предлагаются для снижения рефлекторного влияния на АД.

Уровень доказательности: 3–4. Тригеминокардиальный рефлекс хорошо документирован в анестезиологической литературе, однако его роль в патогенезе хронических нарушений АД изучена недостаточно.

Соматические дисфункции шейного отдела позвоночника

Дисфункции позвоночника на уровне С1–С3 описываются как влияющие на барорецепторы и функцию грудного лимфатического насоса. Мышечное напряжение в области шеи может вызывать ирритацию периартериальных симпатических сплетений позвоночных артерий [128, 129]. Устранение функциональных блокад шейного отдела рассматривается как патогенетически обоснованный метод коррекции.

Уровень доказательности: 3–4. Имеются исследования, демонстрирующие изменения АД после мануального воздействия на шейный отдел, однако качество большинства из них не соответствует строгим методологическим критериям.

Соматические дисфункции грудного отдела позвоночника

Дисфункции грудного отдела в зависимости от уровня и типа нарушения описываются как причина как гипотензии, так и гипертензии [121, 130].

При гипотензии описывается гипомобильность Th10–Th12 с нарушением симпатической иннервации нижнего брыжеечного сплетения, приводящим к снижению тонуса сосудов брюшной полости. При гипертензии наиболее значимым считается верхнегрудной отдел (Th1–Th5), поскольку сегменты Th1–Th4 играют ключевую роль в симпатической иннервации сердца. Ирритация звёздчатого узла описывается как причина повышения сосудистого тонуса [118, 119].

Уровень доказательности: 3–4. Анатомические связи между грудными сегментами и симпатической иннервацией сердца хорошо документированы. Клиническая значимость СД этой области для регуляции АД изучена в ряде контролируемых исследований с умеренным методологическим качеством.

Сакральные дисфункции

Теоретически при гипотензии фиксация крестца во флексии может вызывать активацию парасимпатической системы через S2–S4 со снижением сосудистого тонуса. При гипертензии фиксация крестца в экстензии описывается как усиливающая симпатический тонус вследствие натяжения твёрдой мозговой оболочки [132].

Уровень доказательности: 4–5. Данные основаны преимущественно на теоретических построениях и клинических наблюдениях.

Соматические дисфункции стопы

СД стопы рассматриваются как пример потенциально опосредованного влияния на АД через нарушения проприоцепции, дисфункцию мышечно-фасциальных цепей и венозно-лимфатический застой вследствие снижения эффективности мышечно-венозной помпы голени [125].

Уровень доказательности: 5. Связь между СД стопы и нарушениями АД носит преимущественно гипотетический характер и основана на теоретических построениях о биомеханических цепях. Прямых исследований, подтверждающих клиническую значимость этой связи, в доступной литературе не выявлено. Влияние СД стопы на АД, если оно существует, вероятно, реализуется опосредованно и проявляется только при длительно существующих дисфункциях в контексте общего нарушения постурального баланса.

СИНТЕЗ ДАННЫХ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ литературы позволяет констатировать значительную гетерогенность доказательной базы в области влияния биомеханических факторов на вегетативную регуляцию АД.

Наиболее убедительные данные имеются для связи между дисфункциями верхнегрудного отдела позвоночника и симпатической иннервацией сердца, что обусловлено хорошо документированными

анатомическими связями. Умеренный уровень доказательности характерен для влияния дисфункций шейного отдела на цереброваскулярную регуляцию. Для большинства других описанных механизмов преобладают данные уровня 4–5 (наблюдательные исследования, экспертное мнение, теоретические обоснования).

Следует подчеркнуть, что клинический эффект остеопатического воздействия на ВНС в значительной мере определяется исходным вегетативным статусом пациента [133]. Это обстоятельство затрудняет стандартизацию терапевтических протоколов и требует персонализированного подхода.

Саногенетически направленные реабилитационные программы должны дифференцироваться в зависимости от клинико-функционального варианта нарушения АД. У пациентов с лабильным и стабильным вариантами АГ описывается преобладание гиперсимпатикотонического варианта вегетативной реактивности в сочетании с ваготоническим исходным тонусом [133].

В структуральной остеопатии, как и в персонализированной медицине, подход к терапии должен учитывать индивидуальный профиль пациента. Все описанные СД могут выступать как в роли первичных, так и вторичных, и их индивидуальный спектр у каждого пациента создаёт уникальную патогенетическую картину.

ОГРАНИЧЕНИЯ ОБЗОРА

Настоящий обзор имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, преобладание публикаций с низким уровнем доказательности (4–5) не позволяет сформулировать однозначные клинические рекомендации. Во-вторых, значительная часть теоретических концепций остеопатии, связывающих СД с вегетативной дисрегуляцией, не подтверждена качественными РКИ. В-третьих, гетерогенность исследований по дизайну, популяциям и оцениваемым исходам препятствует проведению метаанализа. Наконец, возможен публикационный bias с преобладанием положительных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы свидетельствует о потенциальной роли биомеханических факторов в патогенезе первичных нарушений АД при СДВНС. Наиболее обоснованной представляется связь между дисфункциями верхнегрудного отдела позвоночника и симпатической регуляцией сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем уровень доказательности для большинства описанных механизмов и терапевтических подходов остаётся недостаточным для формулирования однозначных клинических рекомендаций.

В рамках холистического подхода к профилактике, диагностике и реабилитации последствий СД продолжается разработка мануальных остеопатических методов модуляции деятельности ВНС [134, 135]. Перспективным представляется проведение качественных рандомизированных контролируемых исследований с адекватным ослеплением, стандартизированными протоколами вмешательств и объективными критериями оценки эффективности для верификации теоретических концепций и определения места остеопатических методов в комплексной терапии СДВНС по кардиальному типу.

Литература [References]

1 Bergmann G. Funktionelle Pathologie [Functional Pathology]. Goldner M, contributor; Lorie IF, translator; Luria RA, ed. Moscow-Leningrad: Biomedgiz; 1936. XXVIII, 400 p. [In Russian: Бергман Г. Функциональная патология]

2 Vein AM. Vegetativnye rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie [Autonomic Disorders: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment]. 4th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2020:312-315. [In Russian: Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение]

3 Malygin VL, Troitsky MS, Khrenov PA. Somatoform disorders in Russian literature (brief literature review). Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii (Electronic Edition). 2019;13(5):72-79. Accessed June 24, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/somatoformnye-rasstroystva-v-otechestvennoy-literature-kratkiy-literaturnyy-obzor [In Russian: Малыгин В.Л. и др. Соматоформные расстройства в отечественной литературе]

4 Bochanova EV, et al. Psikhosomaticheskie rasstroistva: polnyi spravochnik [Psychosomatic Disorders: Complete Reference]. Eliseev YuYu, ed. Moscow: Eksmo; 2003. 608 p. [In Russian: Психосоматические расстройства: полный справочник]

5 Rosenberg S. Accessing the Healing Power of the Vagus Nerve. Zakharova AV, translator. Moscow: Eksmo; 2021. 288 p. [In Russian: Розенберг С. Блуждающий нерв: руководство по избавлению от тревоги и восстановлению нервной системы]

6 Porges SW. The Polyvagal Theory: Neurophysiological Foundations of Emotions, Attachment, Communication, and Self-Regulation. Kyiv: Multimethod; 2020. 464 p. [In Russian: Порджес С. Поливагальная теория]

7 Bigildinsky AA, Novoseltsev SV, Malinovsky EL. Altered afferentation from the area of somatic dysfunction as a possible mechanism for the formation of autonomic dystonia syndrome: a pilot study. Manualnaya Terapiya. 2015;(3):74-79. [In Russian: Бигильдинский А.А. и др. Изменённая афферентация из области соматической дисфункции]

8 Chazova IE, Zhernakova YuV. Modern concepts of the pathogenesis of primary arterial hypertension. Kardiologiya. 2021;(5):89-97. [In Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Современные представления о патогенезе первичной артериальной гипертензии]

9 Konradi AO. The autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of the pathophysiological role and new treatment approaches. Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal. 2013;(4):52-63. [In Russian: Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности]

10 Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021. 276 p.

11 Vorobyeva AA, Chesnokova AA, Peltikhina OV. Vegetative-vascular dystonia: fundamentals. Sinergiya Nauk. 2019;(35):710-717. [In Russian: Воробьёва А.А. и др. Вегетососудистая дистония: основы]

12 International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Accessed June 24, 2025. https://mkb-10.com/
13 Gaivoronsky IV, Nichiporuk GI, Gaivoronsky AI. Funktsionalnaya anatomiya vegetativnoi nervnoi sistemy [Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2023:54. [In Russian: Гайворонский И.В. и др. Функциональная анатомия вегетативной нервной системы]
14 Gaivoronsky IV. Normalnaya anatomiya cheloveka [Normal Human Anatomy]. Vol. 2. St. Petersburg: SpetsLit; 2020:230-257. [In Russian: Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека]
15 Obukhova LA. Avtonomnaya innervatsiya organov [Autonomic Innervation of Organs]. Novosibirsk: Novosibirsk State University; 2020. 34 p. [In Russian: Обухова Л.А. Автономная иннервация органов]
16 Meneghetti A. Psicosomatica [Psychosomatics: Latest Achievements]. Rodik MA, translator. Moscow: NNBF Ontopsychology; 2002. 312 p. [In Russian: Менегетти А. Психосоматика: новейшие достижения]
17 Atayan AS, Fonyakin AV, Mashin VV. Idiopathic arterial hypotension: neurological disorders, cerebral and central hemodynamics. Klinicheskaya Nevrologiya. 2011;5(2):4-7. [In Russian: Атаян А.С. и др. Идиопатическая артериальная гипотензия]
18 Gubareva EYu, Duplyakov DV, Gubareva IV. Arterial hypotension: diagnostic criteria, pathogenetic mechanisms, personalized approach to diagnosis and treatment. Rossiiskii Zhurnal po Personalizirovannoi Meditsine. 2022;2(5):50-61. https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-5-50-61 [In Russian: Губарева Е.Ю. и др. Артериальная гипотензия: диагностические критерии, патогенетические механизмы]
19 Abdrakhmanova AI, Tsibulkin NA. Arterial hypotension in clinical practice. Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny. 2013;6:220-242. [In Russian: Абдрахманова А.И., Цибулькин Н.А. Артериальная гипотензия в клинической практике]
20 Barsukov AV, et al. The problem of arterial hypotension in young patients in clinical practice. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii. 2016;(3):30-35. [In Russian: Барсуков А.В. и др. Проблема артериальной гипотензии у пациентов молодого возраста]
21 Brady KM, et al. Personalizing the definition of hypotension to protect the brain. Anesthesiology. 2020;132(1):170-179.
22 Leontyeva IV, et al. Pervichnaya arterialnaya gipotenziya: klinika, diagnostika, lechenie [Primary Arterial Hypotension: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment]. Moscow; 1992. 26 p. [In Russian: Леонтьева И.В. и др. Первичная артериальная гипотензия]
23 Shardina LA, et al. Arterialnaya gipotenziya: klinika, diagnostika, lechenie [Arterial Hypotension: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment]. Yekaterinburg: UGMA Publishing; 2006. 92 p. [In Russian: Артериальная гипотензия: клиника, диагностика, лечение]
24 Mansur GI, et al. Essential hypotension in university students. Sovremennaya Nauka: Aktualnye Problemy Teorii i Praktiki. Seriya: Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki. 2021;(10):162-168. Accessed June 24, 2025. https://nautech-journal.ru/files/179c9204-ebb8-4da5-9205-13e3cda7d7e0 [In Russian: Мансур Г.И. и др. Эссенциальная гипотония у студентов]
25 Diagnostika i lechenie arterialnoi gipertonii: klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension: Clinical Guidelines]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 108 p. [In Russian: Диагностика и лечение артериальной гипертонии: клинические рекомендации]
26 Arutyunov GP, ed. Essentsialnaya gipertenziya: ot mekhanizmov k personifitsirovannoi terapii [Essential Hypertension: From Mechanisms to Personalized Therapy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 416 p. [In Russian: Арутюнов Г.П. Эссенциальная гипертензия: от механизмов к персонифицированной терапии]
27 Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res. 2014;114:1804-1814. [In Russian: Мансия Г., Грасси Г. Вегетативная нервная система и гипертония]
28 Stoyanov AN, et al. State of autonomic regulation and cerebrovascular reactivity in patients with headache and arterial hypertension. Wiad Lek. 2022;75(9 pt 2):2233-2237. https://doi.org/10.36740/WLek202209210 [In Russian: Стоянов А.Н. и др. Состояние вегетативной регуляции и цереброваскулярной реактивности]
29 Eremeev AG. Atrial fibrillation in the absence of structural heart disease: etiopathogenetic and clinical interpretation. Sibirskii Zhurnal Klinicheskoi i Eksperimentalnoi Meditsiny. 2021;36(1):49-57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-49-57 [In Russian: Еремеев А.Г. Фибрилляция предсердий в отсутствие структурного поражения сердца]
30 Lebedev DS, Mikhailov EN, eds. Algoritmy vedeniya patsientov s narusheniyami ritma serdtsa [Algorithms for Managing Patients with Cardiac Arrhythmias]. 2nd ed. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2021. 116 p. [In Russian: Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца]
31 Bugun OV, et al. Vegetative-dependent arrhythmias in children with functional cardiopathies according to Holter monitoring data. In: Sovremennye Tekhnologii v Pediatrii i Detskoi Khirurgii: IV Rossiiskii Kongress. Moscow; 2005:84. [In Russian: Бугун О.В. и др. Вегетозависимые аритмии у детей с функциональными кардиопатиями]
32 Golitsyn SP, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias and conduction disorders. Kardiologicheskii Vestnik. 2014;IX(2):3-43. [In Russian: Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца]
33 Kushakovsky MS, Grishkin YuN. Aritmii serdtsa: narusheniya serdechnogo ritma i provodimosti [Cardiac Arrhythmias: Disorders of Heart Rhythm and Conduction]. St. Petersburg: Foliant; 2014. 480 p. [In Russian: Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца]
34 Ackerknecht EH. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system. Med Hist. 1974;18(1):1-8. https://doi.org/10.1017/S0025727300019189
35 Guillaume AC. Les Vagotonies. Les Sympathicotonies. Les Névrotomies [Vagotonias. Sympathicotonias. Neurotomies. Disorders of Autonomic Nervous System Balance]. Ilyish BA, translator. Leningrad: Prakticheskaya Meditsina; 1926. 188 p. [In Russian: Guillaume A.C. Ваготонии. Симпатикотонии. Невротомии]
36 Amlaev KR, et al. Treatment of arterial hypotension. Vrach. 2023;34(5):26-31. Accessed June 14, 2025. https://disk.yandex.ru/i/gx61reaGqP1FSA [In Russian: Амлаев К.Р. и др. Лечение артериальной гипотензии]
37 Ziemssen T, Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system—a review. Front Neurol. 2019;10:53. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00053
38 Shabalin AV, et al. Diagnostic significance of circadian variability of blood pressure and heart rate in assessing the clinical and functional status of patients with arterial hypertension. Kardiologiya. 2005;45(8):45-46. [In Russian: Шабалин А.В. и др. Диагностическая значимость циркадной вариабельности артериального давления]
39 Verma N, et al. Non-pharmacological management of hypertension. J Clin Hypertens. 2021;23(7):1275-1283. https://doi.org/10.1111/jch.14266
40 Kodela P, et al. Management of hypertension with non-pharmacological interventions: a narrative review. Cureus. 2023;15(8):1-10. Accessed June 20, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10478605/pdf/cureus-0015-00000043022.pdf

41 Mironova TF, et al. Autonomic regulation of heart rate. Uralskii Meditsinskii Zhurnal. 2018;(10):90-105. [In Russian: Миронова Т.Ф. и др. Вегетативная регуляция сердечного ритма]
42 Isaeva IN, Marakushin DI. Features of adaptive reactions of the cardiovascular system in young people with arterial hypotension. Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2016;(5):31-38. [In Russian: Исаева И.Н., Маракушин Д.И. Особенности адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы]
43 Bolívar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. Int J Hypertens. 2013;2013:547809. https://doi.org/10.1155/2013/547809 [In Russian: Боливар Дж.Дж. Эссенциальная гипертензия]
44 Ostroumova OD, et al. Orthostatic hypotension: definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnosis and treatment. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2018;14(5):747-756. Accessed June 14, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/ortostaticheskaya-gipotenziya-opredelenie-patofiziologiya-klassifikatsiya-prognosticheskie-aspekty-diagnostika-i-lechenie [In Russian: Остроумова О.Д. и др. Ортостатическая гипотензия]
45 Belikov AV. Kompleksnaya nemedikamentoznaya korrektsiya nachalnykh proyavlenii gipertonii [Comprehensive Non-pharmacological Correction of Initial Manifestations of Hypertension] [dissertation]. Moscow; 2006. 18 p. Accessed May 18, 2025. https://www.dissercat.com/content/kompleksnaya-nemedikamentoznaya-korrektsiya-nachalnykh-proyavlenii-gipertonii [In Russian: Беликов А.В. Комплексная немедикаментозная коррекция начальных проявлений гипертонии]
46 Kudina EV, Rachek II, Larina VN. Arterial hypotension: pharmacological and non-pharmacological treatment methods. Lechebnoe Delo. 2015;(2):4-9. [In Russian: Кудина Е.В. и др. Артериальная гипотензия: медикаментозные и немедикаментозные методы лечения]
47 Vilkov VG, et al. Prevalence of arterial hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America over a thirty-year perspective. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2020;19(3):2497. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-19-3-2497 [In Russian: Вилков В.Г. и др. Распространённость артериальной гипотензии]
48 Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. Circ Res. 2015;116:925-936. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302841
49 Vilkov VG, et al. Arterial hypotension and survival: diagnostic criteria in populations of the Russian Federation and the United States of America. Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal. 2021;26(5):43-65. [In Russian: Вилков В.Г. и др. Артериальная гипотензия и дожитие]
50 Franklin SS, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. Hypertension. 2012;59(3):564-571. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180679
51 Drivotinov BV, Apanel EN, Mastykin AS. Hypotonic crisis: disease or consequence of neuropsychosomatic features of a person? Meditsinskii Zhurnal. 2007;(1):109-113. [In Russian: Дривотинов Б.В. и др. Гипотонический криз]
52 Bugun OV. Kliniko-funktsionalnye varianty essentsialnoi arterialnoi gipertenzii u detei i podrostkov [Clinical and Functional Variants of Essential Arterial Hypertension in Children and Adolescents] [dissertation]. Irkutsk; 2008. 48 p. [In Russian: Бугун О.В. Клинико-функциональные варианты эссенциальной артериальной гипертензии]
53 Zyryanov SK, Butranova OI, Grishin MA. Arterial hypertension: modern achievements of metabolomics. Meditsinskii Sovet. 2021;(14):10-22. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-10-22 [In Russian: Зырянов С.К. и др. Артериальная гипертензия: современные достижения метаболомики]
54 Konradi AO. Modern concepts of the genetics of arterial hypertension—mosaic theory, candidate genes, monogenic forms and genome-wide studies. Arterialnaya Gipertenziya. 2020;26(5):490-500. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500 [In Russian: Конради А.О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии]
55 Chazova IE, Zhernakova YuV. Modern concepts of the pathogenesis of primary arterial hypertension. Kardiologiya. 2021;(5):89-97. [In Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Современные представления о патогенезе первичной артериальной гипертензии]
56 Fan P, et al. Overview of monogenic forms of hypertension combined with hypokalemia. Front Pediatr. 2021;8:543309. https://doi.org/10.3389/fped.2020.543309
57 Page IH. The mosaic theory of hypertension. Circulation. 1949;1(4):456-466.
58 Babayan OA, et al. The role of immune inflammation and endothelial dysfunction in the development of arterial hypertension. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2023;22(10):112-120. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-4325 [In Russian: Бабаян О.А. и др. Роль иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции]
59 Harrison DG, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2022;79(5):943-956. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17653
60 Braam B, et al. Recognition and management of resistant hypertension. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(3):524-535. https://doi.org/10.2215/CJN.06180616
61 Sullivan SG, et al. Chiropractic care for hypertension: review of the literature and study of biological and genetic bases. Acta Biomed. 2020;91(S13):1-17. Accessed May 5, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023135/pdf/ACTA-91-17.pdf
62 Smagin DI, et al. Comprehensive approach to rehabilitation of patients with hypertensive disease accompanied by cervicalgia with muscle-tonic syndrome against the background of anxiety-depressive states. In: Kompleksnaya Reabilitatsiya i Abilitatsiya Invalidov: Materialy Nauchno-Prakticheskoi Konferentsii; November 27, 2020; St. Petersburg. 2020:76-77. [In Russian: Смагин Д.И. и др. Комплексный подход к реабилитации больных с гипертонической болезнью]
63 Smulevich AB, ed. Lektsii po psikhosomatike [Lectures on Psychosomatics]. Moscow: Medical Information Agency; 2014. 288 p. [In Russian: Лекции по психосоматике]
64 Mosolov SN, et al. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika. 2023;15(5):54-64. [In Russian: Мосолов С.Н. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия]
65 Kruglov VN. Narusheniya vegetativnoi regulyatsii i sindrom arterialnoi gipertenzii u rabotnikov lokomotivnykh brigad s sheinym miofastsialnym bolevym sindromom [Disorders of Autonomic Regulation and Arterial Hypertension Syndrome in Locomotive Crew Workers with Cervical Myofascial Pain Syndrome] [dissertation]. Kazan; 2007. 46 p. [In Russian: Круглов В.Н. Нарушения вегетативной регуляции и синдром артериальной гипертензии]
66 Grassi G, et al. Sympathetic nerve activation in essential hypertension and its correlates: systematic reviews and meta-analyses. Hypertension. 2018;72:483-491. [In Russian: Грасси Г. и др. Активация симпатического нервного движения при эссенциальной гипертензии]
67 Pavlov VI, et al. Kardiologiya: natsionalnoe rukovodstvo [Cardiology: National Guidelines]. Belenkova YuN, Oganova RG, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 1088 p. [In Russian: Павлов В.И. и др. Кардиология: национальное руководство]

68 Balykova LA, et al. Modern approaches to the treatment of arterial hypertension in children and adolescents: review of clinical guidelines. Voprosy Sovremennoi Pediatrii. 2021;20(4):271-281. Accessed July 4, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-lecheniyu-arterialnoy-gipertenzii-u-detey-i-podrostkov-obzor-klinicheskih-rekomendatsiy [In Russian: Балыкова Л.А. и др. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у детей]

69 Tyan VN. Functional state of the autonomic nervous system as a predictor of the adequacy of neurogenic mechanisms of vascular tone regulation in circulatory disorders in the vertebrobasilar system. Manualnaya Terapiya. 2023;(1):3-9. [In Russian: Тян В.Н. Функциональное состояние вегетативной нервной системы]

70 Ponomarenko GN. Obshchaya fizioterapiya [General Physiotherapy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 368 p. [In Russian: Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия]

71 Tondiy LD, Vasilyeva-Linetskaya LYa, Rozdilskaya ON. Physical factors in medical rehabilitation. Meditsinskie Issledovaniya. 2001;1(1). Accessed August 17, 2023. http://psychiatry.org.ua/medical/ [In Russian: Тондий Л.Д. и др. Физические факторы в медицинской реабилитации]

72 Boyko GM, Purygina MG, Shmakova EA. Physical culture as an effective means in the fight against vegetative-vascular dystonia. Molohttps://doi.org/Uchenyi. 2021;(43):303-305. Accessed June 22, 2025. https://moluch.ru/archive/385/84741/ [In Russian: Бойко Г.М. и др. Физическая культура как эффективное средство]

73 Sardeli AV, et al. Resistance training and cardiovascular autonomic modulation in humans: a systematic review and meta-analysis. Man Ther Posturology Rehabil J. 2018;15:1-8. Accessed June 27, 2025. https://www.mtprehabjournal.com/revista/article/view/975/348

74 Li YW, et al. The autonomic nervous system: a potential link to acupuncture efficacy. Front Neurosci. 2022;16:1038945. Accessed June 22, 2025. https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.1038945/full

75 Kuswati A, Triyanto E, Awaludin S. The effect of acupressure therapy on blood pressure in hypertension patients: a systematic review. Proceeding of International Nursing Conference. 2023;2(1):1-8.

76 Wei L, et al. Acupoint application therapies for essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Tradit Chin Med. 2022;42(2):159-166. Accessed June 25, 2025. http://journaltcm.com/EN/article/downloadArticleFile.do?attachType=PDF&id=6805

77 Brandani JZ, et al. The hypotensive effect of yoga's breathing exercises: a systematic review. Complement Ther Clin Pract. 2017;28:38-46. Accessed June 23, 2025. https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/169717/2-s2.0-85019189402.pdf

78 Herawati I, et al. Breathing exercise for hypertensive patients: a scoping review. Front Physiol. 2023;14:1-16.

79 Protasov EA. Etiology of essential arterial hypertension: pathogenic nutrition. Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie. 2018;(4):36-41. Accessed June 21, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-essentsialnoy-arterialnoy-gipertenzii-patogennoe-pitanie [In Russian: Протасов Е.А. Этиология эссенциальной артериальной гипертензии: патогенное питание]

80 Ivanichev GA. Manualnaya terapiya: rukovodstvo, atlas [Manual Therapy: Guide and Atlas]. Kazan: Kazan Medical Academy; 1997. 488 p. [In Russian: Иваничев Г.А. Мануальная терапия: руководство, атлас]

81 Picchiottino M, et al. The acute effects of joint manipulative techniques on markers of autonomic nervous system activity: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. Chiropr Man Therap. 2019;27:17. https://doi.org/10.1186/s12998-019-0235-1

82 de Souza KA, et al. Effect of manual therapies on cardiac autonomic control: a systematic review. Man Ther Posturology Rehabil J. 2021;19:1-12. Accessed May 5, 2025. https://mtprehabjournal.emnuvens.com.br/revista/article/view/804/617

83 Novikov YuO. Manual therapy and evidence-based medicine. Manualnaya Terapiya. 2023;(1):17-24. Accessed May 5, 2025. https://www.mtj.ru/num-89.pdf#page=19 [In Russian: Новиков Ю.О. Мануальная терапия и доказательная медицина]

84 Dedurina AV. The role of manual therapy in comprehensive medical rehabilitation. Fizioterapevt. 2020;(2):77-82. [In Russian: Дедурина А.В. Роль мануальной терапии в комплексной медицинской реабилитации]

85 Driscoll HM. The effect of spinal manipulative therapy on autonomic activity and the cardiovascular system: a case study using electrocardiography and arterial tonometry. J Manipulative Physiol Ther. 2000;23(8):545-550.

86 Mangum C, et al. Spinal manipulations for the treatment of hypertension: a systematic qualitative literature review. J Manipulative Physiol Ther. 2012;35(3):235-243. https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2012.01.005

87 Kovanur Sampath K, et al. Effectiveness of spinal manipulation in influencing the autonomic nervous system—a systematic review and meta-analysis. J Man Manip Ther. 2024;32(1):10-27. https://doi.org/10.1080/10669817.2023.2285196

88 Malakhovsky VV, Tyushina MV. Application of osteopathic methods in comprehensive rehabilitation of patients suffering from panic attacks with cardialgia syndrome. Manualnaya Terapiya. 2014;(4):73-75. [In Russian: Малаховский В.В., Тюшина М.В. Применение остеопатических методов в комплексной реабилитации пациентов]

89 Novoseltsev SV. Osteopatiya [Osteopathy]. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 688 p. [In Russian: Новосельцев С.В. Остеопатия]

90 Novoseltsev SV. Clinical study of altered autonomic functions in osteopathic practice. Manualnaya Terapiya. 2023;90(2):62-70. [In Russian: Новосельцев С.В. Клиническое исследование изменённых вегетативных функций в остеопатической практике]

91 Bigildinsky AA, Novoseltsev SV. The abdominal brain: anatomical and physiological aspects from the perspective of an osteopathic physician. Manualnaya Terapiya. 2018;(3):56-61. [In Russian: Бигильдинский А.А., Новосельцев С.В. Брюшной мозг: анатомо-физиологические аспекты]

92 Orlova NA, et al. Osteopathic techniques as a tool for achieving heart rate variability balance. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2015;(3-4):29-36. Accessed May 12, 2025. https://rojournal.elpub.ru/jour/article/view/23/24 [In Russian: Орлова Н.А. и др. Остеопатические техники как инструмент достижения баланса вариабельности сердечного ритма]

93 Buchnov AD, Egorova IA. Quality of life as a criterion for the effectiveness of osteopathic treatment of adolescents with autonomic dysfunction syndrome. Manualnaya Terapiya. 2019;(2):49-52. [In Russian: Бучнов А.Д., Егорова И.А. Качество жизни как критерий эффективности остеопатического лечения]

94 Mokhov DE, et al. Somatic dysfunction: clinical guidelines 2023. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2023;(2):8-90. [In Russian: Мохов Д.Е. и др. Соматическая дисфункция: клинические рекомендации 2023]

95 Potekhina YuP, Tregubova ES, Mokhov DE. The phenomenon of somatic dysfunction and mechanisms of action of osteopathic treatment. Meditsinskii Vestnik. 2020;(152). https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15036 [In Russian: Потехина Ю.П. и др. Феномен соматической дисфункции и механизмы действия остеопатического лечения]

96 Bigildinsky AA, Novoseltsev SV, Erofeev NP. On somatic dysfunction—the object of osteopathy. Manualnaya Terapiya. 2016;(2):48-52. [In Russian: Бигильдинский А.А. и др. О соматической дисфункции – объекте остеопатии]

97 Nozdrachev AD, et al. Nachala fiziologii [Fundamentals of Physiology]. 2nd ed. Nozdrachev AD, ed. St. Petersburg: Lan; 2002. 1088 p. [In Russian: Ноздрачёв А.Д. и др. Начала физиологии]

98 Franklin SS, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. Hypertension. 2012;59(3):564-571. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180679

99 Mozheiko EYu, Petryaeva OV. Review of studies on the use of biofeedback therapy in rehabilitation and restorative treatment of neurological patients. Nevrologiya. Psikhiatriya. 2021;20(9). [In Russian: Можейко Е.Ю., Петряева О.В. Обзор исследований использования БОС-терапии]

100 Shcherbina NV. Review of methods for studying physiological parameters used in biofeedback systems. Ergodizain. 2023;(1):81-89. Accessed June 17, 2025. https://libeldoc.bsuir.by/bitstream/123456789/50782/1/Scherbina_Obzor.pdf [In Russian: Щербина Н.В. Обзор методов исследования физиологических показателей]

101 Nezhkina NN, et al. Psychophysical training in the treatment of autonomic dystonia syndrome of the sympathicotonic type and primary arterial hypertension in children and adolescents. Permskii Meditsinskii Zhurnal. 2021;(2). Accessed June 17, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/psihofizicheskaya-trenirovka-v-lechenii-sindroma-vegetativnoy-distonii-po-simpatiko-tonicheskomu-tipu-i-pervichnoy-arterialnoy [In Russian: Нежкина Н.Н. и др. Психофизическая тренировка в лечении синдрома вегетативной дистонии]

102 Zolotovskaya IA, et al. Modern pharmacological correction of autonomic nervous system disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015;115(10-2):28-30. https://doi.org/10.17116/jnevro201511510228-30 [In Russian: Золотовская И.А. и др. Современная фармакокоррекция расстройств вегетативной нервной системы]

103 Ferdinand KC, Nasser SA. Management of essential hypertension. Cardiol Clin. 2017;35(2):231-246. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.003

104 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178

105 Lang GF. Gipertonicheskaya bolezn [Hypertensive Disease]. Moscow: Medgiz; 1950. 496 p. [In Russian: Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь]

106 Tyushina MV, Malakhovsky VV. Treatment of cardialgias caused by psycho-vegetative and somatic disorders using reflexotherapy methods. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii (Electronic Edition). 2016;10(2):104-113. Accessed June 25, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-kardialgiy-obuslovlennyh-psiho-vegetativnymi-i-somaticheskimi-narusheniyami-metodami-refleksoterapii [In Russian: Тюшина М.В., Малаховский В.В. Лечение кардиалгий, обусловленных психо-вегетативными и соматическими нарушениями]

107 Melnikova EA, Smirnova SN. Treatment of neurotic, stress-related and somatoform disorders in sanatorium conditions. Doktor.Ru. 2022;21(8):44-51. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-8-44-51 [In Russian: Мельникова Е.А., Смирнова С.Н. Лечение невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств в условиях санатория]

108 Calhoun DA, et al. Resistant hypertension: an update. Am J Hypertens. 2019;32(1):1-3. https://doi.org/10.1093/ajh/hpy156

109 Kario K, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. Eur Heart J. 2021;42(40):4111-4122. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab554

110 Novoseltsev SV. Osteopatiya [Osteopathy]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 608 p. [In Russian: Новосельцев С.В. Остеопатия]

111 Mayer J, Standen K. Rukovodstvo po osteopaticheskoi meditsine [Guide to Osteopathic Medicine]. St. Petersburg: Prakticheskaya Meditsina; 2021. 428 p. [In Russian: Майер Й., Стэнден К. Руководство по остеопатической медицине]

112 Mokhov DE, Makarova AI. The role of osteopathy in the treatment of arterial hypertension: analysis of world experience in clinical research. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2014;(3-4):106-116. [In Russian: Мохов Д.Е., Макарова А.И. Роль остеопатии в лечении артериальной гипертонии]

113 Rechberger V, et al. Effectiveness of an osteopathic treatment on the autonomic nervous system: a systematic review of the literature. Eur J Med Res. 2019;24(1):36. https://doi.org/10.1186/s40001-019-0394-5

114 Kuzmina YuO, et al. Possibilities of osteopathic correction of functional disorders in children. Pediatriya. 2017;8(6):17-23. https://doi.org/10.17816/PED8617-23 [In Russian: Кузьмина Ю.О. и др. Возможности остеопатической коррекции функциональных нарушений у детей]

115 Akhmetsafin AN, et al. Osnovy osteopatii [Fundamentals of Osteopathy]. St. Petersburg: RIC PSPbGMU; 2018. 62 p. [In Russian: Ахметсафин А.Н. и др. Основы остеопатии]

116 Aptekar IA. Method of correction of somatic dysfunctions. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2023;(1):79-85. [In Russian: Аптекарь И.А. Метод коррекции соматических дисфункций]

117 Bredikhin AV, Chekha OA. Spiral and vertical meridians of the vagus, diagnosis of damage against the background of multi-level dysfunctions. Meditsinskie Novosti. 2022;(10):74-82. Accessed June 25, 2025. https://cyberleninka.ru/article/n/spiralnyy-i-vertikalnyy-meridiany-vagusa-diagnostika-porazheniya-na-fone-mnogourovnevyh-disfunktsiy [In Russian: Бредихин А.В., Чеха О.А. Спиральный и вертикальный меридианы вагуса]

118 Novoseltsev SV, et al. Effect of indirect osteopathic correction of the superior cervical sympathetic ganglion on biomechanical status and autonomic nervous system reactivity. Manualnaya Terapiya. 2016;(4):45-51. [In Russian: Новосельцев С.В. и др. Влияние непрямой остеопатической коррекции верхнего шейного симпатического ганглия]

119 Bigildinsky AA, et al. Significance of anatomical and functional relationships of the stellate ganglion in the practice of an osteopathic physician. Manualnaya Terapiya. 2018;(1):53-60. [In Russian: Бигильдинский А.А. и др. Значимость анатомо-функциональных взаимосвязей звёздчатого ганглия]

120 Bigildinsky AA, et al. Effect of indirect osteopathic correction of the solar plexus on the status and reactivity of the autonomic nervous system in healthy adults. Manualnaya Terapiya. 2019;(1):11-16. Accessed May 18, 2025. http://www.mtj.ru/num-73_1_2019.pdf#page=11 [In Russian: Бигильдинский А.А. и др. Влияние непрямой остеопатической коррекции солнечного сплетения]

121 Bigildinsky AA, et al. Effect of the osteopathic inhibition technique of the upper thoracic sympathetic ganglia on the status and reactivity of the autonomic nervous system in healthy adults. Manualnaya Terapiya. 2019;(2):3-6. [In Russian: Бигильдинский А.А. и др. Влияние остеопатической техники ингибиции верхних грудных симпатических узлов]

122 Kovanur Sampath K, Tumilty S, Wooten L, Belcher S, Farrell G, Gisselman AS. Effectiveness of spinal manipulation in influencing the autonomic nervous system—a systematic review and meta-analysis. J Man Manip Ther. 2024;32(1):10-27. https://doi.org/10.1080/10669817.2023.2285196

123 Egorova IA, et al. Assessment of the effect of osteopathic treatment on the dynamics of psychovegetative symptoms in patients with anxiety-phobic disorders. Manualnaya Terapiya. 2022;(1):14-20. Accessed May 18, 2025. http://www.mtj.ru/num-85_1.pdf [In Russian: Егорова И.А. и др. Оценка влияния остеопатического лечения на динамику психовегетативных симптомов]
124 Mokhov DE, ed. Natsionalnoe rukovodstvo. Osteopatiya [National Guidelines. Osteopathy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2025. 720 p. [In Russian: Национальное руководство. Остеопатия]
125 Burton A, Germini-Taren KA. Kranialnaya osteopatiya [Cranial Osteopathy]. 2nd ed. Tsykunov MB, ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 184 p. [In Russian: Бертон А., Жермини-Тарен К.-А. Краниальная остеопатия]
126 Samoilov AS, Kiselev AA, Popova NV. Autonomic reactions during manual intervention on the temporomandibular joint in patients with TMJ dysfunction. Nevrologicheskii Zhurnal. 2020;25(4):51-56. [In Russian: Самойлов А.С. и др. Вегетативные реакции при мануальном воздействии на височно-нижнечелюстной сустав]
127 Knutson GA. Significant changes in systolic blood pressure post vectored upper cervical adjustment vs resting control groups: a possible effect of the cervicosympathetic and/or pressor reflex. J Manipulative Physiol Ther. 2001;24(2):101-109. https://doi.org/10.1067/mmt.2001.112564
128 Chung J, Brown J, Busa J. Resolution of hypertension following reduction of upper cervical subluxation: a case study. J Upper Cervical Chiropr Res. 2014;(1):1-6.
129 Sebastian-Rausell DM, et al. Effect of vertebral manipulations on the autonomic nervous system. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2021;(3):106-120. [In Russian: Себастьян-Раузелл Д.М. и др. Влияние вертебральных манипуляций на вегетативную нервную систему]
130 Akhmetsafin AN, et al. Osnovy osteopatii [Fundamentals of Osteopathy]. St. Petersburg: RIC PSPbGMU; 2018. 62 p. [In Russian: Ахметсафин А.Н. и др. Основы остеопатии]
131 Liem T. Praktika kraniosakralnoi osteopatii [Practice of Craniosacral Osteopathy]. Moscow: Meridian-S; 2003. 510 p. [In Russian: Торстон Л. Практика краниосакральной остеопатии]
132 Mancia G, et al. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. Hypertension. 2017;70(4):668-675. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097
133 Potekhina YuP, Tregubova ES, Mokhov DE. Effects of osteopathic correction and possibilities of their research. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2022;(4):8-29. [In Russian: Потехина Ю.П. и др. Эффекты остеопатической коррекции и возможности их исследования]
134 Konopleva EL, Ostapenko VM, Tarasov NA. Osteopathy in the world of modern medicine. Rossiiskii Osteopaticheskii Zhurnal. 2023;(3):62-73. [In Russian: Коноплева Е.Л. и др. Остеопатия в мире современной медицины]
135 Method of non-pharmacological regulation of adaptive mechanisms of cardiovascular homeostasis in patients with psychovegetative syndrome. Accessed May 12, 2025. https://medass.su/wp-content/uploads/2018/02/--DIAGNOSTIKA-I-LECHENIE-NARUSHENIY-REGULYATSII-SERDECHNO-SOSUDISTOY-SISTEMYI--.pdf [In Russian: Способ немедикаментозной регуляции адаптивных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза]

Авторская справка

Круглов Демьян Валерьевич
Врач невролог, остеопат, ОКлиника неврологии доктора Круглова.
ORCID 0009-0003-5191-075X; morbusdk@mail.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, поиск и анализ литературы, написание текста.

Круглов Антон Валерьевич
Врач невролог, остеопат, Клиника неврологии доктора Круглова.
ORCID 0009-0003-1462-1211; ariolus@mail.ru
Вклад автора: поиск литературы, анализ данных.

Круглов Валерий Николаевич
Д-р мед. наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-4415-5093; cvn01@mail.ru
Вклад автора: научное редактирование, критический анализ.

Новосельцев Святослав Валерьевич
Д-р мед. наук, Северо-Западная академия остеопатии и медицинской психологии.
ORCID 0000-0003-3912-4003; snovoselcev@mail.ru
Вклад автора: научное консультирование по вопросам остеопатии, критический анализ.

Author's reference

Dem'yan V. Kruglov
Neurologist, osteopath, Dr. Kruglov's Neurology Clinic.
ORCID 0009-0003-5191-075X; morbusdk@mail.ru
Author contributions: study concept and design, literature search and analysis, writing.

Anton V. Kruglov
Neurologist, osteopath, Dr. Kruglov's Neurology Clinic.
ORCID 0009-0003-1462-1211; ariolus@mail.ru
Author contributions: literature search, data analysis.

Valeriy N. Kruglov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Medicine, Postgraduate Education, Reaviz Medical University.
ORCID 0000-0002-4415-5093; cvn01@mail.ru
Author contributions: scientific editing, critical analysis.

Svyatoslav V. Novosel'tsev
Dr. Sci. (Med.), North-West Academy of Osteopathy and Medical Psychology.
ORCID 0000-0003-3912-4003; snovoselcev@mail.ru
Author's contributions: scientific consulting on osteopathy, critical analysis.

Статья поступила 14.11.2025
Одобрена после рецензирования 20.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 14th 2025
Approwed after reviewing December, 20th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.6
УДК 616.24-002.5-084:615.371+616.24-002.5-07:612.017

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Р.В. Тарасов[1, 2, 3], М.А. Титова[2], Н.В. Чумоватов[1], О.Г. Комиссарова[1, 4]

[1]Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, ул. Яузская аллея д. 2, г. Москва, 107564, Россия
[2]Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, 107564, Россия
[3]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия
[4]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия

Резюме. Проведён систематический обзор литературных источников, содержащихся в базах данных РИНЦ, PubMed, Scopus с 1947 по 2025 гг., используя ключевые слова: «БЦЖ», «иммунопрофилактика туберкулёза», «противотуберкулёзная вакцина», «иммунодиагностика туберкулёза». В исследование вошло 100 наиболее значимых в данном вопросе публикаций. Профилактика туберкулёзной инфекции является одним из наименее используемых, но важнейшим компонентом сдерживания эпидемии туберкулёза. Вакцинация, скрининг на туберкулёзную инфекцию и предоставление профилактического лечения являются ключевыми элементами профилактики туберкулёза среди населения. В данной работе мы рассмотрели историю создания вакцины БЦЖ и её текущую значимость в клинической практике, а также новые перспективные противотуберкулёзные вакцины. Кроме того, большое внимание уделено возможностям иммунологической диагностики на туберкулёзную инфекцию в современных условиях.

Ключевые слова / Keywords / MeSH: туберкулез / tuberculosis [D014376]; вакцинация / vaccination [D014611]; БЦЖ BCG / vaccine [D001500]; терапевтические вакцины / therapeutic vaccines [D019444]; иммунологическая диагностика / immunological diagnosis [D007159]; Mycobacterium tuberculosis / Mycobacterium tuberculosis [D009169]; иммунный ответ / immune response [D007113]; вакцинные кандидаты / vaccine candidates [D019444]; противотуберкулезный иммунитет / anti-tuberculosis immunity [D007109].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тарасов Р.В., Титова М.А., Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г. Противотуберкулёзные терапевтические вакцины и иммунологические методы диагностики (литературный обзор). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2025;15(6):58–74. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.6

ANTI-TUBERCULOSIS THERAPEUTIC VACCINES AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTIC METHODS (LITERATURE REVIEW)

Ruslan V. Tarasov[1, 2, 3], Mayya A. Titova[2], Nikita V. Chumovatov[1], Oksana G. Komissarova[1, 4]

[1]Central Research Institute of Tuberculosis, Yauzskaya alley str., 2, Moscow, 107564, Russia
[2]Moscow Medical University "Reaviz", Krasnobogatyrskaya str., 2, building 2, Moscow, 107564, Russia
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Moscow, 125993, Russia
[4]Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia

Abstract. A systematic review of the literature sources contained in the RSCI, PubMed, and Scopus databases from 1947 to 2025 was conducted using the keywords: "BCG", "tuberculosis immunoprophylaxis", "tuberculosis vaccine", "tuberculosis immunodiagnostics". The study included 100 of the most significant publications on this issue. Tuberculosis infection prevention is one of the least used, but an essential component of curbing the tuberculosis epidemic. Vaccination, screening for tuberculosis infection and the provision of preventive treatment are key elements of tuberculosis prevention among the population. In this paper, we reviewed the history of the BCG vaccine and its current importance in clinical practice, as well as promising new TB vaccines. In addition, much attention is paid to the possibilities of immunological diagnosis of tuberculosis infection in modern conditions.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Tarasov R.V., Titova M.A., Chumovatov N.V., Komissarova O.G. Anti-tuberculosis therapeutic vaccines and immunological diagnostic methods (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(6):58–74. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.6

© Тарасов Р.В., Титова М.А., Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г., 2025
✉ Тарасов Руслан Вячеславович, etavnai@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз в настоящее время является самым распространённым инфекционным заболеванием в мире, что заставляет как отечественных, так и международных экспертов уделять значительное внимание вопросам профилактики и своевременной диагностики заболевания [1]. В Российской Федерации профилактическое направление в здравоохранении особенно заметно в сфере борьбы с туберкулёзом, где ключевое место в общей системе профилактических мероприятий занимает вакцинация «Бацилла Кальметта – Герена» (Bacillus Calmette – Guérin, BCG) (БЦЖ).

Успешная профилактика инфекционных заболеваний возможна при условии, что вакцинация охватит 90% населения, а у 95% из них выработается необходимый иммунный ответ. Именно это определили международные организации как один из основных методов профилактики туберкулёзной инфекции [2].

В современном обществе растёт число родителей, отвергающих вакцинацию своих детей, что порождает острые дискуссии о целесообразности иммунизации [3]. Подобный отказ представляет серьёзную угрозу и повышает риск развития тяжёлых генерализованных форм туберкулёза. Противотуберкулёзная вакцинация не исключает возможность инфицирования, но обеспечивает более благоприятное течение болезни [4]. Клинические данные свидетельствуют о том, что невакцинированные дети подвержены риску заражения туберкулёзом в 15 раз больше, чем их сверстники, получившие своевременную иммунизацию.

За последние десять лет в российской и мировой медицинской практике появились современные иммунологические методы выявления туберкулёзной инфекции. К ним относятся тесты T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold, а также проба с АТР «Диаскинтест».

Эти методики обладают двумя ключевыми преимуществами:

- позволяют различать инфекционную и поствакцинную аллергию у детей;
- обеспечивают надёжную диагностику туберкулёза.

Грамотный подбор иммунологического теста существенно повышает эффективность выявления заболевания. На ранних стадиях, а также при возникновении типичных клинико-рентгенологических признаков, точность диагностики достигает 91,4 %.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – проанализировать актуальные данные литературы, посвящённые иммунопрофилактике туберкулёза от самой первой вакцины (БЦЖ) до современных реалий, оценить методы диагностики туберкулёза и изучить современное состояние создания новых вакцин против туберкулёза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён систематический обзор литературных источников, содержащихся в базах данных РИНЦ, PubMed, Scopus с 1947 года по 2025 год, используя ключевые слова: «БЦЖ», «иммунопрофилактика туберкулёза», «противотуберкулёзная вакцина», «иммунодиагностика туберкулёза».

В системах Google Scholar, PubMed, Scopus по текущему запросу найдено 89 публикаций. В системе РИНЦ найдено 244 публикации. Всего найдено 333 публикации.

Критерием включения публикации в обзор являлся факт рассмотрения вопроса иммунопрофилактики туберкулёза лёгких, описание клинических испытаний и особенностей препаратов и методов диагностики. Критерием невключения являлись публикации с дублирующими названиями или несоответствующими названиями (n=54), тезисы конференций (n=33), идентичные статьи (n=4), учебные пособия (n=38), авторефераты (n=29), несоответствие темы поиска (n=75).

На рисунке 1 представлена схема отбора публикаций по стандарту PRISMA.



Рисунок 1. Схема отборка публикаций по стандарту PRISMA
Figure 1. Scheme of publication selection according to the PRISMA standard

Как видно из схемы на рисунке 1, итого в исследование вошло 100 наиболее значимых в данном вопросе, по нашему мнению, публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

История создания вакцины

История разработки противотуберкулёзной вакцины представляет собой длительный и сложный процесс научных изысканий, начавшийся в XIX столетии. Значительный вклад в изучение данной проблематики внес Роберт Кох, который первоначально занимался разработкой противотуберкулёзной

вакцины. Изучая коровью оспу в 1890 году, он обнаружил, что существует бактерия, вызывающая туберкулёз у коров – M. bovis. Она сильно отличалась от ранее открытой им человеческой туберкулёзной палочки, но имела с ней и ряд сходств. Кох предположил, что можно ввести эту бактерию человеку, и она будет способствовать выработке иммунитета против M. tuberculosis, не вызывая при этом активного заболевания. К сожалению, испытания этой вакцины обернулись катастрофой – M. bovis оказалась такой же опасной для человека, как и M. tuberculosis [5, 6].

Э.А. фон Беринг, выдающийся немецкий бактериолог, предпринял попытку создания антитуберкулёзной сыворотки посредством экспериментальных исследований на животных. Несмотря на многочисленные попытки, желаемый результат не был достигнут. Основываясь на работах Р. Коха, касающихся исследований микобактерий у крупного рогатого скота, фон Беринг разработал методику профилактических прививок для телят [7].

Существенный прорыв в разработке противотуберкулёзной вакцины был достигнут позже благодаря совместным усилиям французских учёных – микробиолога и гигиениста А. Кальметта и ветеринарного врача, бактериолога и иммунолога К. Герена. В 1908 году исследователи успешно получили иммунологически активный препарат на основе авирулентного ослабленного, но жизнеспособного штамма крупного рогатого скота (Mycobacterium bovis), который был аттенуирован путём последовательных пассажей в ломтиках картофеля, пропитанных глицерином, в течение 13 лет [8]. Наименование «БЦЖ» (BCG) было присвоено препарату в 1921 году после первого клинического применения у новорождённого ребенка, чья мать скончалась от туберкулёза после родов [5, 7, 9, 10]. Данный исторический момент ознаменовал начало масштабной вакцинации населения против туберкулёза во всём мире, а последовавшие за этим клинические испытания во Франции и Бельгии показали, что вакцина очень эффективна для детей.

В 1925 году Кальметт передал штамм БЦЖ в СССР профессору Льву Александровичу Тарасевичу. Штамм БЦЖ, полученный в ходе работы группы Л.А. Тарасевича, был назван BCG-1 Russia. Тем не менее вплоть до окончания Второй Мировой войны эта вакцина практически не использовалась. С середины 1950-х годов вакцинация новорождённых прививкой БЦЖ стала обязательной не только в Советском союзе, но и во многих странах мира. До 1962 года БЦЖ вводили новорождённым перорально (через рот), позже был принят внутрикожный метод введения, поскольку в этом случае может сформироваться более устойчивая иммунологическая память [4, 11].

Сегодня иммунизация БЦЖ обязательна в районах, эндемичных по туберкулёзу, и БЦЖ является наиболее широко используемой вакциной в мире. С 1960-х годов прошлого столетия вакциной было иммунизировано более 4 миллиардов человек. Успех БЦЖ в первую очередь обусловлен её эффективностью в профилактике туберкулёзного менингита у детей [12, 13, 15], который часто встречается в эндемичных по туберкулёзу районах, а также её безопасностью для использования у людей. Кроме того, она экономична и поэтому может быть легко использована во многих частях мира. В настоящее время БЦЖ остаётся основным средством противотуберкулёзной иммунизации в большинстве стран мира, за исключением Соединенных Штатов Америки, Королевства Нидерландов и Германии [16]. Согласно современным статистическим данным, ежегодная вакцинация охватывает не менее 80% детского населения планеты [13, 15, 17].

БЦЖ: механизм, осложнения, эффективность

До середины XX столетия отсутствовали эффективные способы длительного хранения микроорганизмов. В связи с этим различные лаборатории были вынуждены либо самостоятельно выращивать вакцину на основе ранее существовавших штаммов БЦЖ (в том числе BCG-1 Russia), либо разрабатывать её заново. Такая практика привела к возникновению новых разновидностей БЦЖ-штаммов, получивших названия в соответствии с местом их создания. В настоящее время в различных регионах мира преимущественно применяются шесть основных штаммов: BCG-1 Russia – наиболее близкий к оригинальному штамму, созданному Кальметом и Гереном; BCG Pasteur 1173 P2; BCG Danish 1331; BCG Glaxo 107; BCG Tokyo 172-1; BCG Brazil. Каждый из этих штаммов характеризуется различной реактогенностью, то есть способностью вызывать иммунный ответ разной интенсивности, что отражается на частоте и характере побочных эффектов. Исследования показывают, что штаммы Pasteur 1173 P2 и Danish 1331 вызывают более выраженные побочные реакции по сравнению с Glaxo 1077, Tokyo 172-1, BCG-1 Russia и Moreau RDJ. Важным параметром вакцин является количество живых бактерий в одной дозе, которое варьируется от 50 тысяч до 3 миллионов бактериальных клеток [4, 11, 14].

В современной российской практике вакцинации применяется исключительно штамм BCG-1 Russia. Данный штамм характеризуется оптимальным сочетанием высокой иммуногенности и низкой реактогенности. Это означает, что при введении вакцины иммунная система организма демонстрирует адекватный ответ, при этом частота развития побочных

реакций остаётся на минимальном уровне. Отечественные вакцинные препараты – БЦЖ и БЦЖ-М, производимые научно-производственным объединением «Микроген», представляют собой лиофилизированные живые микобактерии. Процесс лиофилизации осуществляется в 1,5%-м растворе глутамата натрия. Важно отметить, что оба препарата базируются на идентичных микроорганизмах, однако существуют количественные различия в содержании живых микобактерий. В вакцине БЦЖ концентрация микобактерий составляет 0,05 мг, что в два раза превышает их содержание в БЦЖ-М. Именно это количественное различие обуславливает более низкую реактогенность вакцины БЦЖ-М и, как следствие, меньшую вероятность развития побочных эффектов [18].

Механизм действия вакцин БЦЖ/БЦЖ-М характеризуется специфической направленностью. В процессе иммунного ответа, индуцированного вакцинацией, в организме формируются специализированные Т-лимфоциты с памятью к антигенам возбудителя туберкулёза (Mycobacterium tuberculosis). Данные клетки, известные как Т-клетки памяти, подразделяются на две основные категории: долгоживущие центральные и относительно короткоживущие эффекторные субпопуляции. Эффекторные Т-клетки памяти преимущественно выполняют роль мессенджеров, обеспечивая быструю передачу сигнала об инвазии патогена другим компонентам иммунной системы и инициируя каскад иммунных реакций. В свою очередь, центральные Т-клетки памяти обладают способностью к непосредственной элиминации патогенного агента. Иммунологические исследования демонстрируют, что при вакцинации или естественной инфекции, вызванной микобактериями туберкулёза, преимущественно формируются эффекторные Т-клетки памяти. Формирование центральных Т-клеток памяти при туберкулёзной инфекции не получило достоверного подтверждения в современных исследованиях. Хотя препарат не обеспечивает защиту взрослых от лёгочной формы туберкулёза и не предотвращает инфицирование микобактериями, он эффективно предупреждает развитие наиболее опасных клинических форм заболевания у детей, таких как милиарный туберкулёз и туберкулёзный менингит. Подавление гематогенного распространения возбудителей существенно снижает риск развития заболевания или его реактивации [13, 15]. Защитная эффективность вакцин БЦЖ/БЦЖ-М демонстрирует вариабельность в зависимости от клинической формы туберкулёза:

- против первичного туберкулёзного комплекса и лимфаденита – 32%;
- против туберкулёза костей – 39%;
- против туберкулёзного менингита – 50%;
- против диссеминированного туберкулёза – до 80% [19].

Вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации согласно приказу Минздрава РФ от 21 марта 2014 года №125н. При этом вакцинация носит добровольный характер, что даёт родителям право отказа от иммунизации. Основными причинами отказа являются медицинские противопоказания или страх родителей перед возможными поствакцинальными осложнениями.

К противопоказаниям вакцинации БЦЖ относятся [4]:

- недоношенность (масса тела менее 2500 г);
- острые заболевания, такие как внутриутробная инфекция, гнойно-септические заболевания, гемолитическая болезнь новорождённых среднетяжёлой и тяжёлой формы, тяжёлые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой, генерализованные кожные поражения и т.п. Вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострения хронических заболеваний;
- ВИЧ-инфекция матери (от введения БЦЖ следует воздержаться до возраста 18 месяцев, когда будет уточнён ВИЧ-статус младенца);
- злокачественные новообразования;
- иммунодефицитные состояния;
- генерализованная БЦЖ-инфекция, включая лимфаденит и остит БЦЖ-этиологии, выявленные у других детей в семье.

Поствакцинальные осложнения после первичной вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у новорождённых регистрируются примерно в 10 раз чаще, чем при ревакцинации [20]. К ним относятся:

- усиленные местные реакции с возможным некрозом кожи;
- холодные абсцессы, язвы, инфильтрат в месте введения вакцины;
- регионарные лимфадениты с нагноением;
- келоидные рубцы;
- оститы и остеомиелиты [21–24];
- генерализованная БЦЖ-инфекция [18].

Важно отметить, что большинство осложнений связано с нарушением техники введения вакцины или использованием неадекватных доз препарата. Именно поэтому инъекцию БЦЖ выполняет специально обученный средний медицинский персонал – внутрикожно в районе дельтовидной мышцы.

Современные аспекты эффективности противотуберкулёзной вакцинации требуют детального рассмотрения существующих ограничений БЦЖ. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что развитие активного туберкулёзного процесса в настоящее время регистрируется не только среди

лиц с недостаточной или отсутствующей вакцинацией, но и в группе пациентов, получивших эффективную БЦЖ-иммунизацию [25].

На формирование поствакцинального иммунитета при иммунизации БЦЖ особое влияние оказывают экзогенные факторы [31, 32]. Современные гипотезы формирования иммунного ответа выделяют два основных механизма.

Гипотеза маскирования предполагает, что вакцинация БЦЖ не способна существенно улучшить иммунный ответ у индивидуумов, сенсибилизированных микобактериями окружающей среды. Таким образом, БЦЖ, которая вводится сразу после рождения, эффективно защищает новорожденных и грудничков, поскольку не происходит предварительной сенсибилизации к микобактериям окружающей среды. И наоборот, вакцинация БЦЖ неэффективна у взрослых, поскольку она не обеспечивает дополнительного иммунного ответа у населения, уже подвергшегося воздействию микобактерий окружающей среды [33].

Гипотеза блокирования предполагает, что предварительная сенсибилизация микобактериями окружающей среды индуцирует уровень антимикобактериального иммунитета, который не обеспечивает существенной защиты от инфекции M. tuberculosis, но ухудшает способность БЦЖ сохраняться в тканях хозяина после иммунизации, и, как следствие, активность БЦЖ снижается [34].

При анализе факторов, влияющих на эффективность противотуберкулёзной вакцины БЦЖ, исследователи выделяют следующие ключевые аспекты:

• Роль внешней микобактериальной микрофлоры [39, 40].

• Дисбаланс иммунокомпетентных клеток, проявляющийся в неспособности вакцины достичь оптимального соотношения популяций CD4+ и CD8+ Т-клеток [43, 44].

• Отсутствие формирования долгоживущих центральных Т-клеток памяти [45].

• Генотипическая гетерогенность штаммов M. bovis БЦЖ [46, 47].

• Гетерогенность вакцинных штаммов БЦЖ, используемых при производстве препарата [48, 49].

Данные факторы определяют вариабельность иммунного ответа на вакцинацию и требуют дальнейшего изучения для совершенствования противотуберкулёзной иммунопрофилактики. Формирование защиты против туберкулёза зависит от взаимодействия CD4+ и CD8+ Т-клеток. Ограничением БЦЖ является же преимущественная индукция CD4+ Т-клеток [43]. Результаты исследований последних лет показали, что негативное влияние на эффективность БЦЖ может оказывать даже паразитарная инвазия (на примере в тропических регионах и стран Африки) через поляризацию иммунного ответа в сторону Th2-звена, активацию регуляторных Т-клеток (Treg), секрецию TGF-β и ИЛ-10 — ключевых факторов супрессии иммунного ответа [39, 40].

Существенным ограничением применения вакцины БЦЖ выступает прогрессирующее снижение напряжённости поствакцинального иммунитета, которое наблюдается в период от 3 до 7 лет после проведения вакцинации [26, 27]. Результаты контролируемых исследований демонстрируют практически полное нивелирование защитного эффекта спустя десятилетие после первичной иммунизации [28]. А согласно исследованию, проведённому в Бразилии, в которое вошло более 300 000 детей в возрасте с 7 до 14 лет, – ревакцинация не обеспечивает существенной дополнительной защиты и не должна рекомендоваться [30]. Это подтверждается и результатами исследований Всемирной организации здравоохранения [29].

Главным недостатком БЦЖ вакцины остаётся длительность сохранения иммунного ответа, а эффективность ревакцинация БЦЖ до сих пор вызывает дискусии и не доказана. Авторы [35] из Бразилии показали на 2568 взрослых пациентах, что ревакцинации БЦЖ не снизила первоначальный риск конверсии теста QuantiFERON-TB Gold (QFT) Plus, что лишь подчёркивает важность изучения методов профилактики туберкулёза. С ними согласна и группа авторов из разных стран мира [36], которые провели рандомизированное исследование на 1836 пациентах и показали неэффективность ревакцинации БЦЖ у пациентов.

Таким образом необходимость создания новых эффективных противотуберкулёзных вакцин несомненна и по-прежнему актуальна.

Терапевтические вакцины

На сегодняшний день продолжается активная борьба с туберкулёзом, и в последнее время всё чаще используется термин «терапевтическая вакцина». Терапевтическая вакцинация – введение иммуномодулирующего средства (вакцина) при наличии активного заболевания с целью повышения эффективности лечения и сокращения продолжительности терапии [50]. Современный подход к противотуберкулёзной иммунизации базируется на методике, основанной на принципе гетерологичной вакцинации, известной как стратегия «prime-boost» (запуск-усиление), получившей признание специалистов по всему миру. Механизм действия этой схемы построен на этапном воздействии на защитные силы организма и начинается с первичной иммунизации путём применения вакцины БЦЖ; модифицированных вариантов БЦЖ; ослабленных штаммов Myc. tuberculosis. На следующем этапе осуществляется вторичная иммунизация (ревакцинация) с примене-

нием: субъединичных вакцинных препаратов; векторных вакцин; иммунобиологических средств, содержащих защитные антигены микобактерий. Данный методологический подход обеспечивает последовательное усиление иммунного ответа и формирование более надёжной защиты против туберкулёзной инфекции. Стратегия позволяет комбинировать различные типы вакцинных препаратов для достижения максимального профилактического эффекта [51]. В настоящее время терапевтические противотуберкулёзные вакцины находятся на стадии клинических разработок [52].

В таблице 1 представлены основные вакцинные кандидаты, разделённые по методу создания, новизне разработке и эффективности.

Таблица 1. Вакцинные кандидаты
Table 1. Vaccine candidates

Название	Год создания	Стадия клинического исследования	Эффективность	Описание
1. На основе живых модифицированных штаммов m.bovis БЦЖ				
VPM 1002 [52, 53, 54, 55]	2004	III	Показала высокий уровень безопасности и эффективности в индукции иммунного ответа с участием CD8+-Т-клеток	Рекомбинантный штамм БЦЖ Prague, экспрессирующий N-терминальную область антигена 85B и листериолизин; с делецией гена, кодирующего уреазу
rBCG30 [56]	2005	Испытания были прекращены, так как вакцина содержала ген устойчивости к антибиотикам	Повышение иммунных реакций, специфичных к антигену 85B	Рекомбинантный штамм БЦЖ Tice, экспрессирующий антиген 85B
Aeras – 422 [57]	2009	Испытания остановлены ввиду нежелательных явлений у добровольцев	Сочетание подходов VMP 1002 b rBCG30	Рекомбинантный штамм БЦЖ, экспрессирующий перфринголизин и антигены 85A, 85B, Rv3407
2. Вакцинные кандидаты на основе живых аттенуированных штаммов M.tuberculosis				
MTBVAC01Δ phoP Δ fad26 (DIM) [60, 61, 62]	2001	III	Содержит все антигены, присутствующие в штаммах, которые заражают людей	Живая вакцина на основе аттенуированного штамма M. tuberculosis с инактивацией генов phoP и fadD26
MTB (Δ lysA, Δ panCD, Δ secA2)	2007	Доклинические исследования	Вызывает усиление апоптоза инфицированных макрофагов путем уменьшения секреции микобактериальной супероксид-дисмутазы	Нерепликативный ауксотрофный по лизину и пантотенату штамм M. tuberculosis, аттенуированный за счет удаления гена secA2
3. Вакцинные кандидаты на основе рекомбинантных белков с адъювантом				
HybridI+CAF01 [64]	2008	I	Разрабатывается метод введения, преимущественно аэрозольный	Белки 85B и ESAT-6 с адъювантом CAF01
HybridI + IC31 [65]	2008	I	Безопасна и иммуногенна у взрослых, вакцинированных БЦЖ, с инфекцией или без нее	Белки 85B и ESAT-6 с адъювантом IC31
Hybrid 56+CAF01	2008	Доклинические исследования	Безопасен и иммуногенен после интраназальной первичной и/или усиленной иммунизации (на мышах)	Белки 85B, ESAT-6 и Rv2660c с адъювантом CAF01
M72+AS02 или AS01 [66]	Начало 2000-х	IIb	~50% Способна защищать от туберкулёзной инфекции	Белки Rv1106 и Rv0125 с адъювантом
HyVACIV/ Aeras-404+IC31	2014	I	Вакцина хорошо переносилась, в основном наблюдались легкие и умеренные самоограничивающиеся боли в месте инъекции, миалгия, артралгия, лихорадка и поствакцинальная воспалительная реакция	Белки 85B и TB10.4 с адъювантом IC31
GamTBvac [69, 70]	2021	III	Безопасна и хорошо переносилась при различных дозах используемых антигенов	Содержит антигены Ag85A и ESAT-6-CFP-10 вместе с адъювантом CpG ODN
4. Вакцинные кандидаты на основе рекомбинантных вирусных векторов				
MVA85A/ Aeras-485 [54, 71, 72, 73]	2002	II	Неэффективна при вакцинации детей Перспективна для предотвращения распространения ТБ среди взрослого населения	Модифицированный вирус Vaccinia штамм Ankara, экспрессирующий антиген 85A
Ad35/Aeras 402 [54, 73]	2004	II	Показала безопасность и широкий иммунный ответ	Репликативно-дефектный вирусный вектор на основе аденовируса 35 серотипа, экспрессирующий антигены 85A, 85B, TB10.4

Название	Год создания	Стадия клинического исследования	Эффективность	Описание
5. Инактивированные цельноклеточные вакцины				
RUTI [53, 54, 74, 75]	2010	II	Показала способность к защите от осложнений Продемонстрировала способность к иммунотерапевтическому эффекту различных доз, используемых в исследовании	Детоксифицированный фрагмент M. tuberculosis, транспортируемый в липосомах
DAR-901 [53]	2016	IIb	Показала эффективность применения SRL172 у взрослых с ВИЧ-инфекцией	Инактивированная M. obuense

Как видно из таблицы 1, изучение терапевтических противотуберкулёзных вакцин активно продолжается, и многие вакцины показывают хорошую эффективность на разных этапах клинических испытаний.

Вакцинные кандидаты на основе живых модифицированных штаммов M. bovis БЦЖ

Вакцина VPM 1002 на основе генетически модифицированного штамма Mycobacterium bovis (HLY+rBCG) показала высокую эффективность в доклинических исследованиях, в II фазе клинических исследований – высокую безопасность и иммуногенность у ВИЧ-инфицированных и здоровых новорождённых. Испытания показали, что протективная эффективность этой вакцины существенно выше по сравнению с родительской БЦЖ благодаря лучшей индукции CD4+ и CD8+ клеток, а также IFN-γ, IL-18,12 и других цитокинов, ответственных за функцию клеточного иммунитета против M. tuberculosis. В настоящий момент вакцина находится на III фазе клинических исследований в Индии, в которой участвуют 5000 детей [52–55].

Особенности разработки рекомбинантных вакцин rBCG30 [56] и Aeras-422 [57] демонстрировали неоднозначные результаты при экспериментальной и клинической оценке препаратов. Экспериментальные исследования на лабораторных животных (мышах и морских свинках) продемонстрировали повышенную протективную активность штамма в сравнении со стандартной вакциной БЦЖ при инфицировании вирулентными микобактериями. Клиническая апробация вакцинного препарата rBCG30, характеризующегося экспрессией антигена 85B, была проведена на группе из 30 здоровых добровольцев. Исследование подтвердило благоприятный профиль безопасности вакцинного препарата. Иммунологическая оценка же, напротив, показала, что иммуногенная активность rBCG30 не соответствовала первоначальным ожиданиям исследователей. Дальнейшие испытания был прекращены, что было обусловлено обнаружением в составе вакцины гена, обеспечивающего устойчивость к антибиотикам, что стало критическим фактором для продолжения исследования.

Используя сочетание двух перечисленных выше инновационных подходов, разработан рекомбинантный штамм БЦЖ, экспрессирующий белковые компоненты Ag85A, Ag85B и Rv3407 совместно с перфринголизином. Функциональные характеристики рекомбинантного штамма определяются уникальными свойствами перфринголизина, который демонстрирует расширенный спектр гемолитической активности в сравнении с листериолизином. Существенным биохимическим преимуществом является способность перфринголизина проявлять каталитическую активность в более широком диапазоне значений pH среды, что обеспечивает оптимизацию иммуномодулирующего потенциала рекомбинантного штамма [58]. В ходе клинического исследования вакцины AERAS-422 у двух добровольцев были зарегистрированы нежелательные явления (реактивация Herpes zoster) тяжёлой степени выраженности, что послужило основанием для преждевременного прекращения исследования.

Таким образом среди вакцинных кандидов на основе живых модифицированных штамов в настоящее время перспективным является лишь препарат VMP 1002, проходящий последнюю фазу клинических испытаний. О подробных результатах исследования в научных кругах пока не говорится.

Вакцинные кандидаты на основе живых аттенуированных штаммов M. Tuberculosis

Ещё один подход к созданию живых аттенуированных противотуберкулёзных вакцин заключается в разработке штаммов M. tuberculosis с отсутствием связи между восстановлением вирулентности и метаболитами макроорганизма-хозяина.

Исследования эффективности профилактической иммунизации показали перспективность применения вакцинных штаммов с модифицированным геном secA2. Генетический компонент secA2 играет ключевую роль в системе секреции бактериальных белков, непосредственно связанной с патогенностью микобактерий. Мутация данного гена приводит к модификации секреторной активности микобактерий, индукции апоптоза в инфицированных макрофагах и снижению продукции супероксиддисмутазы бактериального происхождения. Механизмы действия вакцинных штаммов с мутантным secA2

основаны на целенаправленном воздействии на ключевые звенья патогенеза туберкулёзной инфекции. Ограничение секреции супероксиддисмутазы способствует усилению апоптотической гибели инфицированных клеток, что является важным фактором в формировании защитного иммунного ответа. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования штаммов с модифицированным secA2 в качестве основы для разработки новых поколений противотуберкулёзных вакцин [59].

Значительный прогресс в данной области достигнут благодаря всестороннему изучению вакцинного кандидата MTBVAC, который прошёл комплексную доклиническую оценку, соответствует критериям Женевского консенсуса и демонстрирует высокую степень безопасности. Штамм характеризуется наличием двух стабильных делеций в ключевых генах вирулентности – phoP и fadD26 и не имеет маркеров устойчивости к антибиотикам [60, 61, 62]. На сегодняшний день MTBVAC – представляет собой уникальный вакцинный препарат, созданный на основе аттенуации M. tuberculosis, не имеющий аналогов в современной противотуберкулёзной вакцинологии. Клиническая оценка безопасности и эффективности вакцины осуществляется в рамках программы South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI), где проводятся исследования II фазы. Исследования включают два независимых клинических испытания:

• исследование NCT02933281: оценка дозировки у взрослых участников с различным статусом контакта с M. tuberculosis (завершено в сентябре 2021 года);

• исследование NCT03536117: изучение безопасности и переносимости у здоровых новорождённых (завершено в марте 2022 года) [63].

О начале III фазы исследования в настоящее время в литературе не сообщается.

Вакцинные кандидаты на основе рекомбинантных белков с адъювантом

Ключевым фактором успешности создания субъединичных противотуберкулёзных вакцин является корректный подбор специфического антигена, способного обеспечить выраженный протективный эффект иммунизации. Современные разработки в области вакцинологии характеризуются активным исследованием адъювантных систем. На текущий момент в стадии разработки находятся четыре перспективных комбинированных адъюванта, представляющих собой комплексные системы, включающие мультикомпонентные структуры, вещества с разнонаправленным действием и компоненты с различной биологической активностью. Комбинационный подход к конструированию адъювантных систем позволяет оптимизировать иммуномодулирующий потенциал вакцин и повысить их эффективность в формировании защитного иммунитета против туберкулёзной инфекции.

CAF01 (торговое название – LipoVac) представляет собой синтетический иммуномодулирующий препарат, созданный на основе трихалозы и обладающий микобактериальной активностью. Механизм действия данного адъюванта характеризуется провоспалительным эффектом, TLR-независимой активацией продукции цитокинов, стимуляцией выработки цитокинов Tx1-типа. Уникальная особенность CAF01 заключается в альтернативном пути индукции иммунного ответа, что позволяет расширить терапевтические возможности в области противотуберкулёзной вакцинации и усилить формирование защитного иммунитета [64]. Данный препарат проходит I фазу испытаний.

Адъювантная система IC31 представляет собой многокомпонентный препарат, включающий в себя синтетический пептид KLKL5KLK, обладающий антимикробной активностью и улучшающий взаимодействие между антигенпрезентирующими клетками и антигенами, и TLR9-лиганд ODN1a, обладающий выраженным иммуностимулирующим эффектом. Клинические исследования показали высокую эффективность при внедрении адъюванта IC31 в состав вакцин Hybrid 1 и HyVAC IV. Иммунологический ответ, вызванный этой комбинацией, характеризовался формированием выраженного Т-клеточного ответа, развитием смешанного цитокинового профиля Tx1/Tx2, высоким иммунным ответом у пациентов всех возрастных групп [65].

Адъювантные системы AS01 и AS02 включают активные компоненты: монофосфорил липид А и дериват сапонина QS-21, которые различаются способом доставки – липосомальной (AS01) или эмульсионной «масло/вода» (AS02) форме. Принцип действия основан на синергетическом эффекте компонентов, что обеспечивает усиление иммунного ответа, повышение иммуногенности вакцинных препаратов, оптимизацию формирования защитного иммунитета [66].

Вакцина M72/AS01E показала общую эффективность ~50% для профилактики ТБ в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb после примерно трёх лет испытаний. Описано, что она эффективна в профилактике активного ТБ у взрослых с латентной туберкулёзной инфекцией. Получатели вакцины в Кении, Замбии и Южной Африке получили 2 дозы вакцины M72/AS01E с интервалом в 1 месяц и, в течение среднего периода наблюдения в 36 месяцев, имели на 50% меньше случаев бактериологически подтвержденного активного ТБ, чем в

контрольной группе. Вакцина хорошо переносилась и была безопасна [52, 53, 67, 68].

Все вышеперечисленные вакцины на основе рекомбинатных генов проходит либо доклинические, либо клинические испытания I фазы. В настоящее время можно лишь говорить об их перспективности, но до клинического использования ещё далеко.

Вакцина GamTBvac представляет собой субъединичную вакцину, в состав которой входят антигены ESAT6-CFP10. В ходе исследований было установлено, что препарат обладает высоким уровнем безопасности. При этом он способен вызывать устойчивый и продолжительный иммунный ответ двух типов: клеточный (Th1) и гуморальный. Особенность клеточного иммунного ответа заключается в том, что он реализуется через интерферон-гамма (IFN-γ). При использовании средних дозировок наблюдается оптимальный эффект: отмечается постепенное нарастание выработки IFN-γ, при этом уровень цитокинов остаётся стабильно высоким на протяжении длительного времени без существенного снижения. Эта противотуберкулёзная субъединичная вакцина в настоящее время проходит исследования III фазы [70, 80] и наиболее близка к началу клинического применения.

Вакцинные кандидаты на основе рекомбинантных вирусных векторов

В современной иммунологии разработан подход к активизации защитных сил организма против возбудителей туберкулёза без привлечения традиционных иммуностимуляторов (адъювантов), заключающийся в использовании специально модифицированных инфекционных агентов – ослабленных вирусов и бактерий, выполняющих функцию биологических транспортеров. Эти природные носители, известные как векторные системы, выступают своеобразными курьерами, которые не только доставляют необходимые антигены в организм человека, но и обеспечивают их активное проявление на клеточном уровне. Однако для безопасного применения таких векторных вакцин на людях необходимо соблюдение важного условия: вакцинный штамм должен быть тщательно ослаблен (аттенуирован) и гарантированно безопасен для человека. Это ключевой фактор, определяющий возможность использования живых векторных вакцин в медицинской практике.

Вакцина MVA85A показала свою безопасность, но в случае применения у детей (клинические испытания фазы II) обеспечивала защиту от инфекции не больше, чем БЦЖ. У взрослых вакцина показала перспективность для предотвращения распространения ТБ среди взрослого населения в виде увеличения численности полифункциональных Ag85A-специфичных CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также клеток памяти. CD4+ Т-клеточный ответ на Ag85A у взрослых пациентов, вакцинированных MVA85A, обнаруживался даже спустя 6 лет после вакцинации [54, 71, 72, 73].

Вакцина Ad35/Aeras 402 показала безопасность и широкий иммунный ответ по типу Th1, за исключением одного, но важного маркера – интерлейкина-17. В настоящий момент проходит II фазу клинических испытаний [54, 73].

Инактивированные цельноклеточные вакцины

Состав вакцины RUTI базируется на компонентах клеточной стенки возбудителя M. tuberculosis, которые заключены в специальную липосомную суспензию. Данная вакцина позиционируется как терапевтическое средство, которое целесообразно применять на этапе интенсивной химиотерапии. Фаза I клинических исследований проводилась у здоровых добровольцев, что позволило оценить базовую безопасность препарата. Фаза II проводилась на пациентках с подтверждённой туберкулёзной инфекцией. Вакцина продемонстрировала выраженный защитный эффект против возможных осложнений и проявила значимый иммунотерапевтический потенциал при использовании различных дозировок. В настоящее время вакцина готовятся к III, завершающему, этапу клинических исследований для оценки клинической эффективности комбинированного лечения в отношении латентной туберкулёзной инфекции [53, 54, 74, 75].

В состав вакцины DAR-901 входят нетуберкулёзные штаммы микобактерий, полученные из сертифицированного банка клеток Master Cell Bank SRL-172. Данный штамм уже доказал свою эффективность в ходе успешных клинических испытаний III фазы, проведённых на территории Танзании. Особенно значимыми являются результаты применения вакцины у пациентов с ВИЧ-инфекцией, где была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность. В настоящее время проводится рандомизированное исследование фазы IIb, в рамках которой осуществляется трёхкратная вакцинация подростков в возрасте 13–15 лет, ранее вакцинированных БЦЖ [53].

В основе препарата MIP лежит термически инактивированная культура непатогенной микобактерии Mycobacterium indicus pranii, которая генетически близка к Mycobacterium avium [76]. Результаты клинических испытаний III фазы убедительно доказали перспективность использования MIP в роли дополнительного (бустерного) компонента к вакцине БЦЖ [77].

Таким образом на III фазе клинических испытаний находятся MTBVAC, VPM1002, GamTBvac, Immuvac (MIP), а также ревакцинация БЦЖ [78]. Однако большинство исследований всё ещё продолжается,

некоторые вакцины находятся только в начале испытаний.

Иммунологические методы диагностики туберкулёзной инфекции

Далее проведён анализ литературы на тему диагностики туберкулёзной инфекции в социуме с целью поиска наиболее чувствительного и специфического метода.

Проба Манту и проба АТР

Проба Манту используется уже более 110 лет как способ иммунологического скрининга на туберкулёзную инфекцию. Но интерпретация результатов массовой туберкулинодиагностики объективно затруднена вследствие иммунизации детского населения против туберкулёза применением вакцины БЦЖ/БЦЖ-М; специфичность внутрикожной пробы Манту значительно снизилась из-за большого числа «ложноположительных реакций» [79]. В 2008 году в России был внедрён новый метод диагностики туберкулёза – внутрикожная проба с АТР «Диаскинтест®». По сравнению с традиционной пробой Манту, новый метод диагностики пробы с АТР «Диаскинтест®» показывает более высокую чувствительность и специфичность [80, 81].

В одном из исследований авторы оценивали результаты скрининга 1267 детей при помощи пробы Манту и АТР «Диаскинтест». Положительная реакция пробы Манту наблюдалась у 753 детей (59,4%), сомнительная реакция – у 293 детей (23,1%), отрицательная реакция – у 221 ребенка (17,4%); положительная реакция АТР «Диаскинтеста» наблюдалась у 11 детей (0,9%), сомнительная реакция – у 21 ребенка (1,7%), отрицательная реакция – у 1235 детей (97,4%) [82], то есть авторами отмечена высокая частота «ложноположительных» реакций, что значительно усложняет диагностику туберкулёзного процесса.

В другом исследовании авторы сравнивали результаты пробы Манту и АТР «Диаскинтест» у 165 детей с активным туберкулёзным процессом и у 95 детей, инфицированных МБТ [83]. Исследование показало, что «Диаскинтест» обладает крайне высокой чувствительностью (94,6%) по сравнению с пробой Манту (50,3%) у пациентоа с активным туберкулёзом. При этом у пациентов, инфицированных МБТ, «Диаскинтест» показывал высокую специфичность и дал положительный результат в 25,3% случаев, в том время как проба Манту показала высокий результат в 24,2% случаев.

Проводилось ещё одно исследование, в котором массово обследовали 39 983 ребенка с применением пробы Манту и АТР «Диаскинтеста». У 39 371 ребенка (98,5%) реакция на АТР «Диаскинтест» была отрицательная, у 252 детей (0,6%) – сомнительная, у 360 детей (0,9%) – положительная. Среди ранее инфицированных детей без нарастания чувствительности к туберкулину отмечены положительные реакции на АТР «Диаскинтест» у 57,7% из числа всех положительных реакций на АТР «Диаскинтест». У 22,5% положительную реакцию на АТР «Диаскинтест» выявили при нарастании чувствительности к туберкулину среди ранее инфицированных, у 19,7% – в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции. Сомнительные реакции на АТР «Диаскинтест» у 48,8% из числа всех сомнительных реакций были выявлены у ранее инфицированных детей без нарастания чувствительности к туберкулину. У 41,7% сомнительные реакции на АТР «Диаскинтест» выявляли при нарастании чувствительности к туберкулину или в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции [84].

В исследовании [85] авторы показали низкую эффективность пробы Манту с 2 ТЕ в качестве метода ранней диагностики заболевания. Авторы сделали вывод, что применение пробы Манту с 2 ТЕ приводит к гиподиагностике ЛТИ при низкой чувствительности (10%) и средней (50%) чувствительности к туберкулину при использовании пробы с АТР, QFR и T-SPOT.TB, т.е. дети не направляются к фтизиатру своевременно, тогда как при высокой чувствительности отмечается гипердиагностика данного состояния в 75,9% случаев. Также авторами отмечено, что в случае наличия сопутствующей патологии необходимо учитывая и возможность ложноположительного результата по пробе с АТР, в особенности у детей с аллергической патологией и ожирением, которым рекомендовано применение ELISPOT и QFT.

Таким образом, опираясь на четыре выше приведённые работы, можно сделать вывод, что проба «Дискинтест» лучше подходит для диагностики у уже инфицированных пациентов, по сравнению с пробой Манту, которая во всех работах показала высокий «ложноположительный» результат в данной категории пациентов.

T-Spot.TB тест

В 2012 году в Российской Федерации, помимо кожных тестов, стали применять иммунологический метод T-SPOT.TB. Однако эта проба не нашла пока широкого применения ввиду необходимости специального оборудования, поэтому применяется лишь в случаях отказа родителей на проведение кожных иммунологических проб детям. Но этот метод диагностики показал высокую эффективность в выявлении туберкулёзной инфекции [86–88]. Было проведено исследование, в котором 23 людям выполнялся тест T-SPOT.TB для подтверждения латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) и активного туберкулёзного процесса. Положительный результат T-SPOT.TB был получен у 7 пациентов (30,5%),

сомнительный – в 4,3%, отрицательный – в 65,2% случаев. Среди положительно реагирующих на T-SPOT.TB был 1 ребенок с подозрением на туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов и 6 взрослых, среди которых ½ – с внелёгочной локализацией [87]. Было проведено другое исследование, в котором 52 ребенка были с изменённой чувствительностью к кожным пробам, из них 51 ребёнок был вакцинирован БЦЖ-М. Положительный результат T-SPOT.TB установлен у 13 детей (25%), сомнительный – у 10 детей (19,2%), отрицательный – у 29 (55,8%) детей [88].

Ещё в одном исследовании была разработана специальная модель для анализа эффективности диагностических тестов, что позволяет проводить комплексную оценку полученных результатов. Для сравнения был рассмотрен гипотетический идеальный диагностический метод с максимальными показателями точности (100% чувствительность и специфичность). При распространённости латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) на уровне 20% такой тест продемонстрировал бы 20 положительных и 80 отрицательных результатов из 100 обследованных пациентов. Однако при клиническом использовании пробы Манту, характеризующейся относительно невысокими показателями (36% чувствительность и 59% специфичность), из 100 обследованных детей положительный результат зафиксирован у 40 человек, при этом только у 7 из них действительно присутствовала ЛТИ, что указывает на значительное количество ложноположительных результатов. Существенно более высокие показатели в данной модели продемонстрировал тест T-SPOT.TB, обладающий чувствительностью 73% и специфичностью 93%. Положительные результаты были получены у 19 человек, у 14 выявлено ЛТИ, а у 5 получен неопределенный результат [89].

Таким образом можно сделать вывод, что в случае ЛТИ применение T-SPOT.TB позволяет выявить гораздо больше случаев реального инфицирования ЛТИ, особенно для детей из групп риска, чьи родители отказываются от скрининговой иммунодиагностики или при наличии медицинских отводов или противопоказаний для проведения кожных проб.

QuantiFERON-TB тест

QuantiFERON-TB Gold In-Tube и QuantiFERON-TB Gold Plus являются тест-системами последнего поколения для диагностики активной и латентной туберкулёзной инфекции in vitro. Квантифероновые тесты имеют ряд преимуществ: отсутствуют противопоказания, побочные реакции, отсутствие перекрёстной реактивности с БЦЖ и другими видами микобактерий, более объективная оценка полученных результатов, не зависящая от кожной чувствительности [90–92].

В исследовании Васильевой Е.В. у 47 пациентов с верифицированным туберкулёзом тест QuantiFERON-TB Gold In-Tube был положительным у 36 из 47 обследованных [93]. У больных с бактериовыделением по сравнению с больными без бактериовыделения частота положительных результатов в тесте достоверно не различалась (78% против 73%). Ложноотрицательные результаты получены в 11 случаях, из них у 2 пациентов в возрасте более 70 лет, у 2 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, у одного больного казеозной пневмонией и у 6 лиц с различными формами туберкулёза (инфильтративный – 3, диссеминированный – 1, очаговый – 2). В группе больных с другой лёгочной патологией число истинно отрицательных результатов составило 70%.

В Японии в 2012 году авторами К. Хигучи и И. Секия [94] проведено сравнение специфичности между T-SPOT.TB и QuantiFERON®-TB Gold. Из общего числа 111 субъектов, вакцинированных БЦЖ, один положительный результат и 110 отрицательных результатов были получены с использованием обоих тестов на основе глобальных порогов. Хотя некоторые метаанализы сообщили о более высокой специфичности для QuantiFERON®-TB Gold по сравнению с T-SPOT.TB, их исследование показывает одинаково высокую специфичность для обоих тестов в популяции с действительно низким риском заражения туберкулёзом.

В работе Danilo Buonsenso в 5 исследованиях чувствительность QuantiFERON-TB Gold Plus оценивалась по отношению к «окончательному диагнозу» микробиологически подтвержденного туберкулёза [95]. Общая чувствительность анализа QuantiFERON-TB Gold Plus для инфекции МБТ по сравнению со стандартом микробиологически подтверждённого туберкулёза составила 54,5–87,3%. Самая высокая чувствительность была в исследовании детей/подростков с клинически/рентгенологически подозрением на туберкулёз (впоследствии подтвержденным активным заболеванием), а самая низкая чувствительность была в популяции, из которой 42,4% имели внелёгочный туберкулёз или лёгочный туберкулёз с сопутствующим внелёгочным туберкулёзом.

В работе Telisinghe L. авторы сравнивали чувствительность QuantiFERON-TB Gold Plus и QuantiFERON-TB Gold In-Tube у пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулёз [96]. Исследование, проведённое в Замбии, показало 85% чувствительности с QuantiFERON-TB Gold Plus среди пациентов с положительным результатом посева, активных пациентов с туберкулёзом, которые были ВИЧ-

положительными (68 человек). Хотя исследование не включало прямое сравнение с QuantiFERON-TB Gold In-Tube, авторы утверждали, что QuantiFERON-TB Gold Plus имеет более высокую чувствительность, чем QuantiFERON-TB Gold In-Tube у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В исследовании [97] сравнивалась чувствительность тестов QuantiFERON-TB Gold Plus и QuantiFERON-TB Gold In-Tube у детей с туберкулёзом. Это небольшое исследование, проведённое в Эсватини, показало одинаковую чувствительность между QuantiFERON-TB Gold Plus и QuantiFERON-TB Gold In-Tube среди детей с активным туберкулёзом на основе микробиологических и клинических эталонных стандартов. Несколько исследований сравнили специфичность QuantiFERON-TB Gold Plus со специфичностью QuantiFERON-TB Gold In-Tube в группах населения с низким риском в Америке у 262 людей, среди которых был 51 человек с нетуберкулёзным микобактериозом (98,1% против 98,9%).

Авторами [98] в своей работе отмечен очень важный факт того, что защита от заражения M. tuberculosis после вакцинации БЦЖ, измеряемая по результатам теста QuantiFERON, неодинакова в разных группах. В группах, члены которых недавно контактировали с больным, результаты теста QuantiFERON свидетельствуют о защите от заболевания и могут использоваться в качестве косвенного показателя заболевания при испытаниях противотуберкулёзных вакцин. Авторами отмечено, что туберкулиновая проба не подходит для профилактики в рамках экспериментальных исследований фазы 2b.

Все данные сравнительной оценки чувствительности и специфичности методов диагностики туберкулёза из описанных выше работ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение методов диагностики туберкулёза: Манту, Диаскинтеста, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold In-Tube и QuantiFERON-TB Gold Plus
Table 2. Comparison of tuberculosis diagnostic methods: Mantoux, Diaskintest, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus

Сравнение методов диагностики туберкулёза					
	Манту	**Диаскинтест**	**T-SPOT.TB**	**QuantiFERON-TB Gold In-Tube**	**QuantiFERON-TB Gold Plus**
Чувствительность к туберкулину	50,3% [83] – 59,4% [82]	94,6% [83]	73% [89]	78% [93]	54,5%–87,3% [95]
Специфичность	17,4% [82] – 20% [83]	93,7% [99]	93% [89]	98,9% [97]	98,1% [97]

Как видно из данных таблицы 2, чувствительность Диаскинтеста, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold In-Tube и QuantiFERON-TB Gold Plus существенно больше, чем у Манту. По результатам сравнения специфичности методов диагностики туберкулёза заметно, что Диаскинтест, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold In-Tube и QuantiFERON-TB Gold Plus показывают более высокие значения. Несмотря на то, что в исследованиях был разный объём выборки, предпочтение по эффективности в большей степени отдается именно им. Эти методы являются более надежным выбором для диагностики туберкулёза, нежели Манту, так как при их применении наблюдается гораздо меньшее число ложноположительных результатов, что является важным фактором при диагностике туберкулёза. В случае отказа от проведения кожных проб T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold In-Tube и QuantiFERON-TB Gold Plus являются преимущественным выбором диагностики у пациентов с латентной туберкулёзной инфекцией.

Однако, несмотря на высокие показатели, необходимо просчитать экономическую целесообразность каждого метода, особенно учитывая дороговизну оборудования и лаборатории для их выполнения, что наиболее важно в современных реалиях.

ВЫВОДЫ

Таким образом в данном обзоре оценены и проанализированы основные публикации, связанные с иммунопрофилактикой и иммунодиагностикой туберкулёза.

На основании проанализированного материала можно сделать вывод, что в современенных реалиях, несмотря на то, что клинические испытания терапевтических вакцин против туберкулёза продолжаются, потребуется ещё много времени и средств, чтобы внедрить эти препараты в массовое производство. Наиболее перспективные кандидаты в настоящее время проходят испытания на эффективность в странах с высоким уровнем заболеваемости. Создание испытательных центров для проверки эффективности представляет собой серьёзную проблему для исследователей. Для проведения испытаний IIb и III фаз требуется надёжная клиническая и лабораторная среда с налаженными ресурсами на местах, где можно набирать очень большие группы участников и наблюдать за ними в течение длительного времени [100]. Усовершенствованный режим вакцинации против туберкулёза является важной составляющей эффективной борьбы с туберкулёзом во всём мире и достижения целей программы «Остановить туберкулёз». В настоящее время эффективной вакциной является БЦЖ, которая снижа-

ет риски развития тяжёлых распространённых форм туберкулёзного процесса, в том числе внелёгочной локализации. Безусловно, в будущем альтернативой БЦЖ могут быть и другие вакцины, которые находятся на стадии клинических испытаний. Каждая из данных вакцин обладает различными механизмами действия по отношению к туберкулёзной инфекции, что в теории может послужить к сокращению времени проведения противотуберкулёзного лечения, а также повысить вероятность благоприятного исхода после химиотерапии. Анализ литературы показал, что ближе всего к внедрению и окончанию испытаний (а именно факт нахождения в III фазе) находятся препараты MTBVAC, VPM1002, GamTBvac, Immuvac (MIP), что безусловно даёт надежду на повышение эффективности профилактики туберкулёза.

На основании анализа иммунологических методов диагностики нельзя не отметить высокую значимость применения данных методов среди взрослого и детского населения. Проба Манту остаётся наиболее распространённым методом диагностики среди детского населения в настоящее время, однако всё чаще сообщаются данные о частом развитии «ложноположительных» результатов. В связи с этим требуется активное внедрение более современных иммунологических методов диагностики туберкулёзной инфекции в клиническую практику. Результаты проанализированных исследований доказывают высокую значимость применения современных методов диагностики, к которым относится проба с АТР «Диаскинтест», T-SPOT и квантифероновый тест. По данным различных авторов, эффективность данных иммунологических методов диагностики достигает 90% среди людей различных популяций. В связи с чем применение данных методов имеет высокую значимость в клиническом применении как в общей лечебной сети, так и противотуберкулёзных учреждениях. Стоит отметить, что согласно проанализированным публикациям наиболее специфичным методом диагностики явился QuantiFERON-TB Gold In-Tube, однако не с самой высокой чувствительностью. При этом «Диаскинтест» в исследованиях показывает самую высокую чувствительность, но при этом и довольно высокую специфичность.

Литература [References]

1 Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе. *Туберкулез и болезни легких.* 2016;94(6):20-24 Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovsky E.M. Complications after BCG/BCG-M vaccination in a megalopolis. *Tuberculosis and lung diseases.* 2016;94(6):20-24. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24

2 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994 Mar 2;271(9):698-702. PMID: 8309034

3 Леонтьева Р.О., Гамадиев И.Р., Толмачев Д.А. Анализ причин отказов родителей от вакцинации детей. *Научный журнал.* 2024;2(69). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-prichin-otkazov-roditeley-ot-vaktsinatsii-detey (дата обращения: 21.08.2025). Leontieva R.O., Gamadiev I.R., Tolmachev D.A. Analysis of the reasons for parents' refusal to vaccinate children. *Scientific Journal*. 2024;2(69). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-prichin-otkazov-roditeley-ot-vaktsinatsii-detey (date of request: 08/21/2025) (In Russ.)

4 Вакцинопрофилактика туберкулёза. Осложнения после введения вакцин БЦЖ/БЦЖ-М: учебное пособие [для студентов медицинских вузов] / сост. В.А. Стаханов, Т.А. Севостьянова, О.К. Киселевич [и др.]; под ред. В.А. Стаханова. Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2022:48. Vaccination of tuberculosis. Complications after the introduction of BCG/BCG-M vaccines: a textbook [for students of medical universities] / comp. V.A. Stakhanov, T.A. Sevostyanova, O.K. Kiselevich [et al.]; edited by V.A. Stakhanov. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, 2022:48. (In Russ.)

5 Коровкин В.С., Позднякова А.С., Лаптева Е.А., Катибникова Е.И. История вакцинации против туберкулеза. *Здравоохранение (Минск).* 2022;2(899):70-80. Korovkin V.S., Pozdnyakova A.S., Lapteva E.A., Katibnikova E.I. History of tuberculosis vaccination. *Healthcare (Minsk).* 2022;2(899):70-80. (In Russ.)

6 Willem A. Hanekom, Thomas R. Hawn, Ann M. Ginsberg. Tuberculosis Vaccines. *Plotkin's Vaccines.* 2018;1095-1113.

7 Коровкин В.С. Профилактика туберкулеза и первый лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине Эмиль фон Беринг. *Медицинские новости.* 2011;10. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-tuberkuleza-i-pervyy-laureat-nobelevskoy-premii-po-fiziologii-i-meditsine-emil-fon-bering (дата обращения: 21.08.2025). Korovkin V.S. Tuberculosis prevention and the first Nobel Prize winner in Physiology or Medicine, Emil von Behring. *Medical News.* 2011;10. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-tuberkuleza-i-pervyy-laureat-nobelevskoy-premii-po-fiziologii-i-meditsine-emil-fon-bering (date of request: 08/21/2025). (In Russ.)

8 Calmette A., Plotz, H. Protective Inoculation against tuberculosis with BCG. *American Review of Tuberculosis.* 1929;19:567-572.

9 Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Губкина М.Ф. и др. Иммунизация вакциной БЦЖ детей – прошлое и настоящее. К 100-летию применения вакцины БЦЖ. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.* 2021;2:5-18. Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Gubkina M.F. and others. BCG vaccine immunization for children – past and present. To mark the 100th anniversary of the use of the BCG vaccine. *Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis.* 2021;2:5-18. (In Russ.)

10 Асташкевич П.Н., Французевич Л.Я., Краснова Т.Н. Новые вакцины против туберкулеза. *Практическая пульмонология.* 2023;4(17):42-44. Astashkevich P.N., Frantsevich L.Ya., Krasnova T.N. New vaccines against tuberculosis. *Practical pulmonology.* 2023;4(17):42-44. (In Russ.)

11 БЦЖ-вакцинація у дітей та її можливі ускладнення. «Здоровье Украины. Педиатрия», 2015. BCG vaccination in children and its possible complications. "Health Of Ukraine. Pediatrics", 2015. (In Russ.)

12 Colditz G.A., Berkey C.S., Mosteller F., Brewer T.F., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics.* 1995;96:29-35.

13 Леви Д.Т., Александрова Н.В. Вакцинопрофилактика туберкулеза. Биопрепараты. *Профилактика, диагностика, лечение.* 2015;2(54): 4-8. Levi D.T., Alexandrova N.V. Tuberculosis vaccine prevention. Biological products. *Prevention, diagnosis, and treatment.* 2015; 2(54):4-8. (In Russ.)

14 Dara, Masoud & Acosta, Colleen & Rusovich, Valiantsin & Zellweger, Jean-Pierre & Centis, Rosella & Migliori, Giovanni Battista. Bacille Calmette-Guérin vaccination: The current situation in Europe. *The European respiratory journal*. 2014;43:24-35. https://doi.org/10.1183/09031936.00113413

15 Marco Antonio Yamazaki-Nakashimadaa, Alberto Unzuetab, Luisa Berenise Gámez-Gonzálezc et al. BCG: a vaccine with multiple faces. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;8(160):1841-1850.

16 Häcker B., Kaufmann S. H. E., Bauer T., Otto-Knapp R. History of BCG Vaccination Recommendations in East and West Germany from 1951 to Date. *Pneumologie*. 2020;74(12):811-812.

17 Надолинская Н.И., Карпов Д.С., Гончаренко А.В. Вакцины против туберкулеза: проблемы и перспективы (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2020;5(56):419-427. Nadolinskaya N.I., Karpov D.S., Goncharenko A.V. Vaccines against tuberculosis: problems and prospects (review). *Applied Biochemistry and microbiology*. 2020;5(56):419-427. (In Russ.)

18 Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактики туберкулеза у детей, Москва. 2015. Federal Clinical Guidelines for Tuberculosis Vaccination in Children, Moscow. 2015. (In Russ.)

19 Леви Д.Т., Обухов Ю.И., Альварес Фигероа М.В. Вакцинопрофилактика и аллергодиагностика туберкулеза. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014;2(75):79-88. D.T.Levy, Yu.I.Obukhov, M.V.Alvarez Figueroa Vaccination prevention and allergodiagnostics of tuberculosis. *Epidemiology and Vaccine prevention*. 2014;2(75):79-88. (In Russ.)

20 Аксенова В.А., Леви Д.Т., Фонина Е.В., Вундцеттель Н.Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы. *Пробл. туб. и бол. легких*. 2009;1:10–16. Aksenova V.A., Levi D.T., Fonina E.V., Wundzettel N.N. Tuberculosis vaccination: significance and problems. *Tube and lung problems*. 2009;1:10–1. (In Russ.)

21 Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от вакцинации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;5(65):9. Moiseeva K.E., Alekseeva A.V. The main reasons for vaccination refusals. *Social aspects of public health*. 2019;5(65):9. (In Russ.)

22 Леонтьева Р.О., Гимадиев И.Р., Толмачев Д.А. Анализ причин отказов родителей от вакцинации детей. *Научный журнал*. 2024;2(69):58-63. Leontieva R.O., Gimadiev I.R., Tolmachev D.A. Analysis of the reasons for parents' refusal to vaccinate children. *Scientific Journal*. 2024;2(69):58-63. (In Russ.)

23 Джелиев И.Ш., Лолаева Б.М. Осложнения первичной вакцинации от туберкулеза. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;2(74):118-122. Dzheliev I.Sh., Lolaeva B.M. Complications of primary tuberculosis vaccination. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2020;2(74):118-122. (In Russ.)

24 Гечас А.А., Шалин В.В., Сараева А.К., Голикова А.С. Поствакцинальные осложнения прививок против туберкулеза у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;1:46. Gechas A.A., Shalin V.V., Saraeva A.K., Golikova A.S. Post-vaccination complications of tuberculosis vaccinations in children. *Modern problems of science and education*. 2021;1:46. (In Russ.)

25 Морозов Ю.А., Хадеева П.В., Михайлова Л.В. Иммунопрофилактика туберкулеза вакциной БЦЖ у детей из контакта и из неустановленного контакта. *Пробл. туб. и бол. легких*. 2005;1:29–32. Morozov Yu.A., Khadeeva P.V., Mikhailova L.V. Immunoprophylaxis of tuberculosis with BCG vaccine in children from contact and from unidentified contact. *Tube and lung problems*. 2005;1:29–32. (In Russ.)

26 Клевцова Г.А., Минина Н.А., Санакоева Л.П. Специфическая фагоцитарная реакция лейкоцитов у детей, инфицированных и больных туберкулезом. *Тр. Перм. мед. института*. 1984;160:8–11. Klevtsova G.A., Minina N.A., Sanakoeva L.P. Specific phagocytic reaction of leukocytes in children infected with tuberculosis. *Tr. Perm. med. the institute*. 1984;160:8-11. (In Russ.)

27 Санакоева Л.П. Специфические изменения фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей после вакцинации BCG. *Пробл. туб. и бол. легких*. 2003;8:40–43. Sanakoeva L.P. Specific changes in the phagocytic activity of blood leukocytes in children after BCG vaccination. *Tube and lung problems*. 2003;8:40–43. (In Russ.)

28 Russell D.G., Barry C.E., Flynn J.L. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science*. 2010;328:852–856.

29 WHO. BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec*. 2004;79(4):27–38.

30 Rodrigues L.C., Pereira S.M., Cunha S.S., Genser B., Ichihara M.Y., de Brito S.C., Hijjar M.A., Dourado I., Cruz A.A., Sant'Anna C., Bierrenbach A.L., Barreto M.L. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1290–1295.

31 Black G.F., Dockrell H.M., Crampin A.C., Floyd S., Weir R.E., Bliss L., Sichali L., Mwaungulu L., Kanyongoloka H., Ngwira B., Warndorff D.K., Fine P.E. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in northern Malawi. *J. Infect. Dis*. 2001;184(3):322–329.

32 Weir R.E., Black G.F., Nazareth B., Nazareth B., Floyd S., Stenson S., Stanley C., Branson K., Sichali L., Chaguluka S.D., Donovan L., Crampin A.C., Fine P.E., Dockrell H.M. The influence of previous exposure to environmental mycobacteria on the interferon-gamma response to bacille Calmette-Guerin vaccination in southern England and northern Malawi. *Clin. Exp. Immunol*. 2006;146(3):390–399.

33 Delogu G., Fadda G. The quest for a new vaccine against tuberculosis. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2009;3(1):5–15.

34 Brandt L., Feino C.J., Weinreich O.A. Weinreich Olsen A., Chilima B., Hirsch P., Appelberg R., Andersen P. Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect. Immun*. 2002;70:672–678.

35 Dos Santos PCP, Messina NL, de Oliveira RD, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:594-601.

36 Schmidt AC, Fairlie L, Hellström E, Luabeya Kany Kany A, Middelkoop K, Naidoo K, Nair G, Gela A, Nemes E, Scriba TJ, Cinar A, Frahm N, Mogg R, Kaufman D, Dunne MW, Hatherill M; BCG REVAX Study Team. BCG Revaccination for the Prevention of Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2025 May 8;392(18):1789-1800. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412381. PMID: 40334156; PMCID: PMC12061034

37 Andersen P., Doherty T.M. The success and failure of BCGimplications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat. Rev. Microbiol*. 2005;3:656–662.

38 Rowland R., McShane H. Tuberculosis vaccines in clinical trials. *Expert. Rev. Vaccines*. 2011;10 (5):645–658.

39 Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И. Факторы иммуносупрессии при различных патологиях. *Бюлл. сибирской медицины*. 2011;4:103–111. Churina E.G., Novitsky V.V., Urazova O.I. Immunosuppression factors in various pathologies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;4:103–111. (In Russ.)

40 Elias D., Britton S., Aseffa A., Engers H., Akuffo H. Poor immunogenicity of BCG in helminth infected population is associated with increased in vitro TGF-beta production. *Vaccine*. 2008;26(31):3897–3902.

41 Mahairas G.G., Sabo P.J., Hickey M.J., Singh D.C., Stover C.K. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis. *J. Bacteriol*. 1996;178(5):1274–1282.

42 Brodin P., Rosenkrands I., Andersen P., Cole S.T., Brosch R. ESAT- 6 proteins: protective antigens and virulence factors? *Trends Microbiol*. 2004;12:500–508.
43 Flynn J.L. Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84(1–2):93–101.
44 Grode L., Seiler P., Baumann S., Hess J., Brinkmann V., Nasser Eddine A., Mann P., Goosmann C., Bandermann S., Smith D., Bancroft G.J., Reyrat J.M., van Soolingen D., Raupach B., Kaufmann S.H. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guerin mutants that secrete listeriolysin. *J. Clin. Invest.* 2005;115:2472–2479.
45 Orme I.M. The Achilles heel of BCG. *Tuberculosis (Edinb).* 2010;90:329–332.
46 Behr M.A. BCG-different strains, different vaccines? *Lancet Infect. Dis.* 2002;2(2):86–92.
47 Ritz N., Hanekom W.A., Robins-Browne R., Britton W.J., Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiol. Rev.* 2008;32(5):821–841.
48 Brosch R., Gordon S.V., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W., Valenti P., Dos Santos S., Duthoy S., Lacroix C., Garcia-Pelayo C., Inwald J.K., Golby P., Garcia J.N., Hewinson R.G., Behr M.A., Quail M.A., Churcher C., Barrell B.G., Parkhill J., Cole S.T. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104:5596–5601.
49 Corbel M.J., Fruth U., Griffiths E., Knezevic I. Report on a WHO consultation on the characterisation of BCG strains. *Vaccine.* 2004;22:2675–2680.
50 Bouzeyen R., Javid B. Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview. Front. *Immunol.* 2022;13:878471. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.878471
51 Radosevic K., Rodriguez A., Lemckert A., Goudsmit J. Heterologous prime-boost vaccinations for poverty-related diseases: advantages and future prospects. Expert Rev. *Vaccines.* 2009;8(5):577–592.
52 Rania Bouzeyen, Babak Javid. Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:10.
53 Сычева А.А., Алгазина В.В., Полякова А.С. Вакцина БЦЖ и новые противотуберкулезные вакцины. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.* 2021;1:27-28. Sycheva A.A., Algazina V.V., Polyakova A.S. The BCG vaccine and new tuberculosis vaccines. *Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis.* 2021;1:27-28. (In Russ.)
54 Аракелов С.А. Вакцины против туберкулеза – новый век. *Вопросы практической педиатрии.* 2015;3(10):58-64. Arakelov S.A. Vaccines against tuberculosis – a new century. *Issues of practical pediatrics.* 2015;3(10):58-64. (In Russ.)
55 Стукова М.А., Заболотных Н.В., Виноградова Т.И. и др. Профилактика туберкулеза: современные подходы к разработке противотуберкулезных вакцин. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;11(67):45-52. Stukova M.A., Zabolotnykh N.V., Vinogradova T.I. et al. Tuberculosis prevention: modern approaches to the development of tuberculosis vaccines. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;11(67):45-52. (In Russ.)
56 Da CA, Nogueira SV, Kipnis A, Junqueirakipnis AP. Recombinant BCG: Innovations on an Old Vaccine. *Scope of BCG Strains and Strategies to Improve Long-Lasting Memory. Front Immunol.* 2014;5:152. PMID:24778634
57 Hoft DF, Blazevic A, Selimovic A, Turan A, Tennant J, Abate G, Fulkerson J, Zak DE, Walker R, McClain B, et al. Safety and Immunogenicity of the Recombinant BCG Vaccine AERAS-422 in Healthy BCG-naive Adults: A Randomized, Active-controlled, First-in-human Phase 1 Trial. *EBioMed.* 2016;7:278–86. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.010. PMID:27322481
58 Sun R., Skeiky Y.A., Izzo A. Dheenadhayalan V., Imam Z., Penn E.,Stagliano K., Haddock S., Mueller S., Fulkerson J., Scanga C.,Grover A., Derrick S.C., Morris S., Hone D.M., Horwitz M.A.,Kaufmann S.H., Sadoff J.C. Novel recombinant BCG expressing perfringolysin O and the overexpression of key immunodominant antigens;pre-clinical characterization, safety and protection against challenge with Mycobacterium tuberculosis. *Vaccine.* 2009;27:4412–4423.
59 Hinchey J., Lee S., Jeon B.Y., Basaraba R.J., Venkataswamy M.M., Chen B., Chan J., Braunstein M., Orme I.M., Derrick S.C., Morris S.L., Jacobs W.R. Jr., Porcelli S.A. Enhanced priming of adaptive immunity by a proapoptotic mutant of Mycobacterium tuberculosis. *J. Clin. Invest.* 2007;117 (8):2279–2288.
60 Cardona P.J., Asensio J.G., Arbues A., Otal I., Lafoz C., Gil O., Caceres N., Ausina V., Gicquel B., Martin C. Extended safety studies of the attenuated live tuberculosis vaccine SO2 based on phoP mutant. *Vaccine.* 2009;27(18):2499–2505.
61 Ferrer N.L., Gomez A.B., Soto C.Y. et al. Intracellular replication of attenuated Mycobacterium tuberculosis phoP mutant in the absence of host cell cytotoxicity. *Microbes Infect.* 2009;11(1):115-122.
62 Verreck F.A., Vervenne R.A., Kondova I., van Kralingen K.W., Remarque E.J., Braskamp G., van der Werff N.M., Kersbergen A., Ottenhoff T.H., Heidt P.J., Gilbert S.C., Gicquel B., Hill A.V., Martin C., McShane H., Thomas A.W. MVA.85A boosting of BCG and an attenuated, phoP deficient M. tuberculosis vaccine both show protective efficacy against tuberculosis in rhesus macaques. *PLoS One.* 2009;4 (4):5264–5270.
63 Martín C, Marinova D, Aguiló N, Gonzalo-Asensio J (December 2021). "MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG". *Vaccine.* 39(50):7277-7285. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.049. PMID 34238608. S2CID 235777018
64 Agger E.M., Rosenkrands I., Hansen J., Brahimi K., Vandahl B.S., Aagaard C., Werninghaus K., Kirschning C., Lang R., Christensen D., Theisen M., Follmann F., Andersen P. Cationic liposomes formulated with synthetic mycobacterial cordfactor (CAF01): a versatile adjuvant for vaccines with different immunological requirements. *PLoS One.* 2008;3(9):3116–3123.
65 Kamath A.T., Rochat A.F., Valenti M.P., Agger E.M., Lingnau K., Andersen P., Lambert P.H., Siegrist C.A. Adult-like anti-mycobacterial T cell and in vivo dendritic cell responses following neonatal immunization with Ag85B-ESAT-6 in the IC31 adjuvant. *PLoS One.* 2008;3(11):3683–3689.
66 Leroux-Roels I., Leroux-Roels G., Ofori-Anyinam O., Moris P., De Kock E., Clement F., Dubois M.C., Koutsoukos M., Demoitie M.A., Cohen J., Ballou W.R. Evaluation of the safety and immunogenicity of two antigen concentrations of the Mtb72F/AS02(A)candidate tuberculosis vaccine in purified protein derivative-negative adults. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010;17(11):1763–1771.
67 Anca Vasiliu, Leonardo Martinez, Rishi K. Gupta et al. Tuberculosis prevention: current strategies and future directions. *Clinical Microbiology and Infection.* 2024;30(9);1123-1130.
68 John R. Mascola, Anthony S. Fauci. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nature Reviews | Immunology.* 2019;20(2):87-88.
69 Vasina D.V., Kleymenov D.A., Manuylov V.A., Mazunina E.P., Koptev E.Y., Tukhovskaya E.A., et al. First-in-human trials of GamTBvac, a recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: safety and immunogenicity assessment.Vaccines (Basel). 2019;7(2019):166. http://dx.doi.org/10.3390/vaccines7040166
70 Tkachuk AP, Bykonia EN, Popova LI, Kleymenov DA, Semashko MA, Chulanov VP, Fitilev SB, Maksimov SL, Smo-lyarchuk EA, Manuylov VA, Vasina DV, Gushchin VA, Gints-burg AL. Safety and immunogenicity of the GamTBvac, the recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: a phase II, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Vaccines.* 2020 Nov;8(4):652.

71 Marco Schito, Giovanni Battista Migliori, Helen A. Fletcher et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs and Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(3):102-118.

72 Павельев Д.И., Стовба Л.Ф., Писцов М.Н. и др. Применение рекомбинантного аттенуированного штамма MVA вируса вакцины в качестве векторной вакцины для иммунизации против туберкулеза. *Бактериология*. 2018;2(3):43-50. Paveliev D.I., Stovba L.F., Pistsov M.N. and others. The use of a recombinant attenuated strain of the MVA virus vaccine as a vector vaccine for immunization against tuberculosis. *Bacteriology*. 2018;2(3):43-50. (In Russ.)

73 Розов С.М., Дейнеко Е.В. Стратегии конструирования новых вакцин против туберкулеза. *Успехи современной биологии*. 2016;5(136);471-490. Rozov S.M., Deineko E.V. Strategies for designing new tuberculosis vaccines. *The successes of modern biology*. 2016;5(136);471-490. (In Russ.)

74 Marzio Pennisi, Giulia Russo, Giuseppe Sgroi et al. Predicting the artificial immunity induced by RUTI® vaccine against tuberculosis using universal immune system simulator (UISS). *BMC Bioinformatics. 2*019;6(20):504.

75 Satria A. Prabowo, Hannah Painter, Andrea Zelmer et al. RUTI Vaccination Enhances Inhibition of Mycobacterial Growth ex vivo and Induces a Shift of Monocyte Phenotype in Mice. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:894.

76 Sharma P, Misra RS, Kar HK, Mukherjee A, Poricha D, Kaur H, Mukherjee R, Rani R. Mycobacterium w vaccine, a useful adjuvant to multidrug therapy in multibacillary leprosy: a report on hospital based immunotherapeutic clinical trials with a follow-up of 1-7 years after treatment. *Leprosy Review*. 2000 Jun;71(2):179-92.

77 Saqib M, Khatri R, Singh B, Gupta A, Kumar A, Bhaskar S. Mycobacterium indicus pranii as a booster vaccine enhances BCG induced immunity and confers higher protection in animal models of tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016 Dec;101:164-73.

78 WHO. Global Tuberculosis Report 20222022. Available from: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом за 2022 год 2022. Доступно по ссылке: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 [цитируется 10.9.23]

79 Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. *Медицинский альянс*. 2016;1:28-41. Aksenova V.A., Levi D.T., Sevostyanova T.A. and others. Federal clinical guidelines for tuberculosis vaccination in children. *Medical Alliance*. 2016;1:28-41. (In Russ.)

80 Слоготская Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т., Сельцовский П.П. 10 лет внутрикожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффектов. Биопрепараты. *Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;2(62):67-77. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T., Seltsovsky P.P. 10 years of intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest®) and 110 years of Mantoux tuberculin test – comparison of effects. Biological products. *Prevention, diagnosis, and treatment*. 2017;2(62):67-77. (In Russ.)

81 Долженко Е.Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2012;9(89):031-037. Dolzhenko E.N. The importance of the tuberculosis recombinant allergen (diaskintest) in the detection of active tuberculosis in children. *Tuberculosis and lung diseases*. 2012;9(89):031-037. (In Russ.)

82 Долженко Е.Н. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;6(90):028-029. Dolzhenko E.N. The use of tuberculosis recombinant allergen (diaskintest) in the detection of active tuberculosis in children. *Tuberculosis and lung diseases*. 2013;6(90):028-029. (In Russ.)

83 Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;6(90):049-050. Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Comparison of the results of the Mantoux test with 2 TE and Diaskintest in various manifestations of tuberculosis infection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2013;6(90):049-050. (In Russ.)

84 Алексеев А.П., Фатыхова Р.Х. Роль пробы "Диаскинтест" для массового обследования на наличие туберкулезной инфекции у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;6(90):009. Alekseev A.P., Fatykhova R.H. The role of the Diaskintest test for mass screening for tuberculosis infection in children. *Tuberculosis and lung diseases*. 2013;6(90):009. (In Russ.)

85 Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2017;95(5):46-52. Starshinova A. A., Ananyev S. M., Ovchinnikova Yu.E., Korneva N. V., Dovgalyuk I. F. Results of the use of new generation immunological tests in children under conditions of mass vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(5):46-52. (In Russ.). https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52

86 Еременко Е.П., Бородулина Е.А., Сергеева И.А. и др. Рекомбинантный in vitro тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;4(98):48-52. Yeremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A. and others. Recombinant in vitro T-SPOT test.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020;4(98):48-52. (In Russ.)

87 Ералиева Л.Т., Ракишева А.С., Телегина Е.П., Умутбаева Г.Б. Иммунологический тест T-SPOT.TB в диагностике латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза. *Фтизиопульмонология*. 2018;2:17-23. Yeralieva L.T., Rakisheva A.S., Telegina E.P., Umutbayeva G.B. The T-SPOT immunological test.TB in the diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis. *Phthisiopulmonology*. 2018;2:17-23. (In Russ.)

88 Астафьев А.С., Таххан А., Васильева Л.А., Виноградова А.С. Современные иммунологические тесты раннего выявления туберкулезной инфекции у детей в Ярославской области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4(90):49-53. Astafyev A.S., Takkhan A., Vasilyeva L.A., Vinogradova A.S. Modern immunological tests for early detection of tuberculosis infection in children in the Yaroslavl region. *Pacific Medical Journal*. 2022;4(90):49-53. (In Russ.)

89 Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В., Хачатрян Г.Р. Клинико-экономическое моделирование результатов использования T-SPOT.TB у иммуноскомпрометированных детей. Фармакоэкономика. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;3(7):12-19. Ignatieva V.I., Avksentieva M.V., Omelyanovsky V.V., Khachatryan G.R. Clinical and economic modeling of the results of using T-SPOT.TB in immunocompromised children. Pharmacoeconomics. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;3(7):12-19. (In Russ.)

90 Будрицкий А.М., Левянкова А.Л., Воловик Д.В., Шушман М.А. Сравнительное исследование диагностических возможностей QuantiFERON-TB Gold Plus и других видов тестов на туберкулезную инфекцию. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2024;4(13):447-453. Budritskiy A.M., Levyankova A.L., Volovik D.V., Shushman M.A. Comparative study of diagnostic capabilities of QuantiFERON-TB Gold Plus and other types of tuberculosis infection tests. *Clinical infectology and parasitology*. 2024;4(13):447-453. (In Russ.)

91 Прилуцкий А.С., Роговая Ю.Д. Методы специфической диагностики туберкулеза: современный взгляд на проблему. *Наука и инновации в медицине*. 2017;2(6):44-51. Prilutskiy A.S., Rogovaya Yu.D. Methods of specific diagnosis of tuberculosis: a modern view of the problem. *Science and innovation in medicine*. 2017;2(6):44-51. (In Russ.)

92 Новые технологии в диагностике тебуркулеза – квантифероновый тест (QUANTIFERON®-TB GOLD IT). *Главный врач Юга России*. 2013;1(32):55-58. New technologies in the diagnosis of tuberculosis – QUANTIFERON test (QUANTIFERON®-TB GOLD IT). *The chief physician of the South of Russia*. 2013;1(32):55-58. (In Russ.)

93 Васильева Е.В., Паукер М.Н., Грицай И.Ю. и др. Возможности и ограничения теста QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE в лабораторной диагностике туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;2(90):013-017. Vasilyeva E.V., Pauker M.N., Gritsai I.Yu. and others. The possibilities and limitations of the QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE test in the laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2013;2(90):013-017. (In Russ.)

94 Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Власова Б., Кузнецова А.Н. Возможности тестов in vitro в диагностике туберкулеза (обзор литературы). *Медицинский альянс*. 2021;2(9):15-21. Borodulina E.A., Kudlay D.A., Vlasova B., Kuznetsova A.N. The possibilities of in vitro tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review). *Medical Alliance*. 2021;2(9):15-21. (In Russ.)

95 Danilo Buonsenso, James A. Seddon, Susanna Esposito, Lucia Barcellini. QuantiFERON-TB Gold Plus Performance in Children: A Narrative Review. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023;5(42):158-165.

96 Telisinghe L, Amofa-Sekyi M, Maluzi K, Kaluba-Milimo D, Cheeba-Lengwe M, Chiwele K, Kosloff B, Floyd S, Bailey SL, Ayles H. The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Jun 1;21(6):690-696. https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0764. PMID: 28482964;PMCID: PMC5424670

97 Arena Shafeque, Jacob Bigio, Catherine A. Hogan et al. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence? *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;9(58):8.

98 Pelzer PT, Stuck L, Martinez L, Richards AS, Acuña-Villaorduña C, Aronson NE, Bonnet M, Carvalho AC, Chan PC, Huang LM, Fang CT, Churchyard G, Corral-Londoño HD, Datta M, Espinal MA, Fielding K, Fiore-Gartland AJ, Garcia-Basteiro A, Hanekom W, Hatherill M, Hill PC, Huerga H, Jones-López EC, Kritski A, Mandalakas AM, Mangtani P, Martins Netto E, Mayanja H, Mazahir R, Murray M, Rangaka M, Scriba T, Singh J, Singh S, Stein CM, Vekemans J, Verhagen LM, Villalba JA, Wajja A, Watson B, White RG, Cobelens FGJ. Effectiveness of the primary Bacillus Calmette-Guérin vaccine against the risk of Mycobacterium tuberculosis infection and tuberculosis disease: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Microbe*. 2025 Feb;6(2):100961. https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.100961. Epub 2024 Dec 19. PMID: 39709975.

99 Лысов А.А., Казаков А.В., Рябцева И.А. и др. Диаскин тест в работе врача-фтизиатра. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;4: 110-113. Lysov A.A., Kazakov A.V., Ryabtseva I.A., et al. Diaskin test in the work of a TB doctor. *Siberian Medical Review*. 2011;4: 110-113. (In Russ.)

100 Kamath AT, Fruth U, Brennan MJ et al. New live mycobacterial vaccines: the Geneva Consensus on essential steps towards clinical development. *Vaccine*. 2005;23(29):3753–3761.

Авторская справка

Тарасов Руслан Вячеславович
Канд. мед. наук, научный сотрудник отдела хирургии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; доцент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз»; ассистент кафедры хирургических болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
ORCID 0000-0001-9498-1142; etavnai@yandex.ru
Вклад автора: подбор источников литературы, анализ данных, написание текста статьи.

Титова Майя Александровна
Студентка лечебного факультета, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0009-0005-9034-9779; MayaTit0va11@yandex.ru
Вклад автора: подбор источников литературы.

Чумоватов Никита Владимирович
Канд. мед. наук, врач-фтизиатр, научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза.
ORCID 0000-0001-8745-7940; necro5412@mail.ru
Вклад автора: подбор источников литературы, анализ данных, написание текста статьи.

Комиссарова Оксана Геннадьевна
Д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
ORCID 0000-0003-4427-3804; oksana.komissarova.72@mail.ru
Вклад автора: постановка задачи, дизайн исследования, финальное редактирование.

Author's reference

Ruslan V. Tarasov
Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Surgery, Central Tuberculosis Research Institute; Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"; Assistant Professor, Department of Surgical Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
ORCID 0000-0001-9498-1142; etavnai@yandex.ru
Author's contribution: literature collection, data analysis, article writing.

Mayya A. Titova
Student, Faculty of General Medicine, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0009-0005-9034-9779; MayaTit0va11@yandex.ru
Author's contribution: literature collection.

Nikita V. Chumovatov
Cand. Sci. (Med.), Phthisiologist, Researcher, Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute.
ORCID 0000-0001-8745-7940; necro5412@mail.ru
Author's contributions: literature collection, data analysis, article writing.

Oksana G. Komissarova
Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research and Treatment, Central Tuberculosis Research Institute; Professor, Department of Phthisiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID 0000-0003-4427-3804; oksana.komissarova.72@mail.ru
Author's contributions: problem statement, study design, final editing.

Статья поступила 22.08.2025
Одобрена после рецензирования 18.11.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received August, 22nd 2025
Approwed after reviewing November, 18th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.7
УДК 616.517-036.12-053.81/.84-07-08

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА: РАСТУЩАЯ ПРОБЛЕМА

Т.В. Коннова, И.В. Роганова, Д.Ю. Константинов, Е.П. Коннова

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Резюме. *Актуальность.* Герпесвирусные инфекции и опоясывающий лишай широко распространены. В Российской Федерации в 2024 году заболеваемость опоясывающим лишаем составила 16,7 на 100 тысяч населения, отмечается рост заболеваемости среди лиц 18–44 лет. Одним из факторов риска развития опоясывающего лишая является ВИЧ-инфекция. *Цель работы:* определить клинические особенности опоясывающего лишая у лиц молодого (18–44 лет) и среднего (45–59 лет) возраста и его вклад в структуру герпесвирусных инфекций. *Материал и методы.* Работа выполнена на базе клиник и кафедр инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологии Самарского государственного медицинского университета. Проведён ретроспективный анализ 451 медицинской карты пациентов с герпесвирусными инфекциями за период с 2022 года по апрель 2025 года. Статистическая обработка данных включала корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену, метод Фишера, t-критерий Стьюдента. *Результаты.* Опоясывающий лишай составляет 12,2% в структуре всех герпесвирусных инфекций и 22,6% среди α-герпесвирусов. В 14,9% случаев Varicella-zoster virus входит в состав микст-инфекций. Доля пациентов молодого возраста составила 35,6%, среднего возраста – 31%, пожилого и старческого возраста – 33,4%. У молодых пациентов (18–44 лет) без выраженного иммунодефицита реактивация Varicella-zoster virus ассоциирована со стрессом, усталостью и сопутствующими заболеваниями, у лиц среднего возраста (45–59 лет) – с перенесёнными ОРВИ и переохлаждением. Раннее обращение за медицинской помощью (1–3 дня) характерно для пациентов 18–44 лет, позднее обращение (4–7 дней и более) – для лиц 45–59 лет. Заболевание начинается остро с появления сыпи, преобладает локализованная форма. В группе 18–44 лет чаще поражается туловище (71,4%), в группе 45–59 лет голова и туловище вовлекаются с одинаковой частотой. При позднем обращении сыпь более обширная. Болевой синдром и другие клинические проявления (головная боль, слабость, поражение глаз и уха, отёк тканей, лимфаденит) более выражены у пациентов среднего возраста. У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечены более тяжёлое течение, длительная госпитализация (12,1±2,8 дня против 9,3±2,1 дня, p=0,02) и чаще выявляется лимфопения (75% против 30%, p=0,04). *Заключение.* Растёт заболеваемость опоясывающим лишаем среди лиц молодого и среднего возраста. Опоясывающий герпес у молодых пациентов представляет собой новую эпидемиологическую реальность, требующую междисциплинарного подхода. Необходим скрининг всех пациентов с опоясывающим лишаем на ВИЧ-инфекцию, уровень глюкозы крови и гликированный гемоглобин при первичном обращении, что позволит улучшить раннюю диагностику, предотвратить осложнения и снизить затраты на лечение.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: опоясывающий лишай / herpes zoster [D006562]; герпесвирусные инфекции / herpesvirus infections [D006566]; Varicella-zoster virus / Varicella-zoster virus [D014722]; молодой возраст / young adult [D055815]; средний возраст / middle aged [D008875]; клинические особенности / clinical features [D002986]; постгерпетическая невралгия postherpetic neuralgia [D051474]; ВИЧ-инфекция / HIV infections [D015658]; эпидемиология / epidemiology [D004813].

Ключевые слова: Герпесвирусные инфекции, герпес, опоясывающий лишай, herpes zoster, shingles, Varicella-zoster virus.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Коннова Т.В., Роганова И.В., Константинов Д.Ю., Коннова Е.П. Опоясывающий лишай у лиц молодого и среднего возраста: растущая проблема. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):75–81. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.7

HERPES ZOSTER (SHINGLES) IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PERSONS: A GROWING PROBLEM

T.V. Konnova, I.V. Roganova, D.Yu. Konstantinov, E.P. Konnova

Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract. *Relevance.* Herpesvirus infections and herpes zoster are widespread. In the Russian Federation in 2024, the incidence of herpes zoster was 16.7 per 100,000 population, with an increasing incidence among individuals aged 18–44 years. HIV infection is one of the risk factors for herpes zoster development. *The aim* of the study is to determine the clinical features of herpes zoster in young (18–44 years) and middle-aged (45–59 years) individuals and its contribution to the structure of herpesvirus infections. *Material and methods.* The study was conducted at the clinics and departments of infectious diseases with epidemiology and dermatovenerology of Samara State Medical University. A retrospective analysis of 451 medical records of patients with herpesvirus infections from 2022 to April 2025 was performed. Statistical processing included Pearson and Spearman correlation analysis, Fisher's exact test, and Student's t-test. *Results.* Herpes zoster accounts for 12.2% of all herpesvirus infections and 22.6% of α-herpesviruses. Varicella-zoster virus is part of mixed infections in 14.9% of cases. The proportion of young patients was 35.6%, middle-aged – 31%, elderly and senile – 33.4%. In young patients (18–44 years) without pronounced immunodeficiency, Varicella-zoster virus reactivation is associated with stress, fatigue, and concomitant diseases, while in middle-aged individuals (45–59 years) it is associated with acute respiratory viral infections and hypothermia. Early medical consultation (1–3 days) is typical for patients aged 18–44 years, while late consultation (4–7 days or more) is characteristic of individuals aged 45–59 years. The disease begins acutely with rash appearance; localized form predominates. In the 18–44 age group, the trunk is more often affected (71.4%), while in the 45–59 age group, the head and trunk are involved with equal frequency. Late presentation is associated with more extensive rash. Pain syndrome and other clinical manifestations (headache, weakness, eye and ear involvement, tissue edema, lymphadenitis) are more pronounced in middle-aged patients. HIV-infected patients demonstrate more severe course, longer hospitalization (12.1±2.8 days vs 9.3±2.1 days, p=0.02), and more frequent lymphopenia (75% vs 30%, p=0.04). *Conclusion.* The incidence of herpes zoster is increasing among young and middle-aged individuals. Herpes zoster in young patients represents a new epidemiological reality requiring a multidisciplinary approach. Screening of all herpes zoster patients for HIV infection, blood glucose level, and glycated hemoglobin at initial presentation is necessary, which will improve early diagnosis, prevent complications, and reduce treatment costs.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it necessary.

Cite as: Konnova T.V., Roganova I.V., Konstantinov D.Yu., Konnova E.P. Herpes zoster (shingles) in young and middle-aged persons: a growing problem. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):75–81. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.7

© Коннова Т.В., Роганова И.В., Константинов Д.Ю., Коннова Е.П., 2025
✉ Роганова Ирина Владимировна, irinavladimiri@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) широко распространены среди населения [1–4]. Опоясывающий лишай (ОЛ) из группы ГВИ, вызываемый Varicella-zoster virus (VZV), остаётся значимой медицинской проблемой из-за высокой распространённости, разнообразия клинических форм и риска серьёзных осложнений, таких как постгерпетическая невралгия (ПГН) и поражения нервной системы. ОЛ традиционно рассматривается как заболевание пожилых людей [1, 2], однако данные последних лет свидетельствуют о росте случаев среди молодых пациентов (18–44 года по критериям ВОЗ, 2025 г.). Ранее считалось, что herpes zoster (HZ) чаще возникает у лиц с ослабленным иммунитетом [1, 2]. Современные данные также показывают, что большинство случаев HZ встречается у иммунокомпетентных пациентов [1].

В Российской Федерации в 2024 году зарегистрировано более 24 тыс. случаев ОЛ, показатель заболеваемости составил 16,7 на 100 тыс. населения, что в целом соответствует уровню 2023 года. Три случая ОЛ закончились летальным исходом. В 91% случаев ОЛ регистрируют у взрослых пациентов. Вместе с тем темпы роста заболеваемости детей и подростков выше, чем взрослых, в 2024 г. по сравнению с 2023 г. в этой группе пациентов заболеваемость возросла на 21%. В 30 субъектах Российской Федерации показатели заболеваемости превышали средний уровень по стране. Бремя ОЛ на территориях страны может быть различным в зависимости от демографических показателей, уровня пораженности населения ВИЧ-инфекцией и других факторов [1].

Всё это требует детального анализа места ОЛ в структуре ГВИ, влияния фоновых состояний, особенностей течения заболевания на современном этапе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определить клинические особенности ОЛ у лиц молодого (18–44 лет) и среднего (45–59 лет) возраста и его вклад в структуру ГВИ по данным Клиник Самарского государственного медицинского университета с 2022 г. по апрель 2025 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе клиник и кафедр инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологии Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ). Проведены анализ медицинских карт 451 пациента; статистическая обработка (корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену, метод Фишера, t-тест), оценка динамики заболеваемости с 2022 г. по апрель 2025 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 451 пациента с ГВИ, находившихся на лечении в клиниках инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологии СамГМУ с 2022 года по апрель 2025 года, чаще регистрировали заболевания, вызванные α-ГВ, реже – β- и γ-ГВ (рис. 1).

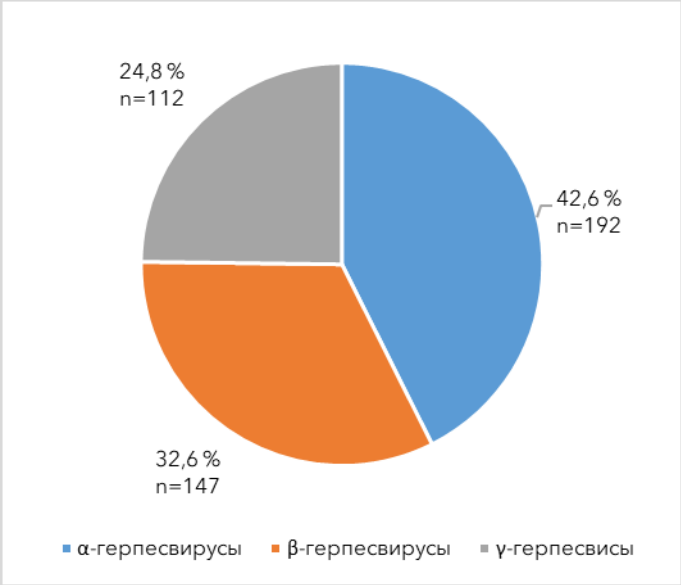


Рисунок 1. Структура герпесвирусов (α-, β-, γ-) у пациентов с ГВИ
Figure 1. Structure of herpes viruses (α-, β-, γ-) in patients with HVI

Среди α-герпесвирусов (ГВ) чаще находили вирусы простого герпеса типа 1 – Herpes simplex Type 1 (вирус пузырькового лишая, HSV-1) – в 44,3% случаев. Вирус герпеса человека типа 3 – Human herpes virus Type 3 (вирус ветряной оспы Varicella-zoster virus, HZV) также составляет заметную долю – 22,6% среди α-ГВ в и 12,2% – в общей структуре ГВИ. Хотя этот вирус выявляли реже, чем γ-ГВ человека типа 4 – Human herpes virus Type 4 (Эпштейн-Барр вирус Epstein-Barr virus, HHV-4), β-ГВ человека типа 5 – Human herpes virus Type 5 (вирус цитомегалии, Cytomegalovirus, HHV-5), он является важным представителем группы ГВ (табл. 1).

У 67 (14,9%) пациентов из 451 выявили сочетанные формы инфекции. Из них в 28 (41,8%) случаях отмечали комбинацию HHV-4 и HHV-5; в 15 (22,4%) случаях – HSV-1 и HHV-4; в 12 (17,9%) случаях – HHV-5 и HHV-6. У 10 (14,9%) пациентов отмечали сочетание VZV с другими ГВ, с HSV-1 – в 8 (11,9%) случаях и с HHV-5 – у 2 (10,4%) пациентов. HHV-6, HHV-7, HHV-8 входили в комбинации с другими ГВ.

Пациенты с ГВИ были распределены по возрасту согласно критериям ВОЗ от 2025 года: группа 1 – молодой возраст (от 18 до 44 лет включительно) – 197 пациентов; группа 2 – средний возраст (45–59 лет включительно) – 132 пациента; группа 3 – объ-

единённая в нашем исследовании (60 лет и старше, пожилой и старческий возраст) – 122 пациента.

Частота типов герпетических инфекций отличалась в группах. Чаще всего выявляли HHV-4: в группе 1 у 127 (65%) человек, в группе 2 – у 73 (55%) обследованных, в группе 3 – 49 (40%) случаев. Затем по частоте диагностировали HHV-5: в группе 1 – у 39 (20%) пациентов, в группе 2 – у 33 (25%) обследованных, в группе 3 – в 37 (30%) случаях. Реже встречали HSV-1: по 20 случаев в группе 1 (10%) и в группе 2 (15%), у 24 (20%) человек в группе 3. В группах 1 и 2 по 5% обследованных (соответственно 10 и 6 пациентов) имели VZV, в группе 3 – 12 (10%) человек. С возрастом отметили рост частоты реактивации HHV-5 и VZV.

По данным Самарского Роспотребнадзора, за последние три года отмечается рост заболеваемости ОЛ в Самарской области в 3,4 раза – с 27 случаев в 2022 году до 92 в 2024 году, в основном за счёт городских случаев – 71 (77%) случай. Показатель на 100 тыс. населения в 2024 году составил 2,93, а в 2022 году – 0,86 (в 3,4 раза выше).

Рост заболеваемости ОЛ в Самарской области послужил основанием для проведения данного исследования. За период с 2022 года по апрель 2025 года лечение по поводу ОЛ в Клиниках СамГМУ получил 141 пациент: 54 – стационарно, 87 – амбулаторно. Распределение случаев заболевания по месяцам было равномерным, сезонность отсутствовала. Женщин было чуть больше, хотя различия по полу несущественны (p>0,05). Пациенты, получавшие лечение в клиниках СамГМУ, также были разделены по возрасту, согласно критериям ВОЗ (2025 год), лечившиеся амбулаторно – на подгруппы 1А (18–44 года), 2А (45–59 лет), 3А (60 лет и старше); стационарно – на подгруппы 1В (18–44 года), 2В (45–59 лет), 3В (60 лет и старше).

Доля амбулаторных пациентов с ОЛ из подгруппы 1А составила 35,6%, из подгруппы 2А – 31%, из подгруппы 3А– 33,4% (табл. 2). В группе 1А сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 13 (41,9%) человек, в группе 2А – у 21 (68%), в группе 3А – у всех пациентов.

Таблица 1. Структура ГВ у пациентов с ГВИ
Table 1. Herpesviruses structure in patients with herpesvirus infections

α- ГВ			β- ГВ			γ- ГВ		
Вид	n	%	Вид	n	%	Вид	n	%
HSV-1	85	18,8	HHV-5	98	21,7	HHV-4	105	23,3
HSV-2	52	11,5	HHV-6	42	9,3	HHV-8	7	1,5
VZV	55	12,2	HHV-7	7	1,6			
Итого	192	42,6	Итого	147	32,6	Итого	112	24,8
ВСЕГО 451								

Таблица 2. Сопутствующие состояния и заболевания у амбулаторных пациентов с ОЛ
Table 2. Concomitant conditions and diseases in outpatients with HZ

Подгруппы	Количество пациентов		Сопутствующие состояния и заболевания (%)	Консультация невролога (%)
	n	%		
1А	31	35,6	Пиелонефрит (12,9), ЗППП (9,7)	3,2
2А	27	31,0	Гипертоническая болезнь (44,4), гипергликемия (18,5), ИБС (11,1)	–
3А	29	33,4	Гипертоническая болезнь (75,9), сахарный диабет 2 типа (31,0), ИБС (24,1)	41,4
Итого	87	100		

У амбулаторных пациентов из подгруппы 1А заболевание чаще протекало без осложнений (p<0,001), неврологические проявления в виде ганглионевритов, постгерпетической полиневропатии, тригеминальной невралгии, сенсомоторных нарушений, миотонии кодировали по МКБ, их отмечали ожидаемо реже, чем в подгруппе 3А – пациентов 60 лет и старше (p<0,001). При развитии неврологических проявлений проводились консультации невролога, главным образом, в подгруппе 3А (табл. 3).

Для более детальной характеристики ОЛ у молодых пациентов мы включили в амбулаторную подгруппу 1А из 31 человека ещё 9 госпитализированных пациентов этой возрастной подгруппе 1В и сформировали подгруппу 1С (табл. 4). В этой сводной подгруппе 1С поражения туловища регистрировали чаще, чем конечностей, лица и головы (p<0,001).

Из общего числа этих 40 пациентов из сводной подгруппы 1В впервые диагностирована ВИЧ-инфекция у 5 (12,5%) человек, при этом у 4 из них – при обследовании во время госпитализации. Длительность стационарного лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов составила 12,6±3,1 дня, что было больше, чем у пациентов без ВИЧ, у которых она соответствовала 9,8±2,4 дням (p=0,03). Важно отметить, что у 13 (41,9%) пациентов из подгруппы 1А на амбулаторном этапе ВИЧ статус не исследовали.

Данные по уровню глюкозы отсутствовали у 37,5% пациентов из подгруппы 1В, в том числе у 3 из них с неврологическими проявлениями. У 7 забо-

левших этой подгруппы впервые определили гипергликемию, которая была ассоциирована с обширными поражениями кожи.

У всех 9 стационарных пациентов из подгруппы 1В заболевание характеризовалось тяжёлым течением ОЛ. У них отмечена лимфоцитопения при нормальном уровне лейкоцитов (5,1±1,8×10^9/л), тенденция к увеличению СОЭ и АЛТ. Уровень СРБ достоверно чаще повышался при неврологических формах заболевания (табл. 5).

Таблица 3. Основные осложнения у пациентов с ОЛ по МКБ в подгруппах 1А и 3А
Table 3. Main complications in HZ patients according to the ICD, in subgroups 1A and 3A

Форма (МКБ-10)	Подгруппа 1А (n=31)		Подгруппа 3А (n=29)		p-value
	n	%	n	%	
B02.0 ОЛ с энцефалитом	1	3,2	2	6,9	0,45
B02.2 ОЛ с другими осложнениями. со стороны нервной системы	5	16,1	18	62,1	<0,001
B02.3 ОЛ с глазными осложнениями	0	0	1	3,4	0,18
B02.9 ОЛ без осложнений	25	80,6	6	20,7	<0,001
Рецидивы	2	6,5	4	13,8	

Таблица 4. Локализация поражений при ОЛ у пациентов в сводной подгруппе 1С
Table 4. Lesions localization in patients with HZ in the combined subgroup 1C

Локализация поражений	Количество случаев	Доля (%)	p-value
Туловище	31	71,4	<0,001
Конечности	5	12,5	
Лицо/голова	5	16,1	
Итого	40	100	

Таблица 5. Лабораторные показатели у пациентов из подгруппы 1В
Table 5. Laboratory values in patients from subgroup 1B

Показатели	Число пациентов		Значение M+m
	n	%	
Лимфоцитопения (<1,2×10^9/л)	4	44,4%	1,1±0,5
СОЭ >15 мм/ч	5	55,6%	18,3±12,1
СРБ (>5 мг/л)	6	66,7%	
АЛТ (>41 Ед/л)	3	33,3%	

Была проведена сравнительная характеристика течения ОЛ у стационарных пациентов из подгрупп 1В и 2В. Их было по 9 человек в каждой подгруппе (табл. 6).

Большинство пациентов – работающие городские жители. В каждой подгруппе было по 4 ВИЧ-инфицированных. Пациенты из подгруппы 2В поступали преимущественно зимой и весной, провоцирующим фактором часто служило переохлаждение, у них чаще отмечали метаболические нарушения – такие, как ожирение, метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени или хронические инфекции. Из подгруппы 1В чаще обращались летом, после инсоляции и стрессов. До госпитализации большинство пациентов лечились самостоятельно анальгетиками, противовирусными и местными препаратами.

Клинически для ОЛ характерным было острое или подострое начало заболевания, длительность продромального периода, до появления сыпи, чаще составляла 1–5 дней, иногда у пациентов появлялось чувство онемения, покалывания, «мурашек». Для лиц группы 1 возможными триггерами ОЛ были УФ-облучение и стрессовые ситуации, а в группе 2 – перенесённые незадолго до заболевания ОРВИ и переохлаждения (табл. 6). Пациенты из подгруппы 2В обращались за медицинской помощью от 4–7 дней и позже. У пациентов обеих подгрупп отмечали сыпь, чаще типичные везикулы, локализованную форму заболевания. Появление сыпи сопровождалось болью у большинства пациентов, преимущественно жгучего, стреляющего характера, особенно в подгруппе 2В. Пациенты подгруппы 2В чаще имели поражение лица, головы и шеи (89%, p=0,03). У лиц, обратившихся после 4-го дня, сыпь была обширнее, чем при раннем обращении. Для пациентов подгруппы 2В отмечена тенденция к большей выраженности клинических проявлений в виде головной боли, слабости, поражения глаз и уха, тяжёлому течению, характерным было более выраженное воспаление в виде отёка тканей, лимфаденита. У пациентов подгруппы 2В осложнения диагностировали чаще (44,4%), чем в подгруппе 1В (11,1%). Пациенты из подгруппы 2В находились на лечении дольше (11,4±3,8 дня), чем из подгруппы 1В (7,1±2,1 дня, p=0,002).

Таблица 6. Сравнительная характеристика ОЛ у пациентов из подгрупп 1В и 2В
Table 6. HZ patients comparative characteristics from subgroups 1B and 2B

Показатели		Подгруппы пациентов	
		1В, n=9	**2В, n=9**
Пол	мужчины женщины	5 (55,5% 4 (44,5%)	3 (33,3%) 6 (66,7%)
ВИЧ-инфекция		4 (44%)	4 (44%)
Сезонность		Лето (44%)	Зима/весна(67%)
Провоцирующие факторы	переохлаждение стресс не установлен	3 (33%) 2 (22%) 4 (44%)	5 (56%) 1 (11%) 3 (33%)
Лечение до госпитализации	анальгетики противовирусные местная терапия не лечились	5 (56%) 2 (22%) 4 (44%) 2 (22%)	4 (44%) 3 (33%) 5 (56%) 1 (11%)
Характер начала заболевания	острое (≤24 часов) подострое (1-3 дня) постепенное (>3 дней)	4 (44%) 4 (44%) 1 (11%)	3 (33%) 5 (56%) 1 (11%)
Длительность продромального периода (до появления сыпи)	1–2 дня 3–5 дней более 5 дней	5 (56%) 3 (33%) 1 (11%)	4 (44%) 4 (44%) 1 (11%)
Онемение/покалывание/«мурашки»		3 (33%)	5 (56%)
День болезни на момент обращения	1–3 дня 4–7 дней >7 дней	4 (44%) 4 (44%) 1 (11%)	2 (22%) 6 (67%) 1 (11%)
Локализация поражений	лицо/голова туловище/конечности	4 (44%) 5 (56%)	8 (89%), p=0,03 1 (11%)
Сыпь	 везикулы пятна/папулы корочки локализованная распространенная	100% 5 (56%) 3 (33%) 1 (11%) 7 (78%) 2 (22%)	100% 6 (67%) 2 (22%) 1 (11%) 6 (67%) 3 (33%)
Боль в области сыпи	 жгучая/стреляющая боль зуд	8 (89%) 5 (56%) 4 (44%)	9 (100%) 7 (78%) 2 (22%)
Отёк тканей		3 (33%)	6 (67%)
Увеличение лимфоузлов		3 (33%)	5 (56%)
Головная боль		3 (33%)	5 (56%)
Лихорадка		5 (56%)	4 (44%)
Слабость		5 (56%)	7 (78%)
Поражение глаз и нарушения зрения		1 (11%)	5 (56%)
Поражение уха		1 (11%)	3 (33%)
Степень тяжести	средняя тяжёлая	7 (77,8%) 2 (22,2%)	4 (44,4%) 5 (55,6%)

При анализе лабораторных данных пациентов из подгрупп 1В и 2В существенных отличий не выявили (табл. 7), однако у лиц из подгруппы 2В отмечали лимфоцитопению, гипергликемию, тенденцию к более высоким показателям СОЭ и СРБ.

Мы изучали взаимосвязи между возрастом пациентов в подгруппа 1В и 2В и их основными клинико-лабораторными показателями, используя корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену (табл. 8).

Таким образом, установлены умеренные положительные связи между возрастом и длительностью госпитализации, поражением глаз и ушей, уровнем СОЭ с тенденцией к увеличению в подгруппе 2В.

Нами также проведена клинико-лабораторная характеристика течения ОЛ у ВИЧ(–) и ВИЧ(+) госпитализированных пациентов без учёта возраста (табл. 9).

ВИЧ(+) пациенты были моложе (p=0,02), они получали более длительное и интенсивное лечение, включавшее в себя, помимо пероральных препаратов, внутривенную этиотропную, глюкокортикостероидную терапию и неспецифические противовоспалительные средства (НПВС). А вот тенденция к более тяжёлому течению у ВИЧ(+) пациентов оказалась недостоверной. Лимфоцитопения значимо чаще была у ВИЧ(+) лиц. По наличию сопутствующих заболеваний группы пациентов не различались.

Таблица 7. Лабораторные показатели у пациентов с ОЛ из подгрупп 1В и 2В
Table 7. Laboratory values in patients with HZ from subgroups 1B and 2B

Показатели	Подгруппы пациентов	
	1В (n=9)	2В (n=9)
Лейкоциты (×10⁹/л) (норма 3,33–10,0)	5,1±1,8	6,3±2,4
Лимфоциты (×10⁹/л) (норма 1,2–3,3)	1,1±0,5	1,0±0,4
Тромбоциты (норма 150–400)	235	271
СОЭ (мм/ч)	18,3±12,1	22,7±15,4
АЛТ (Ед/л) (норма <41)	45,2±30,1	38,7±25,6
АСТ (Ед/л) (норма <40)	32,8±18,4	29,5±15,2
СРБ (мг/л) (норма <5)	8,1±6,3	12,4±7,1, p=0,03
Уровень глюкозы (норма <6,05)	5,3±0,8	6,1±1,2

Таблица 8. Корреляционный анализ основных информативных показателей по Пирсону и Спирмену в подгруппах 1В и 2В
Table 8. Pearson and Spearman correlation analysis of the main informative indicators in subgroups 1B and 2B.

Параметр	Коэффициент корреляции (r)	p-value	Интерпретация
Длительность госпитализации	0,41	0,09	Умеренная положительная связь, тенденция к увеличению в подгруппе 2В
Поражение глаз/ушей	0,38	0,12	Умеренная положительная связь, тенденция к увеличению в подгруппе 2В
СОЭ	0,28	0,26	Слабая положительная связь, тенденция к увеличению в подгруппе 2В
Уровень лимфопении	–0,12	0,64	Нет связи

Таблица 9. Сравнительная характеристика пациентов с ОЛ у ВИЧ(+) и ВИЧ(–) пациентов
Table 9. HZ patients comparative characteristics in HIV(+) and HIV(–) patients

Параметр	ВИЧ+ (n=8)	ВИЧ- (n=10)	p-value
Средний возраст	41,2±7,8	50,1±5,9	0,02 (t-тест)
Мужчины/Женщины	5/3	4/6	0,42 (Fisher)
Город/село	6/2	8/2	0,99 (Fisher)
Тяжелое течение	5 (62,5%)	3 (30%)	0,20 (Fisher)
Осложнения	6 (75%)	4 (40%)	0,18 (Fisher)
Длительность госпитализации (дни)	12,1±2,8	9,3±2,1	0,02 (t-тест)
В/в терапия	7 (87,5%)	4 (40%)	0,04 (Fisher)
Лимфопения (<1,2×10⁹/л)	6 (75%)	3 (30%)	0,04 (Fisher)
СОЭ >15 мм/ч	7 (87,5%)	5 (50%)	0,10 (Fisher)
СРБ >5 мг/л	7 (87,5%)	6 (60%)	0,20 (Fisher)
Сахарный диабет	2 (25%)	2 (20%)	0,99 (Fisher)
Хронические болезни печени	4 (50%)	3 (30%)	0,42 (Fisher)
Гипертоническая болезнь	1 (12,5%)	4 (40%)	0,20 (Fisher)

Мы попытались создать так называемый наиболее типичный «портрет пациента с ОЛ без ВИЧ-инфекции», которому ещё нет 50 лет. Из-за малой выборки выявленные нами закономерности носят описательный характер. Это молодой работающий мужчина, возраст – 34,6±8,2 года, городской житель. При наличии метаболических нарушений и иммунной дисфункции он испытал стресс или переохладился. Заболевание у него будет протекать без осложнений, на фоне стандартной терапии он будет выписан через 7–9 дней.

ВЫВОДЫ

В общей структуре ГВИ 12,2% приходится на ОЛ, 22,6% – среди α- ГВ. В 14,9% случаев вирус HZV входит в состав микст-инфекций, что указывает на необходимость комплексной диагностики при рецидивирующих герпесвирусных заболеваниях.

Увеличивается число случаев опоясывающего лишая у лиц молодого (35,6%) и среднего возраста (31%), при этом доля лиц пожилого и старческого возраста снижается (33,4%). Опоясывающий герпес у молодых — новая эпидемиологическая реальность, требующая междисциплинарного подхода.

У молодых людей в возрасте 18–44 лет по критериям ВОЗ (2025 г.) без выраженного иммунодефицита реактивация VZV может быть связана с такими факторами, как хронический стресс, усталость или сопутствующие заболевания, у лиц 45–59 лет – с перенесёнными ОРВИ и переохлаждением.

Раннее обращение за медицинской помощью, в течение первых 3 дней от начала заболевания, характерно для пациентов 18–44 лет, от 4–7 дней и позже – для лиц 45–59 лет. Начало заболевания, как правило, острое, с появления сыпи, имеет преимущественно локализованную форму. В группе пациентов 18–44 лет поражается чаще туловище, а в группе 45–59 лет – голова и туловище вовлекаются в процесс с одинаковой частотой. Болевой синдром, сопровождающий сыпь, более выражен в группе среднего возраста. У обратившихся за помощью после 4-го дня сыпь обширнее, чем при раннем обращении. Для пациентов 45–59 лет клинические проявления — головная боль, слабость, поражения глаз и уха, отёк тканей, лимфаденит — имеют тенденцию к большей выраженности. Неврологические проявления у них также развиваются чаще.

Необходим скрининг всех пациентов с ОЛ на ВИЧ и уровень глюкозы крови, гликированный гемоглобин (HbA1c) при первичном обращении, так как наличие ВИЧ-инфекции и гипергликемии являются фоновыми состояниями для появления ОЛ.

Реализация предложенных мер позволит улучшить раннюю диагностику и предотвратить осложнения ОЛ пациентов как в возрасте 18–44 лет, так и 45–59 лет, что, в свою очередь, приведёт к снижению затрат на лечение осложнений и уменьшение сроков госпитализации.

Литература [References]

1 Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии. *Доктор. Ру. Аллергология Дерматология.* 2015;7(108):34–38. Vikulov G.Kh.. Human Herpes-Virus Infections in XXI Century: Principles of Diagnosis and Treatment: Principles of Diagnostics and Therapy. *Doctor.ru. Allergology and Dermatology.* 2015;7(108):34–38. (In Russ.). https://elibrary.ru/item.asp?edn=uffoyl

2 Лежнёва В., Давидюк Ю., Муллахметова А., Маркелова М., Захаров А., Хайбуллина С. и др. Анализ факторов риска герпесвирусной инфекции и полиморфизма однонуклеотидных геномов при рассеянном склерозе в Приволжском федеральном округе России. *Фронт Иммунол.* 2022;14:13:1010605. Электронная коллекция Lezhnyova V., Davidyuk Y., Mullakhmetova A., Markelova M., Zakharov A., Khaiboullina S. et al. Analysis of herpesvirus infection and genome single nucleotide polymorphism risk factors in multiple sclerosis, Volga federal district, Russia. *Front Immunol.* 2022;14;13:1010605. (In Russ.). https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1010605

3 Wei F-L., Li T., Song Y., Bai L-Y., Yuan Y., Zhou C. et al. Sciatic Herpes Zoster Suspected of Lumbar Disc Herniation: An Infrequent Case Report and Literature Review. *Front. Surg.* 2021;8: Article 663740. 8:663740. https://https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.663740

4 Chan X-B.V., Tan N.C., Cung M.W.N., Ding X.N., Koh Y.L.E., Aau W.K. et al. Prevalence and healthcare utilization in managing herpes zoster in primary care: a retrospective study in an Asian urban population. *Front. Public Health.* 11:1213736. https://https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1213736

5 Игнатовский А.В. Опоясывающий герпес – современные подходы к диагностике и лечению. *Врач.* 2022;33(10):24–32. Ignatovskiy A.V. Shingles – modern approaches to diagnosis and treatment. *Doctor.* 2022;33(10):24–32. (In Russ.). https://doi. org/10.29296/25877305-2022-10-04

6 Farahat F., AlZunitan M., Alsaedi A., Al Nassir W., Elgammal A., Nazeer S. et al. Epidemiology of herpes zoster in National Guard Hospitals in Saudi Arabia: a 6-year retrospective chart review study. *Front. Public Health.* 12:1479640. https://https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1479640

7 Lee C.-Y., Chang Y.-S., Ho C.-H., Wang J.-J., Jan H.-Y., Lee P.-H. et al. A population-based study of social demographic factors, associated diseases, and herpes zoster ophthalmicus in Taiwan. *Front. Med.* 12:1532366. https://https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1532366

8 Исаков Д.В., Исаков В.А. Инновационные подходы к терапии герпесвирусных заболеваний человека во время пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2023;21(2):95–103. Isakov D.V., Isakov V.A. Innovative approaches to treatment of human herpesvirus infections during the COVID-19 pandemic. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases).* 2023;21(2):95–103. (In Russ.). https://https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-2-95-103

9 Халдин А.А., Гилядов А.Д., Быханова О.Н., Исаева Д.Р. Опоясывающий герпес: особенности клиники и принципы терапевтической тактики. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;1:85-89. Khaldin A.A., Gilyadov A.D., Bykhanova O.N., Isaeva D.R. Herpes zoster: modern clinical features and the principles of therapeutic management. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;1:85-89. (In Russ.). https://https://doi.org/10.17116/klinderma2015185-89

10 Huang M., Liu Y., Chen C., Dai W. Causal effect of lifestyle and metabolic indicator with herpes zoster: a two-sample Mendelian randomization study. *Front. Nutr.* 11:1433570. https://https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1433570

11 Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году». State Report «On the State of the Population Sanitary and Epidemiological Welfare in the Russian Federation in 2024». ttps://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkdf837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf

Авторская справка

Коннова Татьяна Витальевна
Канд. мед. наук, врач-инфекционист, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0003-2425-6732; t.v.konnova@samsmu.ru
Вклад автора: анализ амбулаторных карт, обобщение результатов лечения.

Роганова Ирина Владимировна
Д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0009-0006-6752-277X; i.v.roganova@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных, написание статьи.

Константинов Дмитрий Юрьевич
Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных.

Коннова Екатерина Павловна
Студент 1 курса института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет.
katerina.konnova5@yandex.ru
Вклад автора: подбор литературы, анализ амбулаторных карт.

Author's reference

Tat'yana V. Konnova
Cand. Sci. (Med.), Docent, infectious disease physician, Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0003-2425-6732; t.v.konnova@samsmu.ru
Author's contribution: analysis of outpatient cards, summarizing treatment results.

Irina V. Roganova
Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University.
ORCID 0009-0006-6752-277X; i.v.roganova@samsmu.ru
Author's contribution: developing a research concept, analyzing data, writing an article.

Dmitriy Yu. Konstantinov
Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0002-6177-8487; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Author's contribution: research concept development, data analysis.

Ekaterina P. Konnova
1st year student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University.
katerina.konnova5@yandex.ru
Author's contribution: literature selection, outpatient cards analysis.

Статья поступила 17.10.2025
Одобрена после рецензирования 15.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received October, 17th 2025
Approwed after reviewing December, 15th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.8
УДК 616.718.4-001.5-089.84

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОСТЕОСИНТЕЗА ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ МЕТОДОМ ДВУХОПОРНОЙ ДВУХПЛОСКОСТНОЙ ФИКСАЦИИ И СТАНДАРТНОЙ ТЕХНИКОЙ ТРЕХ ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ВИНТОВ

Д.С. Назаров[1], Н.В. Загородний[1], Г.А. Айрапетов[1, 2], А.Н. Миронов[1], М.П. Лукин[2], Н.И. Карпович[1], Д.В. Бурков[2]

[1]Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия
[2]Городская клиническая больница № 31 имени академика Г. М. Савельевой, ул. Лобачевского д. 42, г. Москва, 119415, Россия

Резюме. *Введение.* Переломы шейки бедренной кости представляют собой сложную проблему в травматологии, особенно в условиях старения населения. Несмотря на широкое применение остеосинтеза тремя параллельными канюлированными винтами, уровень осложнений остаётся высоким. Метод двухопорной двухплоскостной фиксации (BDSF), предложенный O. Filippov, показал перспективные результаты в зарубежных исследованиях, однако в РФ не применялся и не изучался. *Цель исследования:* оценить эффективность метода BDSF в сравнении со стандартным остеосинтезом при лечении переломов шейки бедренной кости. *Материалы и методы.*Проведено сравнительное исследование 78 пациентов с переломами шейки бедренной кости (типы Garden I-IV). Пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=38) – остеосинтез методом BDSF; 2-я (n=40) – остеосинтез тремя параллельными винтами. Для упрощения оперативной техники BDSF разработано оригинальное направляющее устройство. Оценка включала клинико-функциональные показатели (шкала HHS, ВАШ) и рентгенологические критерии в сроки до 12 месяцев. *Результаты.* Частота консолидации в группе BDSF составила 89,4% против 75% в группе сравнения (p<0,001). Средний срок сращения был достоверно короче в 1-й группе (4,1±2,4 мес. против 6,3±2,9 мес.; p<0,001). Укорочение шейки >5 мм отмечено у 26,3% пациентов после BDSF и у 55% – после стандартного остеосинтеза (p=0,002). Частота асептического некроза головки бедренной кости в группе BDSF была ниже (5,2% против 17,5%; p=0,001). Функциональные результаты через 12 месяцев по шкале HHS были сопоставимы, однако в группе BDSF отмечалась тенденция к лучшим показателям (89,6±4,7 балла против 82,7±7,4 балла). *Заключение.* Остеосинтез переломов шейки бедренной кости методом двухопорной двухплоскостной фиксации является эффективной и безопасной альтернативой стандартной технике. Метод BDSF позволяет достичь более высокой частоты и более быстрых сроков консолидации, а также значимо снижает риск ключевых осложнений – варусного коллапса, укорочения шейки и асептического некроза. Разработанное направляющее устройство оптимизирует выполнение методики. Полученные результаты обосновывают целесообразность внедрения метода BDSF в широкую клиническую практику в РФ.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: перелом шейки бедренной кости / femoral neck fracture [D005265]; остеосинтез / fracture fixation [D005593]; двухопорная двухплоскостная фиксация / biplane double support screw fixation [–]; канюлированные винты / cannulated screws [D001863 (Bone Screws)]; несращение перелома / fracture nonunion [D005599]; асептический некроз головки бедренной кости / aseptic necrosis of femoral head [D005271 (Femur Head Necrosis)]; внутренняя фиксация / internal fixation [D005592 (Fracture Fixation, Internal)]; хирургическое лечение / surgical treatment [D013514 (Surgical Procedures, Operative)]; Биомеханика / biomechanics [D001696]; консолидация перелома / fracture healing [D017102].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно требовалось.

Для цитирования: Назаров Д.С., Загородний Н.В., Айрапетов Г.А., Миронов А.Н., Лукин М.П., Карпович Н.И., Бурков Д.В. Сравнительная оценка результатов остеосинтеза переломов шейки бедренной кости методом двухопорной двухплоскостной фиксации и стандартной техникой трех параллельных винтов. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):82–89. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.8

© Назаров Д.С., Загородний Н.В., Айрапетов Г.А., Миронов А.Н., Лукин М.П., Карпович Н.И., Бурков Д.В., 2025
✉ Назаров Диловар Саъдуллоевич, dilovarnazarov95@mail.ru

COMPARATIVE EVALUATION OF THE RESULTS OF OSTEOSYNTHESIS OF FEMORAL NECK FRACTURES USING THE BIPLANE DOUBLE SUPPORT SCREW FIXATION AND THE STANDARD TECHNIQUE OF THREE PARALLEL SCREWS

Dilovar C. Nazarov[1], Nikolay V. Zagorodniy[1], Georgiy A. Ayrapetov[1, 2], Andrey N. Mironov[1], Maksim P. Lukin[2], Nikolay I. Karpovich[1], Dmitriy V. Burkov[2]

[1]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia
[2]City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G. M. Savelyeva, Lobachevsky St., 42, Moscow, 119415, Russia

Abstract. *Introduction.* Femoral neck fractures (FNF) are a complex problem in traumatology, especially in an ageing population. Despite the widespread use of osteosynthesis with three parallel cannulated screws, the complication rate remains high. The biplane double support screw fixation (BDSF) method proposed by O. Filippov has shown promising results in foreign studies, but has not been used or studied in the Russian Federation. *The aim* of the study was to evaluate the effectiveness of the BDSF method in comparison with standard osteosynthesis in the treatment of FHF fractures. *Materials and methods.* A comparative study of 78 patients with femoral neck fractures (Garden types I-IV) was conducted. The patients were divided into two groups: 1st (n=38) – osteosynthesis using the BDSF method; 2nd (n=40) – osteosynthesis with three parallel screws. To simplify the BDSF surgical technique, an original guide device was developed. The assessment included clinical and functional indicators (HHS scale, VAS) and radiological criteria up to 12 months. *Results.* The frequency of consolidation in the BDSF group was 89.4% versus 75% in the comparison group (p<0.001). The average fusion time was significantly shorter in the 1st group (4.1±2.4 months versus 6.3±2.9 months; p<0.001). Cervical shortening >5 mm was observed in 26.3% of patients after BDSF and in 55% after standard osteosynthesis (p=0.002). The incidence of aseptic necrosis of the femoral head was lower in the BDSF group (5.2% vs. 17.5%; p=0.001). Functional results at 12 months on the HHS scale were comparable, but the BDSF group showed a tendency towards better scores (89.6±4.7 points vs. 82.7±7.4 points). *Conclusion.* Osteosynthesis of femoral neck fractures using biplane double support screw fixation is an effective and safe alternative to the standard technique. The BDSF method allows for a higher frequency and faster consolidation times, as well as significantly reducing the risk of key complications such as varus collapse, neck shortening, and aseptic necrosis. The developed guide device optimises the implementation of the technique. The results obtained justify the feasibility of introducing the BDSF method into widespread clinical practice in the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Compliance with ethical standards. The authors confirm that the rights of the subjects participating in the study were respected, including obtaining informed consent where required.

Cite as: Nazarov D.C., Zagorodniy N.V., Ayrapetov G.A., Mironov A.N., Lukin M.P., Karpovich N.I., Burkov D.V. Comparative evaluation of the results of osteosynthesis of femoral neck fractures using the biplane double support screw fixation and the standard technique of three parallel screws. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):82–89. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.8

ВВЕДЕНИЕ

Переломы проксимального отдела бедренной кости, в частности переломы шейки бедра (ШБК), остаются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной травматологии и ортопедии [1, 2]. Демографическое старение населения закономерно ведёт к увеличению абсолютного числа таких травм, что создаёт существенную нагрузку на систему здравоохранения [3, 4]. Лечение пациентов с переломами ШБК сопряжено с высокими прямыми и косвенными экономическими затратами, включающими не только стационарное лечение и операцию, но и длительную реабилитацию, а часто – повторные госпитализации в связи с осложнениями [5]. Хирургическая тактика при переломах ШБК зависит от возраста пациента, типа перелома, сопутствующей патологии и включает как артропластику, так и остеосинтез [6]. У пациентов молодого и среднего возраста, а также у пожилых с противопоказаниями к эндопротезированию, методом выбора остаётся оперативная фиксация отломков [7]. На протяжении десятилетий «золотым стандартом» остеосинтеза ШБК является использование трёх параллельно установленных конюлированных винтов [8]. Популярность этой техники обусловлена её относительной технической простотой, минимальной инвазивностью и низкой стоимостью имплантов [9].

Однако, как показывают многочисленные исследования, остеосинтез тремя параллельными винтами сопряжён с высоким риском послеоперационных осложнений, частота которых, по данным разных авторов, достигает 20–40% [10, 11]. Наиболее грозными из них являются несращение перелома, формирование ложного сустава и асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), часто требующие выполнения ревизионных операций, в том числе эндопротезирования [12]. Одной из ключевых причин подобных осложнений считается недостаточная механическая стабильность фиксации, особенно при нестабильных, вертикальных переломах (тип Pauwels III), а также в условиях остеопороза, когда винты, опирающиеся на тонкий кортикальный слой большого вертела, не могут обеспечить надежную опору [13].

В связи с этим продолжается поиск более эффективных методов фиксации. В 2010 году O. Filippov предложил оригинальную технику – двухопорную двухплоскостную фиксацию (biplane double-supported screw fixation, BDSF), также известную как F-техника [14]. Её принципиальное отличие заключается в непараллельном расположении трёх вин-

тов в двух плоскостях. Два проксимальных винта вводятся для компрессии, а третий, дистальный винт, устанавливается под большим углом (около 150°) к оси диафиза с опорой на прочный кортикальный слой диафиза и калькар шейки. Согласно биомеханической концепции автора, такая конструкция создаёт две точки опоры для дистального винта (медиальную на калькаре и латеральную на диафизе), работая как опорная балка, что существенно повышает устойчивость фиксации к варусным и ротационным нагрузкам [15]. Предварительные биомеханические и клинические исследования за рубежом продемонстрировали преимущества метода BDSF по сравнению со стандартной техникой [16, 17].

Несмотря на обнадёживающие данные, в Российской Федерации до настоящего времени не проводилось исследований, посвящённых изучению и применению метода BDSF. Отсутствует опыт его использования, не определены показания и противопоказания в условиях отечественного здравоохранения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: улучшить результаты хирургического лечения пациентов с переломами шейки бедренной кости за счёт внедрения и оценки эффективности метода двухопорной двухплоскостной фиксации (BDSF) в сравнении со стандартным методом остеосинтеза тремя параллельными винтами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа представляет собой одноцентровое сравнительное клиническое исследование, выполненное на базе травматологического отделения ГБУЗ ГКБ №31 г. Москвы в период с 2021 по 2024 год. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие.

В соответствии с критериями в исследование были включены 78 пациентов. Метод хирургического лечения чередовался помесячно: в один месяц всем пациентам выполняли остеосинтез методом BDSF, в следующий – стандартным методом трёх винтов. Таким образом, пациенты были разделены на две группы:

• Группа 1 (BDSF): 38 пациентов (25 женщин, 13 мужчин), средний возраст – 76,8±11,7 года.

• Группа 2 (стандартный остеосинтез): 40 пациентов (28 женщин, 12 мужчин), средний возраст – 74,1±13,4 года.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, типу перелома по Garden и Pauwels, а также по спектру сопутствующей патологии ($p>0,05$). Преобладали низкоэнергетические механизмы травмы (падение с высоты собственного роста).

Хирургическая техника. Все операции выполнялись под спинальной анестезией на ортопедическом столе после закрытой репозиции перелома под контролем ЭОП.

Метод двухопорной двухплоскостной фиксации (BDSF). Использовались конюлированные винты диаметром 7,3 мм. Доступ – линейный разрез по латеральной поверхности бедра. Техника, модифицированная с применением разработанного направляющего устройства:

• *Верхний и средний винты:* проводились параллельно друг другу в антерокраниальном направлении под углом 130–135° к оси диафиза. Точки входа располагались в заднелатеральной поверхности проксимального отдела диафиза.

• *Дистальный винт:* устанавливался с применением оригинального направителя (патент на изобретение № 2025126487, от 26.09.2025) (рис. 1) [19]. Направитель фиксировался на диафизе на 3–5 см дистальнее основания большого вертела. Через направляющую втулку под углом 150° проводилась спица в задне-верхний сегмент головки бедренной кости с обязательной опорой на калькар. После контроля положения всех трёх спиц в двух проекциях, поэтапно рассверливались каналы и устанавливались винты. В первую очередь затягивались верхний и средний винты для создания межфрагментарной компрессии.

Методы оценки: наблюдение за пациентами осуществлялось в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Клинико-функциональная оценка: шкала Harris Hip Score (HHS) для тазобедренного сустава, визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ).

Рентгенологическая оценка: рентгенография тазобедренных суставов в стандартных проекциях. Оценивались: факт и сроки консолидации, величина укорочения шейки бедра (метод Zlowodzki [18]), наличие и степень варусной деформации (изменение шеечно-диафизарного угла), миграция винтов (>5 мм), признаки АНГБК, формирование ложного сустава.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнения количественных показателей применялись t-критерий Стьюдента (нормальное распределение) и U-критерий Манна – Уитни. Для анализа качественных признаков использовался критерий χ^2. Уровень статистической значимости установлен при $p<0,05$.

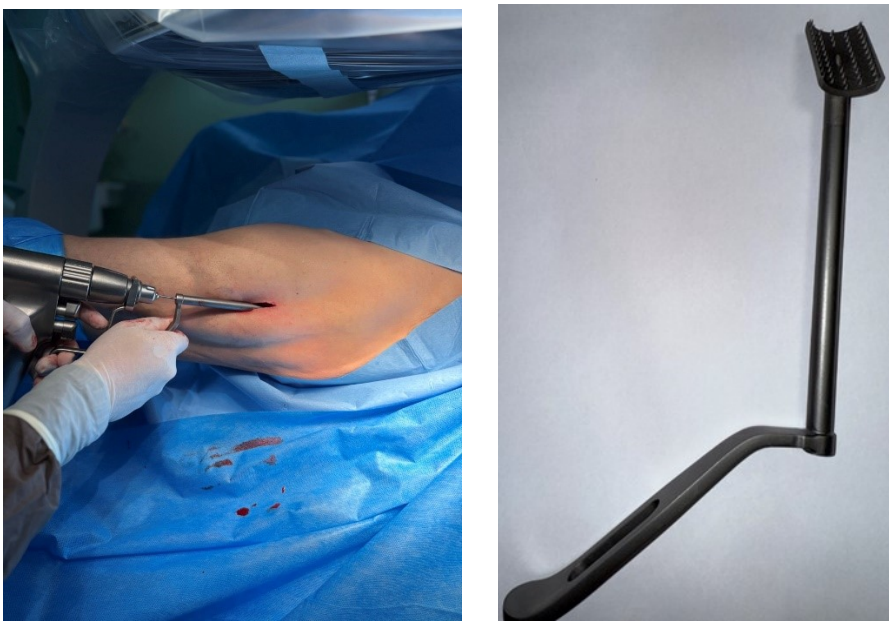


Рисунок 1. Напраляющее устройство для проведения спицы при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости
Figure 1. Guide device for inserting a pin during osteosynthesis of femoral neck fractures

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операции в группе BDSF при выполнении первых вмешательств без направителя составила 57,5±16,4 мин, что было достоверно больше, чем в группе стандартного остеосинтеза (46,3±16,2 мин; p<0,001). После внедрения направляющего устройства длительность операции BDSF сократилась до 37,3±8,6 мин и стала достоверно меньше, чем в группе сравнения (p=0,02). Интра- и послеоперационных осложнений, связанных с кровопотерей или повреждением сосудисто-нервных структур, не было ни в одном случае.

Рентгенологические результаты

Ключевые различия между группами были выявлены именно в рентгенологических исходах (табл. 1).

Как видно из таблицы, метод BDSF обеспечил достоверно более высокую частоту сращения переломов, более короткие сроки консолидации, а также значимо реже приводил к вторичным деформациям – укорочению шейки и варусному коллапсу (рис. 2).

Таблица 1. Сравнение основных операционных и рентгенологических показателей пациентов обеих групп
Table 1. Comparison of the main surgical and radiological parameters of patients in both groups

Параметр	Первая группа (38 пациентов)	Вторая группа (40 пациентов)	Статистика критерия	p
Продолжительность оперативного вмешательства, мин	57,5±16,4 (45–78) (без использования направителя)	46,3±16,2 (35–93)	t= –3,475	<0,001*
Продолжительность оперативного вмешательства, мин	37,3±8,6 (32–58) (с использованием направителя)	46,3±16,2 (35–93)	t= –1,275	0,02*
Количество пациентов с подтвержденной консолидацией перелома ШБК	34 (89,4%)	30 (75%)	χ^2=48,130	<0,001*
Средний срок консолидации, мес	4,1±2,4 (3–8)	6,3±2,9 (5–9)	χ^2=9,403	<0,001*
Количество пациентов, с варусным смещением более 5° после консолидации	3/34 (8,8%)	9/30 (30%)	χ^2=14,762	0,001*
Количество пациентов с укорочением шейки более 5 мм	10 (26,3%)	22 (55%)	χ^2=8,331	0,002*
Средняя величина укорочения шейки, мм	4,8±3,1 (2–10)	7,6±3,9 (5–15)	t= –2,083	0,041*
Количество пациентов с миграцией винтов более 5 мм	4 (11,7%)	13 (32,5%)	χ^2=5,102	0,006*

Примечание: *p<0,05 – выявлены достоверные различия между группами.

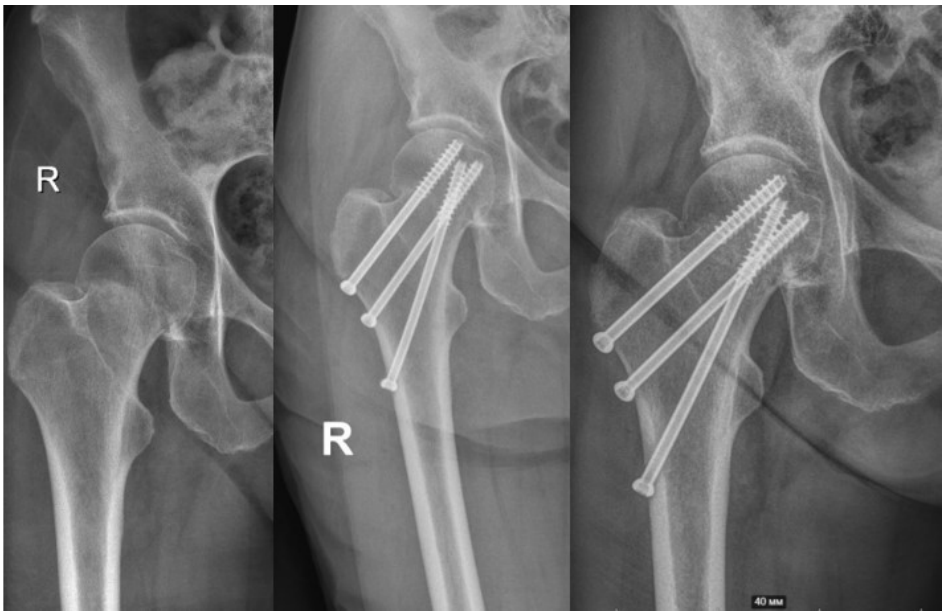


Рисунок 2. Сросшийся перелом шейки бедренной кости на фоне остеосинтеза
Figure 2. Healed fracture of the femoral neck with osteosynthesis

В группе BDSF отсутствие консолидации было отмечено у 4 (10,6%) пациентов: в 2-х (5,2%) случаях сформировался ложный сустав, ещё в 2-х (5,2%) причиной несращения стал АНГБК. Во 2-й группе несращение произошло у 10 (25%) пациентов (p=0,003 по сравнению с гр. 1): ложный сустав – 3 (7,5%) случая, АНГБК – 7 (17,5%) случаев. Таким образом, частота развития АНГБК была достоверно ниже при использовании метода BDSF (p=0,001). (табл. 2). Случаев подвертельных переломов не было зафиксировано ни в одной группе. Всем пациентам с несращением и АНГБК было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Функциональные результаты

Динамика функционального восстановления по шкале HHS была положительной в обеих группах, однако в группе BDSF восстановление происходило быстрее (рис. 4). Уже через 6 месяцев средний балл HHS в группе BDSF составил 88,2±5,1, тогда как в группе сравнения – 74,9±9,5 (статистическая тенденция, p>0,05). Через 12 месяцев после операции значения выровнялись, но в группе BDSF сохранялся более высокий средний балл (89,6±4,7 против 82,7±7,4 баллов; p>0,05). Интенсивность болевого синдрома по ВАШ к 12 месяцам снизилась до минимальных значений в обеих группах (2,9±1,4 см и 3,3±1,3 см соответственно; p>0,05) (рис. 5).

Таблица 2. Сравнение количества осложнений, полученных в двух группах исследования
Table 2. Comparison of the number of complications observed in the two study groups

Параметр	Первая группа (38 пациентов)	Вторая группа (40 пациентов)	Статистика критерия	p
Общее количество пациентов с отсутствием консолидации перелома ШБК	4 (10,6%)	10 (25%)	χ^2=8,427	0,003*
Ложный сустав	2 (5,2%)	3 (7,5%)	χ^2=1,082	0,710
Асептический некроз	2 (5,2%)	7 (17,5%)	χ^2=11,352	0,001
Количество пациентов с отсутствием консолидации и миграцией винтов более 5 мм	4 (100%)	8/10 (80%)	χ^2=1,927	0,633

Примечание: *p <0,05 – выявлены достоверные различия между группами.

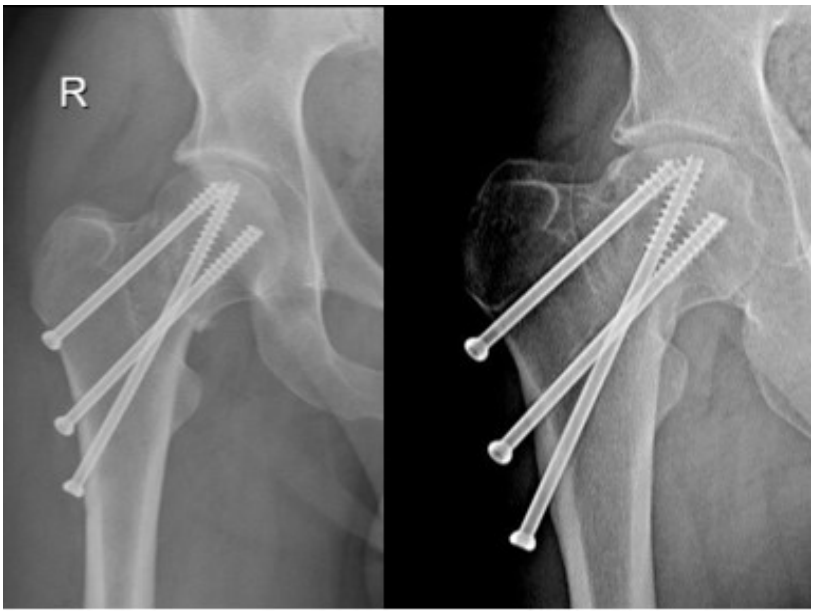


Рисунок 3. Сращение перелома с латерализацией винтов, АВН, укорочение
Figure 3. Fracture union with screw lateralization, AVN, shortening

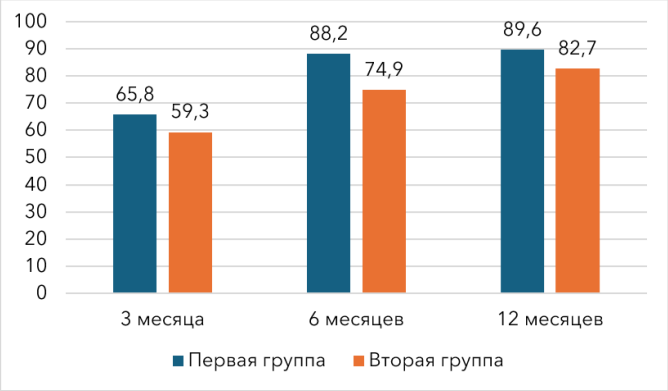


Рисунок 4. Сравнительный анализ показателей по шкале HSS двух групп исследования
Figure 4. Comparative analysis of the HSS scale scores of the two study groups

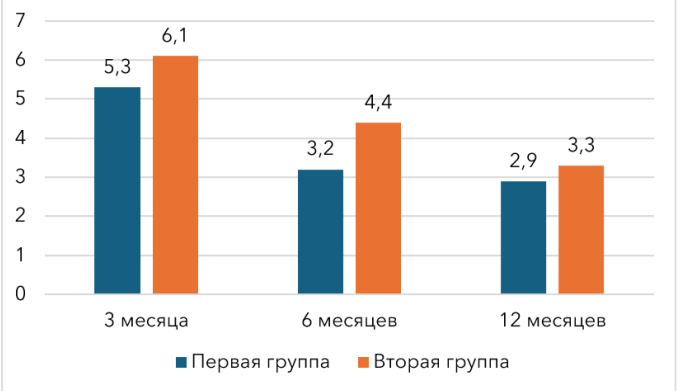


Рисунок 5. Сравнительный анализ показателей по ВАШ боли двух групп исследования
Figure 5. Comparative analysis of VAS pain scores in two study groups

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования демонстрируют явные преимущества метода двухопорной двухплоскостной фиксации (BDSF) перед стандартным остеосинтезом тремя винтами в лечении переломов ШБК. Полученные нами данные согласуются с результатами основателя методики O. Filippov, который в своём исследовании на 207 пациентах также сообщил о высокой частоте сращения (96,6%) и относительно низком проценте АНГБК (12,1%) [15]. Важно отметить, что в нашем исследовании частота АНГБК оказалась ещё ниже – 5,2%, что может быть связано с более строгим отбором пациентов или особенностями хирургической техники с использованием направителя.

Ключевым рентгенологическим преимуществом метода BDSF стало значимое снижение частоты и степени укорочения шейки бедра, а также варусной деформации. Этот факт имеет принципиальное значение, так как укорочение шейки и варусный коллапс являются не просто рентгенологическими находками, а прямыми предикторами неудовлетворительного функционального результата, приводя к хромоте, слабости абдукторов и болевому синдрому [18]. Объяснением этому служит предложенная Filippov биомеханическая концепция: дистальный опорный винт, установленный под большим углом с двойной опорой (калькар + диафиз), работает как балка, эффективно передавая нагрузку с головки на диафиз и разгружая губчатую кость шейки. Это

предотвращает микроподвижность и вторичное смещение костных отломков в зоне перелома, что и является причиной укорочения при стандартной фиксации.

Другим важным практическим аспектом нашей работы стала разработка и успешное применение направляющего устройства для установки дистального винта. Начальный опыт подтвердил, что корректное проведение дистальной спицы под углом 150° является технически сложной задачей, часто требующей многократных попыток и ведущей к избыточной травматизации кортикала. Направитель не только сократил время операции в среднем на 20 минут, но и повысил точность и безопасность вмешательства, что особенно важно на этапе освоения методики. Снижение риска многократного пересверливания кортикала также потенциально минимизирует вероятность такого редкого, но грозного осложнения, как подвертельный перелом бедренной кости.

Необходимо отметить, что несмотря на лучшие рентгенологические исходы, функциональные результаты через год по шкале HHS статистически значимо не различались. Это может быть объяснено тем, что шкала HHS является интегральным показателем, на который влияют многие факторы, особенно у пациентов пожилого возраста с политравмой. Кроме того, хороший и отличный функциональный результат (более 80 баллов) был достигнут в обеих группах, что могло нивелировать статистическую разницу.

Ограничения исследования включают его одноцентровый характер и отсутствие строгой рандомизации, хотя применяемый метод поочередного распределения минимизирует систематическую ошибку. Для окончательных выводов об эффективности метода BDSF, особенно в подгруппах пациентов с разными типами переломов (Pauwels II и III), требуются многоцентровые рандомизированные исследования с большей выборкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеосинтез переломов шейки бедренной кости методом двухопорной двухплоскостной фиксации (BDSF) является технически выполнимой и безопасной методикой, применимой в условиях отечественного здравоохранения.

Метод BDSF превосходит стандартный остеосинтез тремя параллельными винтами по ключевым критериям эффективности: обеспечивает достоверно более высокую частоту (89,4% vs 75%) и более ранние сроки консолидации (4,1 vs 6,3 мес.), а также значимо снижает риск вторичных деформаций (укорочение шейки, варусный коллапс) и такого грозного осложнения, как асептический некроз головки бедренной кости (5,2% vs 17,5%).

Разработанное направляющее устройство оптимизирует технику выполнения BDSF, сокращает время операции, снижает лучевую нагрузку и облегчает освоение метода, что способствует его воспроизводимости.

Полученные результаты позволяют рекомендовать метод двухопорной двухплоскостной фиксации к широкому внедрению в клиническую практику травматологов-ортопедов в качестве эффективной и экономически оправданной (при использовании стандартных канюлированных винтов) альтернативы традиционным способам остеосинтеза переломов шейки бедренной кости.

Литература [References]

1 Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2018;17(12):1726–1733.
2 Cooper C. et al. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2:285–9.
3 Filipov O. Biplane Double-Supported Screw Fixation of Femoral Neck Fractures: Surgical Technique and Surgical Notes. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019;11:507–515.
4 Giordano V., Paes R.P., Alves D.D. Stability of L-shaped and inverted triangle fixation assemblies in treating Pauwels type II femoral neck fracture: a comparative mechanical study. *Eur J Orthop Surg*. 2018;28:1359–1367.
5 Hu J., Feng Z.M., Gao Z., Wu J. Clinical Outcome of Femoral Neck System Versus Cannulated Compression Screws for Fixation of Femoral Neck Fracture in Younger Patients. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2021;16–2021:370–373.
6 Jilani L.Z., Abbas M.B., Ahmad S. Hip fractures and area level socioeconomic conditions: a population-based study. BM Outcomes of BDSF technique for osteosynthesis of femoral neck fractures. *Int J Burn Trauma*. 2023;13(3):149-155.
7 Lee, Y.K. Kim J.W., Lee M.H. Trend in the age-adjusted incidence of hip fractures in South Korea: Systematic review. *Clin. Orthop. Surg*. 2020;9:420–423.
8 Overmann A.L., Richards J.T., O'Hara N.N. Outcomes of elderly patients with nondisplaced or minimally displaced femoral neck fractures treated with internal fixation: A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2019;50:2158–2166.
9 Lagergren J., Mцller M., Rogmark C. Displaced femoral neck fractures in patients 60–69 years old-treatment and patient reported outcomes in a register cohort. *Injury.* 2020;51:11-19.
10 Li N., Cheng K.Y., Fan J. Evaluating three internal fixation techniques for Pauwels III femoral neck fractures via finite element analysis. *Scientific Reports.* 2024;14:155-9.
11 Kale A., Chalak A., Vatkar J.K., Dey K. Limitations and Complications in Treating Femoral Neck Fractures With the Femoral Neck System: A Case Report. *Journal of Orthopaedic Case Reports*. 2024;14:78–82.
12 Hoshino C.M., Christian M.W., O'Toole R.V. Fixation of displaced femoral neck fractures in young adults: fixed-angle devices or Pauwel screws? / *Injury*. 2016;47:1676–1684.

13 He C.Y., Lu C.Y., Wang Q. Comparison of the Clinical efficacy of a Femoral Neck System Versus Cannulated Screws in the Treatment of Femoral Neck Fracture in Young Adults. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22:994-998.
14 Filipov O., Gueorgiev B., Sommer C. Femoral neck fracture osteosynthesis by the biplane double-supported screw fixation method (BDSF) reduces the risk of fixation failure: clinical outcomes in 207 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(6):779–788.
15 Fan X. Bio-mechanical effects of femoral neck system versus cannulated screws on treating young patients with Pauwels type III femoral neck fractures: A finite element analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2024;25:83-89.
16 Filipov O., Gueorguiev B. Unique stability of femoral neck fractures treated with the novel biplane double-supported screw fixation method: a biomechanical cadaver study. *Injury*. 2015;46(2):218–226.
17 Filipov O. Biplane double-supported screw fixation (F-technique): a method of screw fixation at osteoporotic fractures of the femoral neck. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2011;21(7):539–543.
18 Zlowodzki M., Brink O., Switzer J. et al. The effect of shortening and varus collapse of the femoral neck on function after fixation of intracapsular fracture of the hip. *J. Bone Joint Surg*. 2008;90-B:1487–1494.
19 Патент №202516487 «Направляющее устройство для проведения спицы при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости» от 26.11.2025. Patent №202516487 «Napravlyayushcheye ustroystvo dlya provedeniya spitsy pri osteosinteze perelomov sheyki bedrennoy kosti» ot 26.11.2025. (In Russ.)

Авторская справка

Назаров Диловар Саъдуллоевич
Врач-травматолог-ортопед, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.
ORCID 0009-0003-9512-9594; dilovarnazarov95@mail.ru
Вклад автора: методология, валидация, формальный анализ.

Загородний Николай Васильевич
Д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0002-6736-9772; zagorodniy51@mail.ru
Вклад автора: исследование, обработка и сбор данных, написание первоначального проекта.

Айрапетов Георгий Александрович
Д-р мед. наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0001-7507-7772; airapetovga@yandex.ru
Вклад автора: формальный анализ и редактирование.

Миронов Андрей Николаевич
Врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением, Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой.
ORCID 0000-0002-2002-5091; dr.mironov.andrey@gmail.com
Вклад автора: редактирование, написание, формальный анализ.

Лукин Максим Прокопьевич
Канд. мед. наук, врач-травматолог-ортопед, Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой.
ORCID 0009-0003-6129-0347; mad_max1979@mail.ru
Вклад автора: сбор данных.

Карпович Николай Иванович
Канд. мед. наук, врач-травматолог-ортопед, Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой.
ORCID 0009-0001-8442-2061; galen7@yandex.ru
Вклад автора: обший контроль, сбор данных.

Бурков Дмитрий Владимирович
Канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед, Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой.
ORCID 0000-0002-4671-0847; arthrodv@mail.ru
Вклад автора: обследование пациентов, анализ данных.

Author's reference

Dilovar S. Nazarov
Traumatologist-orthopedist, postgraduate student in the Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0009-0003-9512-9594; dilovarnazarov95@mail.ru
Author's contributions: methodology, validation, formal analysis.

Nikolay V. Zagorodniy
Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0002-6736-9772; zagorodniy51@mail.ru
Author's contributions: research, data processing and collection, writing the initial draft.

Georgiy A. Ayrapetov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0001-7507-7772; airapetovga@yandex.ru
Author's contribution: formal analysis and editing.

Andrey N. Mironov
Traumatologist-orthopedist, Head of Department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.
ORCID 0000-0002-2002-5091; dr.mironov.andrey@gmail.com
Author's contribution: editing, writing, formal analysis.

Maksim P. Lukin
Cand. Sci. (Med.), Traumatologist-orthopedist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.
ORCID 0009-0003-6129-0347; mad_max1979@mail.ru
Author contribution: data collection.

Nikolay I. Karpovich
Cand. Sci. (Med.), traumatologist-orthopedist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.
ORCID 0009-0001-8442-2061; galen7@yandex.ru
Author contribution: overall supervision, data collection.

Dmitriy V. Burkov
Cand. Sci. (Med.), traumatologist-orthopedist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.
ORCID 0000-0002-4671-0847; arthrodv@mail.ru
Author contribution: patient examination, data analysis.

Статья поступила 10.12.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received December, 10th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.9
УДК 616.718.5-007.234-089.844:615.46

НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФРАЙБЕРГА – КЁЛЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОГРАФТА ИЗ КОЛЛАГЕНОВОЙ МЕМБРАНЫ

А.Б. Шахул Хамид[1], В.А. Мальчевский[2], Н.И. Карпович[1], А.П. Призов[1], Д.Г. Агафонов[3], В.С. Апресян[1], А.А. Григорян[1]

[1]Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия
[2]Тюменский Государственный медицинский университет, ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия
[3]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Лиговский пр., д. 2-4, г. Санкт-Петербург, 191036, Россия

Резюме. *Введение.* Болезнь Фрайберга – Кёлера представляет собой редкую форму остеохондропатии головки второй плюсневой кости, характеризующуюся аваскулярным некрозом, разрушением суставной поверхности и развитием вторичного артроза. Заболевание преимущественно поражает женщин в подростковом и молодом взрослом возрасте, сопровождаясь выраженным болевым синдромом, ограничением подвижности и деформацией стопы. Однако даже при ранней диагностике консервативное лечение часто оказывается недостаточным для предотвращения прогрессирования патологического процесса, что приводит к необходимости хирургического вмешательства. *Цель работы:* оценить эффективность применения коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold при хирургическом лечении болезни Фрайберга – Кёлера. *Объект и методы.* На основании ретроспективного анализа клинических данных 28 пациентов проведена оценка эффективности методики, включающей укороченную остеотомию и имплантацию коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold с использованием функциональных (AOFAS и VAS) и рентгенологических показателей. Послеоперационное наблюдение проводилось через 3, 6 и 12 месяцев. *Результаты.* Использование коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold приводит к значительному улучшению функциональных параметров стопы, что подтверждается увеличением балла по шкале AOFAS с 46,2 до 89,5 и уменьшением болевого синдрома с 7,6 до 1,5 по шкале VAS. *Заключение.* Применение коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold является перспективным направлением в хирургическом лечении болезни Фрайберга – Кёлера, позволяющим улучшить клинико-функциональные показатели и повысить качество жизни пациентов. Для оценки долгосрочной эффективности необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: болезнь Фрайберга – Кёлера / freiberg disease [D010007 (Osteochondritis)]; аваскулярный некроз / avascular necrosis [D010020 (Osteonecrosis)]; коллагеновая мембрана / collagen membrane [D024043 (Biocompatible Materials)]; регенерация хрящевой ткани / cartilage regeneration [D012038 (Regeneration)]; хирургическое лечение / surgical treatment [D013514 (Surgical Proce [Dures, Operative)]; остеохондропатия / osteochondropathy [D010007 (Osteochon[Dritis)]; плюсневая кость / metatarsal bone [D008682 (Metatarsal Bones)]; биоматериалы / biomaterials [D024043 (Biocompatible Materials)]; остеотомия / osteotomy [D010027]; регенеративная медицина / regenerative medicine [D044968].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно требовалось.

Благодарности. Авторы благодарят кафедру травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы за предоставленные инструменты.

Для цитирования: Шахул Хамид А.Б., Мальчевский В.А., Карпович Н.И., Призов А.П., Агафонов Д.Г., Апресян В.С., Григорян А.А. Наш опыт хирургического лечения болезни Фрайберга – Кёлера с применением аллографта из коллагеновой мембраны. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):90–96. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.9

© Шахул Хамид А.Б., Мальчевский В.А., Карпович Н.И., Призов А.П., Агафонов Д.Г., Апресян В.С., Григорян А.А., 2025
✉ Шахул Хамид Абдул Баситх, dr.basitkh@gmail.com

OUR EXPERIENCE WITH SURGICAL TREATMENT OF FREIBERG – KÖHLER DISEASE USING A COLLAGEN MEMBRANE ALLOGRAFT

Abdul B. Shakhul Khamid[1], Vladimir A. Mal'chevskiy[2], Nikolay I. Karpovich[1], Aleksey P. Prizov[1], Daniil G. Agafonov[3], Vladislav S. Apresyan[1], Artsrun A. Grigoryan[1]

[1]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia
[2]Tyumen State Medical University, Odesskaya St., 54, Tyumen, 625023, Russia
[3]St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ligovsky Prospekt, 2-4, St. Petersburg, 191036, Russia

Abstract. *Introduction.* Freiberg–Köhler disease is a rare form of osteochondropathy of the second metatarsal head characterized by avascular necrosis, destruction of the articular surface, and secondary osteoarthritis. The disease predominantly affects adolescent and young adult females and is accompanied by severe pain, limited mobility, and foot deformity. Even with early diagnosis, conservative treatment is often insufficient to prevent disease progression, making surgical intervention necessary. *Aim:* To evaluate the effectiveness of the collagen membrane Chondro-Scaffold in the surgical treatment of Freiberg–Köhler disease. *Object and methods.* A retrospective analysis of clinical data from 28 patients was performed to assess the effectiveness of a technique combining shortening osteotomy and implantation of the Chondro-Scaffold collagen membrane using functional (AOFAS and VAS) and radiographic parameters. Postoperative follow-up was carried out at 3, 6, and 12 months. *Results.* The use of the Chondro-Scaffold collagen membrane resulted in a significant improvement in foot function, as demonstrated by an increase in the AOFAS score from 46.2 to 89.5 and a decrease in pain intensity from 7.6 to 1.5 according to the VAS scale. *Conclusion.* The use of the Chondro-Scaffold collagen membrane is a promising approach in the surgical treatment of Freiberg–Köhler disease, leading to improved clinical and functional outcomes and enhanced patient quality of life. Further studies are required to evaluate long-term effectiveness.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Compliance with ethical standards. The authors confirm that the rights of the subjects participating in the study were respected, including obtaining informed consent where required.

Acknowledgments. The authors thank the Department of Traumatology and Orthopedics at the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia for providing the instruments.

Cite as: Shakhul Khamid A.B., Mal'chevskiy V.A., Karpovich N.I., Prizov A.P., Agafonov D.G., Apresyan V.S., Grigoryan A.A. Our experience with surgical treatment of Freiberg – Köhler disease using a collagen membrane allograft. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):90–96. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.9

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фрайберга – Кёлера, впервые описанная в начале XX века, остаётся одной из наиболее сложных патологий стопы [1]. За более чем столетнюю историю изучения болезни Фрайберга – Кёлера были предложены различные теоретические модели патогенеза, начиная с гипотезы о нарушении кровоснабжения и заканчивая современными представлениями о влиянии хронических микротравм и перегрузок на структуру кости. При этом в литературе нет единого мнения о преимуществах того или иного способа хирургического лечения [2]. I.S. Smillie описал следующие стадии развития заболевания: патологический процесс начинается с ишемии области эпифиза, далее происходит разрушение губчатой кости, коллапс и разрушение суставного хряща, на последней стадии развивается артроз сустава [3]. Дополнительные факторы, такие как генетическая предрасположенность и индивидуальные анатомические особенности, также играют значительную роль. Поражение головки второй плюсневой кости, сопровождаемое аваскулярным некрозом, приводит к разрушению суставной поверхности и развитию вторичного артроза [4]. Несмотря на свою редкость, заболевание имеет значительный социальный аспект, так как чаще всего затрагивает молодых людей, особенно женщин, что существенно влияет на их качество жизни и работоспособность.

Наряду с клиническими проявлениями, болезнь характеризуется сложностью диагностики на ранних стадиях, когда рентгенологические изменения минимальны. Современные методы инструментальной диагностики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), позволяют обнаружить субхондральные изменения задолго до явного разрушения сустава. Использование МРТ позволяет выявить незначительные субхондральные изменения, что открывает возможность для раннего хирургического вмешательства до того, как патологические изменения станут необратимыми [5].

Консервативное лечение, включающее применение НПВС, физиотерапию и коррекцию обуви, применяется на ранних стадиях заболевания. Однако многочисленные исследования показывают, что эти меры лишь временно облегчают симптомы, не способствуя восстановлению разрушенной суставной поверхности. Консервативное лечение может замедлить прогрессирование патологии, но не способно обеспечить полноценную регенерацию ткани, что обуславливает необходимость хирургического вмешательства при переходе заболевания в стадию III [6].

При переходе болезни в более поздние стадии применяются хирургические методики, такие как

остеотомия, декомпрессия и резекционная артропластика [7]. Эти методы позволяют устранить симптомы, однако они нередко сопровождаются длительным реабилитационным периодом и риском осложнений, включая инфекционные процессы и повторное разрушение суставной поверхности. Традиционные хирургические методы не всегда обеспечивают долгосрочную стабильность результата, что стимулирует поиск новых, более щадящих методов лечения [8]. Несмотря на разнообразие хирургических методов, единого мнения о том какой из этих способов приводит к лучшим результатами на сегодняшний день нет [9].

Современная медицина активно внедряет биоматериалы в клиническую практику, особенно в области регенеративной медицины [10]. Коллагеновые мембраны, являющиеся частью естественного внеклеточного матрикса, демонстрируют высокую биосовместимость и способность стимулировать регенерацию тканей. Они активно применяются для лечения остеохондральных дефектов в различных суставах, включая суставы стопы [11]. В исследовании Айрапетов Г.А. (2022) показано, что применение коллагеновых матриц приводит к значительному улучшению структурных и функциональных показателей суставов, что делает их перспективной альтернативой традиционным хирургическим методам [12].

Коллагеновая мембрана Chondro-Scaffold разработана для обеспечения оптимальных условий для регенерации хрящевой ткани [13]. Её микропористая структура способствует не только миграции хондроцитов, но и улучшению обмена веществ, что критически важно для формирования нового гиалиноподобного хряща. Применение Chondro-Scaffold ведёт к ускоренной интеграции материала в ткани сустава и значительно улучшает восстановление функций по сравнению с традиционными методами [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить эффективность применения коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold при хирургическом лечении болезни Фрайберга – Кёлера.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования проведён ретроспективный анализ клинических данных 28 пациентов, которым был поставлен диагноз болезни Фрайберга – Кёлера выше III стадии (по классификации Smillie) [15]. Исследование проводилось в специализированном ортопедическом центре в период с января 2024 года по январь 2025 года. Включение пациентов осуществлялось на основании строгих критериев, что позволило сформировать однородную группу для оценки эффективности применения коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold.

Критерии включения в исследование:

- подтверждённый диагноз болезни Фрейберга – Кёлера выше III стадии;
- возраст от 18 до 50 лет, наличие выраженного болевого синдрома;
- ограничение подвижности в плюснефаланговом суставе (ПФС) и деформация стопы;
- согласие пациента на оперативное вмешательство с использованием коллагеновой мембраны.

Критерии исключения:

- наличие выраженного вторичного остеоартроза;
- сопутствующие патологии (например сахарный диабет, иммунодефицит, тяжёлые системные заболевания), которые могут негативно повлиять на процессы регенерации;
- острые воспалительные процессы в стопе;
- индивидуальная непереносимость компонентов мембраны.

Подготовка и проведение операции

Перед операцией пациенты проходили комплексное обследование, включающее клинический осмотр, рентгенографию и лабораторные анализы. Особое внимание уделялось оценке состояния суставной поверхности, измерению уровней воспаления и выявлению признаков сопутствующих заболеваний. Подготовка включала информирование пациентов о всех этапах операции, рисках и возможных осложнениях, а также получение подписанного информированного согласия.

Хирургическая методика

Операции проводили под спинальной анестезией с соблюдением стерильных условий и обязательной антибактериальной профилактикой. Жгут накладывали на нижнюю треть голени. Последовательность оперативного вмешательства включала следующие этапы.

Экспозиция поражённой области. Выполнялся дорсальный разрез в зависимости от локализации очага некроза. Мягкие ткани аккуратно отслаивались для обеспечения полного доступа к головке второй плюсневой кости. Этот этап позволяет подчеркнуть точную локализацию патологического процесса для последующей коррекции.

Иссечение некротизированных тканей. На этом этапе проводится удаление поражённого хряща и костных фрагментов, чтобы создать идеальную поверхность для укорачивающей остеотомии и имплантации мембраны. Полное удаление патологически изменённых тканей критически важно для предотвращения повторного разрушения и создания оптимальных условий для регенерации.

Декомпрессия. Для улучшения микроциркуляции в области поражения была проведена декомпрес-

сия очага некроза. Снижение внутрикостного давления способствует восстановлению кровотока и обеспечивает поступление питательных веществ в область дефекта.

Коррекция биомеханики сустава. При наличии выраженных деформаций или неравномерном распределении нагрузки выполнялась укороченная остеотомия для перераспределения механических сил в стопе. Эта коррекция способствует оптимизации условий для заживления и предотвращению дальнейшей дегенерации суставной поверхности.

Имплантация коллагеновой мембраны. Мембрана Chondro-Scaffold подгонялась под контур образовавшегося дефекта. Фиксация осуществлялась с помощью рассасывающихся швов для обеспечения стабильного позиционирования материала и его интеграции с окружающими тканями. Особое внимание уделялось тому, чтобы мембрана максимально точно прилегала к поверхности кости и была равномерно распределена по всей площади дефекта.

Закрытие раны. Последний этап операции заключался в послойном ушивании мягких тканей. Особое внимание уделялось эстетике раны и предотвращению образования рубцовой ткани, что влияет на процесс реабилитации и общий исход лечения.

Послеоперационное ведение и реабилитация

У всех пациентов, участвующих в исследовании, применяли следующий протокол реабилитации: с первого дня после операции разрешали ходьбу в обуви Барука с нагрузкой на конечность; ходьба в обуви Барука продолжалась в течение 6 недель после операции; швы снимали через 14 дней после оперативного вмешательства; разработку пассивных движений в плюснефаланговом суставе (подошвенного и тыльного сгибания) начинали с первых суток после операции; разработку активных движений в плюснефаланговом суставе (подошвенного и тыльного сгибания) начинали с пятых суток после операции (пациентам было рекомендовано выполнять упражнения ежедневно, 2 раза в день, по 15–30 минут, до максимально возможного восстановления объёма активных движений в суставе); через 6 недель после операции пациентам разрешали снять обувь Барука и приступать к ходьбе в обычной обуви с индивидуальными ортопедическими стельками; первую контрольную рентгенограмму стопы после выписки из стационара пациенты выполняли через 6 недель после операции.

Дальнейшее амбулаторное наблюдение, выполнение рентгенограмм стопы, заполнение опросников осуществляли по прошествии 3 месяцев, 6 месяцев и 1 года после оперативного лечения. Пациенты проходили контрольные обследования через 3, 6 и 12 месяцев для оценки стабильности результата, интеграции мембраны и предотвращения повторных артритных изменений.

Методы оценки эффективности лечения

Оценка результатов проводилась комплексно с использованием как клинических, так и инструментальных методов.

Клиническая оценка. Болевой синдром измеряли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а функциональное состояние – по шкале AOFAS. Эти методы позволяют объективно оценить степень улучшения после вмешательства.

Инструментальные исследования. Рентгенографические исследования проводили для оценки состояния костной ткани, выявления изменений в субхондральном слое и контроля стабильности сустава.

Статистическая обработка данных. Все количественные данные анализировались с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Для определения статистической значимости применялись критерии t-теста, при этом значения $p<0,05$ считались значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследуемой группе 28 пациентов (22 женщины и 6 мужчин) средний возраст составил 31,8±6,2 года.

Дооперационные показатели были следующими:

Средний балл по шкале ВАШ – 7,6±1,3 (интервал: 6–9 баллов), что свидетельствовало о выраженной боли.

Средний балл по шкале AOFAS – 46,2±4,8, указывающий на значительное нарушение функции стопы.

Клинические результаты после операции

Через 3 месяца после операции наблюдалось значительное снижение болевого синдрома.

Средний балл ВАШ снизился до 3,2±0,9, что являлось статистически значимым улучшением ($p<0,01$).

Через 12 месяцев средний показатель ВАШ составил 1,5±0,5, что указывало на практически полное устранение болевых ощущений.

Функциональные показатели также значительно улучшились.

Через 6 месяцев средний балл по шкале AOFAS достиг 82,7±5,3, а через 12 месяцев – 89,5±4,1 ($p<0,01$). Эти изменения свидетельствуют о значительном восстановлении подвижности и улучшении качества жизни пациентов.

Инструментальные данные

Рентгенологические исследования до операции выявляли следующие изменения:

- изменение контура головки второй плюсневой кости;

- утолщение субхондрального слоя и признаки аваскулярного некроза.

Через 6 месяцев после вмешательства у 86% пациентов наблюдалась стабилизация структуры сустава без дальнейшего прогрессирования дегенеративных изменений, полная интеграцию мембраны Chondro-Scaffold у 78,6% пациентов. У оставшихся пациентов выявлялись незначительные субхондральные изменения, не влияющие на общую функциональность сустава.

Осложнения и побочные эффекты

В ходе исследования отмечались следующие осложнения:

• Частичное отторжение мембраны зарегистрировано у 2 пациентов (7,1%), что потребовало повторного хирургического вмешательства.

• Лёгкое воспаление в области операционного ранения наблюдалось у 1 пациента (3,6%) и было успешно купировано консервативной терапией.

• Незначительный фиброз в зоне имплантации выявлялся у 3 пациентов (10,7%), но не оказывал значительного влияния на функциональные результаты.

Долгосрочные исходы

Через 12 месяцев после операции 85,7% пациентов демонстрировали устойчивое улучшение функциональных показателей.

Пациенты сообщали об отсутствии или минимальной боли, а также о возвращении к нормальной физической активности уже в течение 3–4 месяцев после вмешательства.

Контрольные рентгенологические исследования не выявляли признаков прогрессирования артрозных изменений, что свидетельствует о стабильности достигнутых результатов и эффективности методики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для лучшего понимания результатов исследования был проведён сравнительный анализ с данными других публикаций. Результаты нашего исследования, продемонстрировавшие увеличение оценки по шкале AOFAS более чем на 40 баллов и значительное уменьшение болевых симптомов, согласуются с исследованиями, где было отмечено, что использование коллагеновых мембран способствовало ускоренному восстановлению функции сустава [16]. Кроме того, анализ данных показал, что пациенты, которые следовали протоколу реабилитации, восстанавливались быстрее, что подчёркивает важность комплексного подхода к лечению.

Сравнительный анализ с традиционными методами хирургического лечения показал, что использование Chondro-Scaffold сопровождается меньшей частотой осложнений и более коротким периодом восстановления [17]. Этот аспект особенно важен для молодых пациентов, для которых быстрое возвращение к нормальной активности является важным критерием успешности лечения.

Дальнейший анализ клинических и инструментальных данных свидетельствует о том, что применение коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold при хирургическом лечении болезни Фрайберга – Кёлера оказывает положительное влияние на регенерацию суставной поверхности и улучшение функциональных показателей стопы [18]. Наше исследование показало значительное уменьшение болевого синдрома (снижение болевого синдрома по шкале ВАШ с 7,6 до 1,5 баллов) и улучшение функциональных результатов (увеличение оценки по шкале AOFAS с 46,2 до 89,5 баллов) через 12 месяцев после операции. Эти результаты сопоставимы с данными зарубежных исследований, что подтверждает эффективность методики.

Коллагеновая мембрана Chondro-Scaffold функционирует как биоинженерный матрикс, обеспечивая оптимальные условия для миграции хондроцитов и синтеза внеклеточного матрикса. Её микропористая структура улучшает метаболизм и кровоснабжение в области имплантации, что способствует формированию гиалиноподобного хряща [19]. Исследования показывают, что благодаря этим биологическим свойствам мембрана не только способствует структурной регенерации, но и улучшает функциональное состояние сустава, что подтверждается нашими инструментальными [20].

Преимущества методики

Основные преимущества применения Chondro-Scaffold заключаются в следующем:

• Биосовместимость. Мембрана практически не вызывает иммунных реакций, что минимизирует риск осложнений.

• Стимуляция регенерации. Быстрый рост новых хондроцитов и формирование гиалиноподобного хряща приводят к восстановлению целостности суставной поверхности.

• Сокращение периода реабилитации. Пациенты быстрее возвращаются к нормальной физической активности, что особенно важно для молодых и активных людей.

• Минимизация осложнений. Низкий процент послеоперационных осложнений по сравнению с традиционными методами (например резекционной артропластикой).

Ограничения исследования

Несмотря на положительные результаты, следует отметить несколько ограничений:

• Размер выборки: группа из 28 пациентов является сравнительно небольшой, что снижает статистическую мощность исследования. Для подтвер-

ждения результатов необходимы многоцентровые исследования с расширенной выборкой.

• Период наблюдения. Наблюдение проводилось в течение 12 месяцев, что недостаточно для оценки долгосрочной эффективности и стабильности результатов. Исследования с периодом наблюдения не менее 2–3 лет позволят получить более точные данные.

• Гетерогенность пациентов. Различия в тяжести заболевания и сопутствующих факторах могли оказать влияние на индивидуальные исходы лечения, что требует более тщательной стратификации в будущих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold приводит к значительному улучшению функциональных параметров стопы, что подтверждается увеличением балла по шкале AOFAS (с 46,2 до 89,5) и уменьшением болевого синдрома (с 7,6 до 1,5 по ВАШ). Мембрана демонстрирует высокую биосовместимость и стабильную интеграцию с тканями сустава, что подтверждено инструментальными исследованиями. Применение данной методики позволяет значительно сократить сроки реабилитации и вернуть пациентов к нормальной физической активности в течение 2,5–3 месяцев. Осложнения, связанные с применением Chondro-Scaffold, регистрируются редко и, как правило, носят лёгкий характер, что свидетельствует о безопасности методики. Несмотря на положительные результаты, для окончательной оценки долгосрочной эффективности и оптимизации схем лечения необходимы дополнительные исследования с большей выборкой и более длительным периодом наблюдения.

Таким образом, использование коллагеновой мембраны Chondro-Scaffold является перспективным направлением в хирургическом лечении болезни Фрайберга – Кёлера, которое позволяет не только улучшить клинико-функциональные показатели, но и повысить качество жизни пациентов. Внедрение данной методики в клиническую практику может стать важным шагом в развитии регенеративной медицины в области ортопедии, особенно в хирургии стопы.

Литература [References]

1 Гуди С.М., Лучшев М.Д., Кузнецов В.В. и др. Болезнь Фрайберга-Келера: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2022;28(3):431-443. Gudi S.M., Luchshev M.D., Kuznetsov V.V., et al. Freiberg-Köhler disease: clinical manifestations, diagnostics, and treatment (literature review). *Genij Ortopedii*. 2022;28(3):431-443. (In Russ.) https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-3-431-443

2 Oliveira D, Costa L, Vaz C. Freiberg disease: A rare cause of chronic foot Reumatol Clin (Engl Ed). 2023;19(6):348-356.

3 Smillie IS. Treatment of Freiberg's infraction. *Proc R Soc Med*. 1967;60(1):29-31. https://doi.org/10.1177/003591576706000117

4 Freiberg AH. Infraction of second metatarsal bone. *Atypicalinjury. Surg Gynecol Obstet*. 1914;19:191.

5 Schade VL. Surgical management of Freiberg's infraction: a systematic review. *Foot Ankle Spec*. 2015;8(6):498–519.

6 Seybold JD, Zide JR. Treatment of Freiberg Disease. *Foot Ankle Clin*. 2018;23(1):157-169. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2017.09.011

7 Trnka HJ, Lara JS. Freiberg's Infraction: Surgical Options. Foot Ankle Clin. 2019;24(4):669-676. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2019.08.004

8 Alhadhoud MA, Alsiri NF, Daniels TR, et al. Surgical interventions of Freiberg's disease: A systematic review. *Foot Ankle Surg*. 2021;27(6):606-614. https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.08.005

9 Liu Y, Ma N, Zhao Z. Mid- to Long-Term Clinical Outcomes of Cartilage Restoration of Knee Joint with Allogenic Next-Generation Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI). *Orthop Surg*. 2023;15(2):549-562.

10 Ajis A, Seybold JD, Myerson MS. Osteochondral distal metatarsal allograft reconstruction: a case series and surgical technique. *Foot AnkleInt*. 2013;34:1158–67

11 Richter M, Zech S, Meissner SA, et al. Autologous matrix induced chondrogenesis plus peripheral blood concentrate (AMIC+PBC) in chondral defects of the first metatarsophalangeal joint – 5-year follow-up. *Foot Ankle Surg*. 2022;28(8):1366-1371. https://doi.org/10.1016/j.fas.2022.07.002

12 Айрапетов Г.А., ВоротниковА.А. Замещение костно-хрящевых дефектов крупных суставов. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;14(2):58-67. Airapetov G.A., Vorotnikov A.A. Replacement of osteochondral defects of large joints. Innovative *Medicine of Kuban*. 2019;14(2):58-67.

13 Айрапетов Г.А., ВоротниковА.А., ВасюковВ.А. и др. Регенераторные потенциалы плазмы, обогащенной тромбоцитами в лечении очаговых костно-хрящевых дефектов коленного сустава после микрофрактуринга в эксперименте. *Практическая медицина*. 2022;4(20):133-140. Airapetov G.A., Vorotnikov A.A., Vasyukov V.A. et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma in the treatment of focal osteochondral defects of the knee joint after microfracturing in an experiment. *Practical Medicine*. 2022;4(20):133-140.

14 Нурмухаметов М.Р., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Использование хондропластики I плюснефалангового сустава по технике аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза для лечения пациентов с halluxrigidus: ближайшие результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):97–101. Nurmukhametov M.R., Makarov M.A., Byalik E.I., et al. Use of chondroplasty of the first metatarsophalangeal joint using the technique of autologous matrix-induced chondrogenesis for the treatment of patients with hallux rigidus: immediate results. Scientific and practical rheumatology. 2020;58(1):97–101.

15 Okutan AE, Ayas MS, Öner K, et al. Metatarsal Head Restoration With Tendon Autograft in Freiberg's Disease: A Case Report. *J Foot Ankle Surg*. 2020;59(5):1109-1112. https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.06.010

16 Васюков В.А., Воротников А.А., Айрапетов Г.А., Чекрыгин С.Ю. Эффективность микрофрактуррования с введением плазмы, обогащенной тромбоцитами при лечении остеохондральных дефектов в эксперименте. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022;3(21):18-26. Vasyukov V.A., Vorotnikov A.A., Airapetov G.A., Chekrygin S.Yu. Efficiency of microfracturing with the introduction of platelet-rich plasma in the treatment of osteochondral defects in an experiment. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2022;3(21):18-26.

17 Peras M, Peras M, Bilichtin E, et al. Results of the AMIC® method in patients operated on for an osteochondral lesion of the talar dome (OLTD) at a mean follow-up of 34 months. A retrospective multicenter study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2024;14:104-120.
18 Kim SJ, Park JH, Kim GL. Comparison of osteochondral autologous transplantation and dorsiflexion closing wedge metatarsal osteotomy for late stage Freiberg disease in adults. *Foot Ankle Int.* 2020;41(5):529-535.
19 Abdul W, Hickey B, Perera A. Functional outcomes of local pedicle graft interpositional arthroplasty in adults with severe Freiberg disease. *Foot Ankle Int.* 2018;39(11):1290–300.
20 Ikoma K, Maki M, Kido M, et al. Extra-articular dorsal closing-wedge osteotomy to treat late-stage Freiberg disease using polyblend sutures: technical tips and clinical results. *Int Orthop.* 2014;38(7):1401-5. https://doi.org/10.1007/s00264-014-2381-3

Авторская справка

Шахул Хамид Абдул Баситх
Врач травматолог ортопед, Ставропольский краевой клинический многопрофильный центр г. Ставрополя; соискатель кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0001-9948-2596; dr.basitkh@gmail.com
Вклад автора: проведении экспериментов, статистический анализ, визуализация данных, написание текста статьи.

Мальчевский Владимир Алексеевич
Д-р мед. наук, профессор РАН, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Тюменский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-1308-2899; malchevski@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов.

Карпович Николай Иванович
Канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0002-5656-1005; karpovich_ni@pfur.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Призов Алексей Петрович
Д-р мед. наук, дрофессор кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0003-3092-9753; aprizov@yandex.ru
Вклад автора: финальное редактирование текста статьи.

Агафонов Даниил Германович
Врач травматолог-ортопед, младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии.
ORCID 0009-0002-5957-1548; ortho_spot@bk.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Апресян Владислав Сергеевич
Аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0003-3477-172X; apresyanvlad@mail.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Григорян Арцрун Андраникович
Аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
ORCID 0000-0003-0677-2960; Artsrun3204@mail.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Author's reference

Abdul B. Shahul Hameed
Traumatologist and orthopedist, Stavropol Regional Clinical Multidisciplinary Center; postgraduate student in the Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0001-9948-2596; dr.basitkh@gmail.com
Author contribution: conducting experiments, statistical analysis, data visualization, writing the article.

Vladimir A. Mal'chevskiy
Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Mobilization Preparation of Healthcare and Disaster Medicine, Tyumen State Medical University.
ORCID 0000-0002-1308-2899; malchevski@mail.ru
Author's contributions: development of the study concept, formulation of the study objectives, review of sources, analysis and synthesis of the obtained results.

Nikolay I. Karpovich
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0002-5656-1005; karpovich_ni@pfur.ru
Author's contributions: review of sources, analysis and synthesis of the obtained results, preparation of the manuscript.

Aleksey P. Prizov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0003-3092-9753; aprizov@yandex.ru
Author contribution: final editing of the article text.

Daniil G. Agafonov
Traumatologist-orthopedist, Junior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology.
ORCID 0009-0002-5957-1548; ortho_spot@bk.ru
Author's contributions: review of sources, analysis and synthesis of the obtained results, preparation of the manuscript.

Vladislav S. Apresyan
Postgraduate Student, Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0003-3477-172X; apresyanvlad@mail.ru
Author's contributions: review of sources, analysis and synthesis of the obtained results, preparation of the manuscript.

Artsrun A. Grigoryan
Postgraduate Student, Department of Traumatology and Orthopedics, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia
ORCID 0000-0003-0677-2960; Artsrun3204@mail.ru
Author's contributions: review of sources, analysis and synthesis of the obtained results, preparation of the manuscript.

Статья поступила 23.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 23rd 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.2
УДК 611.81.013:576.32/.36:611-018.1

СИНЦИТИАЛЬНЫЕ СВЯЗИ НЕЙРОЦИТОВ – ОТ ПОЛНОГО ОТРИЦАНИЯ К ПОЛНОМУ ПРИЗНАНИЮ?

И.И. Марков, Д.Р. Низаметдинова

Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Резюме. Теория всеобщей синцитиальной связи в XIX веке поддерживалась практически всеми нейрогистологами. У неё были привлекательные и удобные объяснения, и она декларировала модульное функционирование нейроцитов. Так почему же она затем была полностью отвергнута и заменена нейронной доктриной? Главное в том, что не удалось объяснить причины появления и установить закономерности развития синцитиальных межнейронных и межнейритных связей и, тем более, доказать их функциональную целесообразность. Более того, все работы основоположника нейронной доктрины Рамана-и-Кахаля и его последователей были выполнены с использованием хромово-серебряного метода Гольджи. Он позволяет получить гиперимпрегнированные картины нервных структур, скрывающие тонкие межнейронные синцитиальные связи. Они были выявлены среди сложных арборизаций на иллюстрациях в монографиях Рамона-и-Кахаля с помощью метода компьютерного демаскирования.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: синцитиальные связи / syncytial connections / Cell Communication [G02.111.158]; Gap Junctions [A11.284.430.214.190.875.300]; межнейронные комиссуры / interneuronal commissures / Neurons [A08.663]; Neural Pathways [A08.186.211.730.385]; энтеральная нервная система / enteric nervous system / Enteric Nervous System [A08.800.050.050.925]; нейронная доктрина / neuron doctrine / Neurons [A08.663]; History of Medicine [N06.850.460]; ретикулярная теория / reticular theory / History of Medicine [N06.850.460]; Nerve Net [A08.186.211.730.385.800]; синапсы / synapses / Synapses [A08.663.358.800]; нейроны / neurons / Neurons [A08.663]; цитоплазматические анастомозы / cytoplasmic anastomoses / Cell Communication [G02.111.158]; Cytoplasm [A11.284.149]; дикарионы / dikaryons / Cell Fusion [G02.111.158.180]; Multinucleated Giant Cells [A11.329.629]; щелевые контакты / gap junctions / Gap Junctions [A11.284.430.214.190.875.300]; Рамон-и-Кахаль / Ramón y Cajal / History of Medicine, 19th Cent. [N06.850.460.350]; History of Medicine, 20th Cent. [N06.850.460.400]; Гольджи / Golgi / History of Medicine, 19th Cent. [N06.850.460.350]; History of Medicine, 20th Cent. [N06.850.460.400] Догель / Dogiel / History of Medicine, 19th Cent. [N06.850.460.350]; нейрогистология / neurohistology / Histology [E01.390]; Nervous System [A08]; электронная микроскопия / electron microscopy / Microscopy, Electron [E01.370.350.515.402].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Марков И.И., Низаметдинова Д.Р. Синцитиальные связи нейроцитов – от полного отрицания к полному признанию? *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):97–104. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.2

SYNCYTIAL CONNECTIONS OF NEUROCYTES – FROM COMPLETE DENIAL TO COMPLETE RECOGNITION?

Igor' I. Markov, Dinara R. Nizametdinova

Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia

Abstract. The theory of universal synthetic communication in the 19th century was supported by almost all neurohistologists. The theory had attractive and convenient explanations and declared the modular functioning of neurocytes. So why was it later completely rejected and replaced by the neural doctrine? The main thing is that it was not possible to explain the causes of the appearance and establish patterns of development of syncytial interneuronal and interneuritic connections. And even more so, to prove their functional feasibility. Moreover, all the works of the founder of the neural doctrine Santiago Ramén y Cajal and his followers were performed using the chrome-silver Golgi's method. It allows us to obtain hyperimpregnated pictures of neural structures that hide subtle interneuronal syncytial connections. They were identified among the complex arborizations in the illustrations in the monographs of Ramén y Cajal using the method of computer unmasking. A review of the literature will provide an objective insight into the ongoing discussion about syncytial connections in the nervous system.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Markov I.I., Nizametdinova D.R. Syncytial connections of neurocytes – from complete denial to complete recognition? *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6) :97–104. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.2

© Марков И.И., Низаметдинова Д.Р., 2025
✉ Марков Игорь Иванович, markovii2601@yandex.ru

Открытый Н.М. Якобовичем [1] и Ф.М. Овсянниковым [2] факт принадлежности нервных волокон к определённым нервным клеткам лежит в основе современного понимания организации нервной системы [3]. Было показано, что нервные волокна появляются в эмбриогенезе как выросты нервных клеток и затем прорастают в окружающие ткани. Основополагающие принципы нейронной доктрины были заложены в классических работах S.R. Cajal [4, 5], A. Van Gehuchten [6] и H.W. Waldejer [7]. Так, согласно закону динамической поляризации [5, 6], нервный импульс в рефлекторной дуге передаётся только однонаправленно от одного нейрона к другому. Взаимодействия между нейронами обеспечиваются строго химическими синапсами. Гипотезы же об электрической или цитоплазматической связи между ними не поддерживаются. Нейроны признаются структурно и функционально автономными клетками, объединёнными лишь синапсами. Феномен двуядерных нейронов трактуется как результат амитоза или девиации развития.

Родоначальником идеи и гипотезы ретикуляризма принято считать немецкого анатома и физиолога Йозефа Герлаха [8], автора одного из первых учебников гистологии. Но, всё же, основоположником и стойким организатором ретикулярной гипотезы является Бартоломео Камилло Гольджи, автор знаменитого метода «черной реакции» импрегнации нервной системы. Она принесла мировую славу и Нобелевскую премию и С.Р. Кахалю, и Б.К. Гольджи. Благодаря этому методу были получены превосходные препараты, демонстрирующие чрезвычайно сложную систему структурных взаимоотношений нейроцитов и их отростков в головном мозге. Ретикуляризм же, как теория, постулирует: 1) нейроны объединены в «диффузные сети», а не существуют обособленно; 2) связь между волокнами сети – электрическая и синцитиальная; 3) распространение нервных импульсов двунаправленно; 4) функциональная основа нервной системы – «диффузные нервные сети»; 5) нейроны функционируют исключительно как элементы коллективной деятельности [10, 11].

Однако многие из этих положений не были в своё время подтверждены экспериментально и базировались только на невозможности доказать противоположное. Таким образом, ни Рамон-и-Кахаль и его сторонники, ни Б.К. Гольджи и его сторонники не смогли доказать наличие или отсутствие синцитиальных связей в нервной системе.

Впервые А.С. Догель [12, 13] получил прямые морфологические доказательства синцитиальных комиссуральных связей нейронов и замкнутых кольцевидных анастомозов, образованных их волокнистыми отростками. В связи с этим, А.С. Догель, представивший научному миру реальные гистологические препараты, полученные в суправитальных условиях, признаётся основоположником «анатомического ретикуляризма». К сожалению, открытие сетевидных цитоплазматических анастомозов между нейронами, сделанное им в ходе новаторских исследований на суправитальных препаратах, и по сей день подвергается незаслуженному забвению.

Хотя работы А.С. Догеля были высоко оценены ещё «первым учёным, применившим идеи нейронной теории» Рамона-и-Кахаля и создателем «закона динамической поляризации импульса» А. Ван Гехухтеном [6]. Он считал, что бесспорным лидером в утверждении существования анастомозов между протоплазматическими и осевоцилиндрическими отростками был томский гистолог А.С. Догель. Более того, глубокий интерес Рамона-и-Кахаля к сетчатке, с препаратами которой он постоянно работал, сочетался с признанием модели А.С. Догеля «трёхчленных цепей нейронов» [14]. С исследованиями [15, 16] Р. Кахаль был хорошо знаком, но тем не менее, никак не прокомментировал уникальные препараты Догеля с их обилием цитоплазматических связей. Ещё задолго до публикации работ А.С. Догеля были известны данные о межклеточном комиссуральном синцитии. Это были первые иллюстрации R. Wagner [17] межнейрональных комиссур в Locus coeruleus человека и анастомозов в ala cinerea собаки. Они перепечатывались неоднократно в гистологических руководствах [18, 19] и воспринимались многими нейрогистологами как уникальные. Затем A. Van Gehuchten [6] обнаружил цитоплазматические межнейрональные связи в мозжечке.

Ему удалось, целенаправленно изолировав нужные связи из множества мешающих нервных волокон, обнаружить особый нейрон. Он обладал густой древовидной сетью собственных отростков, образующих множество кольцевых соединений (анастомозов). Доказательства слияния нервных волокон в синцитий, о которых говорил L. Retzius [20], подтверждают значимость этой уникальной структуры. Он на своих препаратах демонстрировал и синцитиальное слияние отростков нейронов полихет в тончайшие одиночные нервные волоконца, и синцитиальное слияние аксонов многих нейронов аллигатора, вступающих в миелиновые волокна. И это был не одиночный, «случайный» артефакт, а естественное состояние множества нейронов аллигатора – это был своеобразный «закон аллигатора» [21]. Таким образом, у беспозвоночных в нервной системе достоверно существуют синцитиальные цитоплазматические связи [22, 23, 24]. А.С. Догель в работе [15] впервые продемонстрировал длинный межнейрональный анастомоз (цитоплазматическую

непрерывность), в котором сливались отростки противоположных направлений. Так, впервые была идентифицирована цитоплазматическая связь между нервными отростками. Это было принципиально важное открытие. Оно логично предполагало, что нейроплазмой обмениваются не только тела нейронов (перикарионы), но и их отростки. Однако обоснованность ретикулярной концепции А.С. Догеля оспаривалась. Экстраполяция данных с сетчатки и периферических нервов на головной мозг признавалась недостаточной, поскольку для подтверждения концепции требовалась прямая демонстрация синцитиальных структур в церебральных тканях. Кроме того, Рамон-и-Кахаль подчёркивал необходимость опираться на «закон большого числа» и строгие статистические критерии при изучении нейронных связей [5]. И, тем не менее, он высоко оценил вклад А.С. Догеля в изучении «колониальной системы» [4, 5] – ограниченной ретикулярной структуры, предотвращавшей «катастрофу» устоявшихся представлений о нейронных соединениях.

О первой дискуссии сторонников нейронной и сторонников ретикулярной теорий, продолжавшейся на протяжении более века, опубликовано значительное количество полноценных обзоров [25, 26, 27].

Ранние дебаты опирались на данные световой микроскопии препаратов, обработанных по методу Гольджи [28] и прижизненно окрашенных метиленовым синим [29]. Современная же дискуссия основана не только на новых методах, включая электронную микроскопию, но и на критическом пересмотре работ приверженцев нейронной теории. Дискуссия XIX века предполагала одно из двух: или синапсы, или синцитии [11]. Других вариантов не было. А.С. Догель же весьма сдержанно относился к нейронной теории и, вероятно, поэтому не был номинирован на Нобелевскую премию [30].

Согласно нейронной теории, «закон динамической поляризации» [5, 6] обеспечивает однонаправленное движение нервного импульса от нейрона к нейрону исключительно по пути рефлекторной дуги. Но в 1877 году А.И. Бабухин [31] совершил чрезвычайно важное для нейрофизиологии открытие – двунаправленное распространение нервного импульса. Полученные им результаты явно противоречили основному закону нейронной теории – «закону динамической поляризации» – основы ретикулярной теории. Определённую роль сыграла также и работа H. Held [32], согласно которой на ранних этапах эмбриогенеза клетки всех тканей соединены между собой протоплазматическими анастомозами, образуя при этом синцитиальный ретикулум. Затем результаты работы [33] вступили в явное противоречие с воззрениями Рамона-и-Кахаля [5], согласно которым межнейрональные анастомозы в центральной нервной системе немногочисленны. В качестве доказательств авторы [33] представили микрофотографии, демонстрирующие: 1) короткое прямое соединение цитоплазм между нейронами в передних рогах спинного мозга; 2) длинный цитоплазматический тяж, соединяющий структуры в ткани мозжечка; 3) объединение соседних нейронов в единую структуру в ядре тройничного нерва среднего мозга; 4) межнейрональную комиссуру как следствие слияния отростков двух нервных клеток в спинальном ганглии. Эти доказательства наличия многочисленных межнейрональных связей в центральной нервной системе убедительно подтвердили более ранние данные R. Wagner [17], и, казалось, что главное противоречие с нейронной теорией может быть устранено. Но авторы [33], хотя и были знакомы с работами А.С. Догеля, вероятно, негативно их воспринимали. Отрицая, прежде всего, возможность формирования межнейрональных синцитиальных связей. Они сформулировали гипотезу, согласно которой межнейрональные анастомозы являются конечным результатом амитоза. После его завершения, нейроны постепенно удаляются друг от друга, но при этом, сохраняют между собой связь с помощью цитоплазматических мостиков. И всё-таки, несмотря на такую трактовку полученных данных, полученный авторами обширный материал расширяет доказательную базу о реальности межнейрональных связей в нервной системе. Причём, сами авторы [33] признают главное – эти связи – реальные структуры, а не мифические артефакты в нервной системе.

Несмотря на значительное число работ, посвящённых Рамону-и-Кахалю [34, 35, 36, 37], подлинной научной рецензии его работ в литературе, по всей вероятности, нет [11]. Подробный анализ рисунков, иллюстрирующих монографии [4, 5], позволил [11] обнаружить на них типичные для ретикулярной теории межнейрональные комиссуральные связи. Для этого был применён метод компьютерного «демаскирования синцитиев», позволяющий усилить контраст изображений и устранить в них мелкие и мельчайшие детали. В итоге, на рисунках выявляются исключительно крупные, контрастные аргирофильные волокна, образующие контакты как с телами нейронов, так и между собой. Согласно [38, 39], именно эти структуры и представляют собой нервные комиссуры и синцитиальные контакты. Так, были обнаружены: 1) комиссуры двух синцитиально связанных нейронов в среднем мозге мыши; 2) множественные цитоплазматические связи дивергентных апокриновых и биполярных клеток; 3) цитоплазматические комиссуры двух и трёх нейронов головного мозга кошки; 4) цитоплазматическая

связь двух удалённых друг от друга пирамидных нейронов; 5) комиссуральные связи четырёх нейронов (клеток Льюиса) ножек мозжечка; 6) комиссуральные цитоплазматические соединения группы нейронов обонятельного мозга; 7) кольцевидные парные синцитиальные анастомозы нейроцитов головного мозга мыши.

И в отечественных публикациях, на рисунках, выполненных с помощью рисовального аппарата, также можно обнаружить межнейронные синцитиальные связи. Также чётко выраженные цитоплазматические связи идентифицированы между клетками II типа Догеля в ганглии ауэрбаховского сплетения железистого желудка кряковой утки [40, с. 31]. На рисунках 3 и 4 два рядом расположенных «ганглиозных нейрона» соединены короткой, но широкой цитоплазматической комиссурой. Это один из начальных этапов образования дикариона путём слияния двух нейронов. Подобные взаимоотношения между нейроцитами вегетативных ганглиев признавал и И.Ф. Иванов [38]. Он допускал, что в вегетативной нервной системе могут отсутствовать свободные нервные окончания, которые возможно заменить синцитием. Более того, между вегетативными нейронами существуют анастомозы и их, к тому же, никто и не отрицает. Этот взгляд на синцитий изложен И.Ф. Ивановым [38] 66 лет тому назад в рецензии на книгу S. Kiss «Stephan von Apathy» [41].

Синцитиальные анастомозы между нейритами в энтеральной нервной системе (ЭНС) были идентифицированы в 1994 году [42]. Между многими нервными волокнами, при отсутствии у них глиальных оболочек, формировались непосредственные контакты, как между нейролеммой и глиолеммой, так и между мембранами нервных волокон. Они отличались крайней нестабильностью, хотя и были оценены как контакты лестничные, подобные щелевым или плотным [11, 43].

В связи с этим было установлено, что клеточные мембраны контактирующих нейритов деформируются и сливаются, а на их основе формируются поры, соединяющие вначале нейроплазму, а затем и сами нейриты.

Подобные парные нервные отростки со слившимися перфорированными мембранами обнаружены на иллюстрациях: 1) при морфинной интоксикации [44]; 2) после восстановления кровотока [45]; 3) после ультрафиолетового ожога роговицы [46]; 4) после действия α-глутамата на мозжечок лягушки in situ [47]. Авторы этих оригинальных работ трактуют указанные иллюстрированные структуры как патологические, несмотря на отсутствие видимых повреждений нейронов на самих иллюстрациях [48]. Но чрезвычайно важно отметить, что наблюдаемая авторами [47] деконденсация хроматина обратима, а α-глутамат, к тому же, физиологический медиатор нервной передачи в ЦНС [49]. Результаты работ [42, 43, 48] показали, что наличие значительного числа синцитиальных пор и перфораций между нейритами нейроцитов в ЭНС обусловлено: 1) молодым возрастом животных; 2) отсутствием между нейритами полых глиальных оболочек; 3) наличием очень тонких нейритов. Возможны ли межнейрональные и межнейритные синцитиальные связи в ЭНС взрослых животных? Высказывалось предположение, что у взрослых животных, в ЭНС которых нейроциты и их отростки имеют хорошо развитую глиальную оболочку, синцитиальные связи отсутствуют. Однако такие связи были обнаружены, но только между непосредственно контактирующими нервными отростками в каудальном брыжеечном ганглии половозрелой кошки. То есть, там, где зона соприкосновения нейронов нейритов отсутствуют глиоциты.

Современные исследования [51, 52, 53, 54] подтверждают, что синцитиальные цитоплазматические связи между нейроцитами в ЭНС половозрелых животных – не артефакты, а физиологическая реальность, требующая дальнейшего тщательного изучения. Хотя интересно, что это заключение сделано спустя более 50 лет после замечания И.Ф. Иванова [38] о том, что синцитиальная организация окончаний с медиаторным влиянием вполне возможна между вегетативными нейронами.

Впервые наличие синцитиальных межнейральных связей в коре большого мозга кошки, наряду с синапсами, было доказано на субмикроскопическом уровне в 1998 году [55]. Затем абсолютизм химических синапсов был окончательно поколеблен обнаружением щелевых и плотных межнейральных контактов в 2007 году [56].

За 70 лет, прошедших с электронно-микроскопического описания синапсов [57], накоплено достаточно много новых фактов, не вписавшихся в рамки нейронной доктрины. Во-первых, кроме химических синапсов, в нервной системе были обнаружены и другие морфологические структуры, способные формировать иные виды межнейронной связи [58]. Во-вторых, оказалось, что исключительно синаптическое взаимоотношение одиночных нейроцитов, соответствующее нейронной доктрине, исключает проницаемость щелевых контактов [59]. В-третьих, комплексы пор, образуемые электрическими контактами, вероятно, проницаемы не только для ионов и малых молекул, но и для олигопептидов. В-четвертых, не исключено, что объединение определённых групп нейроцитов в функциональный синцитиум – основу цитоплазматической непрерывности, обеспечивается щелевыми контактами [60, 61]. В-пятых, существующий в нервной системе обмен информацией между нейроци-

тами и глиоцитами, внесинаптическое выделение медиаторов, импульсы, возникающие в дендритах, замедленные электрические потенциалы – все эти факты не согласуются с нейронной доктриной [62, 63]. В-шестых, нейроциты, глиоциты и капилляры объединяются в особые структурные единицы путём взаимообмена многочисленными сигнальными молекулами, метаболитами и модуляторами. Более того, формируется, благодаря межганглионарным электрическим контактам, новый сложный многоуровневый функциональный синцитиум, подобный сети К. Гольджи [64]. Именно такие формы взаимодействия, как считает автор [64], значительно сглаживают противоречия между нейронной доктриной и ретикулярной теорией структурной организации нервной системы. В-седьмых, существующие в вегетативной нервной системе «дистантные» «неконтактные» синапсы, способные выделять медиатор в пространство между аксоном и гладкими миоцитами, хорошо известны нейрогистологам, но также не соответствуют нейронной доктрине [65]. В-восьмых, нейронная доктрина, активно отрицающая или молчаливо игнорирующая синцитиальные связи в нервной системе, явно противоречит общебиологической клеточной теории, признающей их в других тканях [56]. Таким образом, в литературе происходит постепенное накопление достоверной научной информации, не соответствующей ортодоксальным положениям нейронной доктрины.

Это заставляет некоторых нейрогистологов пытаться переосмыслить наследие Рамона-и-Кахаля, видя в нём истоки современного, более комплексного понимания нервных взаимодействий [62, 66]. В литературе представлены многочисленные достоверные доказательства существования истинной цитоплазматической синцитиальной связи между нейритами в гигантских аксонах беспозвоночных [67–70]. Однако некоторые исследователи, столкнувшись с такими фактами, предпочли отрицать нейронную природу гигантских клеток, чем признать их синцитиальную связь, хотя эти работы однозначно доказывают принципиальную возможность существования межнейронного синцитиума в нервной системе. Гигантские слившиеся аксоны – яркий пример явления, не укладывающегося в рамки нейронной доктрины, но вполне соответствующего клеточной теории [48, 71].

Предположения о возможных синцитиальных связях в вегетативной нервной системе можно найти в монографии [49] и работах [73–76]. Так, синцитиальные цитоплазматические связи между нейроцитами, очевидно, являются морфологической основой аксон – рефлекса I.N. Langley [73] и антидромной импульсации Н.М. Соковнина [74], а кольцевые нервные аппараты, обнаруженные И.А. Соловьевой [75] и А.А. Милохиным [76], – анастомозами синцитиального типа.

Синцитиальная цитоплазматическая межнейронная связь – древнейший механизм коммуникации в нервной системе. Она примитивна, но, тем не менее, имеет некоторые преимущества перед синаптической связью [77]. Так, локальная травма одного из нейроцитов не вызывает гибели или даже блокады всей синцитиальной системы [70]. У эмбрионов синцицитиальные межнейронные связи в головном мозге формируются раньше, чем развитые химические синапсы. При этом, первые – более устойчивы, чем вторые [48]. Цитоплазматический синцитий снижает омическое сопротивление мембран, облегчает связь между нейроцитами, а это приводит к синхронизации и усилению процесса возбуждения в конкретном участке нервной системы. И его даже невозможно заблокировать фармакологическими препаратами [78, 79]. Более того, цитоплазматические синцитиальные межнейронные связи делают возможным образование двуядерных и многоядерных нейроцитов [80] путём их слияния. Динамика этого процесса детально изучена на препаратах живых нейроцитов, раскрыт механизм их сближения и установлены абсолютные признаки слияния и образования дикарионов [81]. Механизм образования дикарионов перестал быть загадкой, связанной с амитозом нейроцитов [82]. Но остаётся нерешенным вопрос: «Каков физиологический смысл образования дикарионов?» Вероятно, в том, что они – результат физиологической и репаративной регенерации нейроцитов [83]. Вероятнее всего это связано с тем, что нейроциты отличаются от других клеток сверхсложной структурной организацией, максимальной скоростью транскрипции и сверхпродолжительной функцией пожизненного хранения памяти [84]. Именно поэтому они и обладают способом регенерации, принципиально отличающимся от всех известных схем. Способом регенерации столь же удивительным, сколь удивительный сам мозг, – нейроциты, неспособные ни к митозу, ни амитозу, могут получить второе ядро только цитослиянием» [84]. Слияние, очевидно, происходит или с повреждённым, но ещё жизнеспособным нейроцитом, или с малодифференцированным и не участвующим в иннервации нейроцитом или нейробластом. Оно (слияние) осуществляется как результат ретракции одного из контактирующих нейроцитов, вероятнее всего, нормально функционирующего. В результате дикарион сохраняет значительное количество связей обоих нейроцитов и получает второй геном. Однако ещё недавно такое утверждение было невозможно, поскольку в соответствии с нейронной доктриной, полностью отвергающей синцитиальную связь в нервной системе, синцити-

альное слияние нейроцитов признавалось артефактом.

«Синцитиальные межнейронные связи, обладая другими, чем химические и электрические синапсы, возможностями проведения нервной информации, делают работу нервной системы значительно надёжней. Поэтому реабилитация межнейронной синцитиальной связи – это важнейшая проблема неврологии, решение которой завершит дискуссию: нейронная или ретикулярная теория? [85] И, очевидно, что наконец будет принята объединённая концепция: «нейронно-ретикулярная теория», поскольку переоценить роль каждой из них в изучении структуры нервной системы невозможно.

Литература [References]

1 Якубович Н.М. Заметки о тончайшем строении черепного и спинного мозга. *Военно-мед. журн.* 1857;70(2):35–47. Yakubovich N.M. Zametki o tonchayshem stroyenii cherepnogo i spinnogo mozga. Voyenno-med. zhurn. 1857;70(2):35–47. (In Russ.)
2 Овсянников Ф.М. К строению нервных волокон. *Записки АН.* 1891;13:21–33. Ovsyannikov F.M. K stroyeniyu nervnykh volokon. *Zapiski AN.* 1891;13:21–33. (In Russ.)
3 Виноградова О.С. Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм. *Журн. высш. нерв. деятельности*. 2000;5:743–774. Vinogradova O.S. Neyronauka kontsa vtorogo tysyacheletiya: smena paradigm. Zhurn. vyssh. nerv. deyatel'nosti. 2000;5:743–774. (In Russ.)
4 Ramon – y – Cajal S., May R.T. Degeneration and Regeneration of the Nervous System. *N.Y. Hatner*. 1959:750.
5 Ramon – y – Cajal S. Neuron theory or reticular theory? Objective evidence of the anatomical unity of nerve cells. Madrid. Inst. Ramon – y – Cajal. 1954:144.
6 Van Gehuchen A. La structure des centres nerveux. Lonvain. 1897:243.
7 Waldejer H.W.G. Uber einige neuere for schungan im Gebicte der Anatomic des Centrul nerven system. Dtsch. Med. Wschr. 1891;17:1213–1218.
8 Gerlach J. Ueber die Structur der grauen Substanz des menschlichen Grosshirns: Vorlaufige Mittheilung. *Zenttrubl. Med. Wiss.* 1872;10:273–275.
9 Догель А.С. К вопросу об отношениях нервных клеток друг к другу. Гистологические исследования. Томск.1893:31–37. Dogel' A.S. K voprosu ob otnosheniyakh nervnykh kletok drug k drugu. Gistologicheskiye issledovaniya. Tomsk.1893:31–37. (In Russ.)
10 Сотников О.С., Марков И.И. Концепция ретикулярной организации нервной ткани Александра Догеля. *Морфологические ведомости.* 2018;1:8–19. Sotnikov O.S., Markov I.I. THE CONCEPTION OF THE RETICULAR ORGANIZATION OF THE NERVOUS TISSUE OF ALEXANDER DOGIEL. *Morphological newsletter.* 2018;26(1):8-19. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).01.8-19
11 Сотников О.С. Объединенная нейронно-ретикулярная теория. СПб. Наука. 2019:239. Sotnikov O.S. Ob"yedinennaya neyronno-retikulyarnaya teoriya. SPb. Nauka. 2019:239. (In Russ.)
12 Dogiel A.S. Der Bau der Spinalganglien des Menschen der Saugetiere A.S. Dogiel. *Anat. Anz.* 1896;12:140–152.
13 Dogiel A.S. Zur Frage uber die Ganglion der Darmgeflechte bei den Saugetieren. Anat. Anz. 1985;10(16):612–623.
14 Рамон-и-Кахаль Сантьяго. Автобиография: (воспоминания о моей жизни). пер. с англ. В.С. Воробьева. М.: Медицина. 1985:271. Ramon-i-Kakhal' Sant'yago. Avtobiografiya: (vospominaniya o moyey zhizni). per. s angl. V.S. Vorob'yeva. M.: Meditsina. 1985:271. (In Russ.)
15 Dogiel A.S. Die Nervenendkorperchen (Endkolben, W. Krause) in der Cornea und Conjunctiva bulbi des Menschen. *Arch. Microsk. Anat.* 1893;38:317–344.
16 Dogiel A.S. Neuroglia der Retina des Menschen. *Arch. Mikrosk. Anat.* 1893;41:612–623.
17 Wagner R. Neurologische Untersuchungen. Gottingen. 1854:312.
18 Leydig F. Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere. Frankfurt. 1857:164.
19 Luschka H. Die Anatomie des menschlichen Kopfes. Tubingen. 1867:124.
20 Retzius G. Biologische Untesuchungen neue Folge. Stockolm. 1892;IV:418.
21 Young J.Z., Structure of nerve fibres and synapses in some invertebrates. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1936;*4*(4):1–6.
22 Nicol J.A.C. Giant axon of Eudistilia vancouveri (Kinberg). *Trans. (Canada).* 1948;42(3):107–124.
23 Hagivara S., Morita H. Transmission through distributed synapses between two giant axons of a sabellid worm. *Comp. Biochem Physiol.* 1964;13:453–460.
24 Guillery R.W. Relating the neuron doctrine to the cell theory. Should contemporary knowledge change our view of the neuron doctrine? *Brain Res. Rev.* 2007;55(2):411–421.
25 Mazzarello P. Camillo Goldi's Scientific Biography. *J. Hist. Neurosci.* 1999;8(2):2045–2060.
26 Peters A. Colgi, Cajal and fine structure of neurons system. *Brain. Res. Rev.* 2007;55(1):256–263.
27 Николле Ж.Г. От нейрона к мозгу. пер. с англ. М.: Наука. 2012:671. Nikolle ZH.G. Ot neyrona k mozgu. per. s angl. M.: Nauka. 2012:671. (In Russ.)
28 Golgi C. Sulla Fina Anatomia Delgi Organi Centrali del Sistema Nervoso. Milano. 1886:151.
29 Догель А.С. Техника окрашивания нервной системы метиленовой синью. СПб. Изд-во К.Л. Рихтера. 1902:48. Dogel' A.S. Tekhnika okrashivaniya nervnoy sistemy metilenovoy sin'yu. SPb. Izd-vo K.L. Rikhtera. 1902:48. (In Russ.)
30 Ноздрачев А.Д. Гордость Петербургского университета – Александр Станиславович Догель. Арх. анат. 2002;5:9–11. Nozdrachev A.D. Gordost' Peterburgskogo universiteta – Aleksandr Stanislavovich Dogel'. Arkh. anat. 2002;5:9–11. (In Russ.)
31 Бабухин А.И. Электрические органы у рыб. М.: ЗАО «Ретиноиды». 2007:87. Babukhin A.I. Elektricheskiye organy u ryb. M.: ZAO «Retinoidy». 2007:87. (In Russ.)
32 Held H. Kritische Bemerkungen zur den Verteidigung der Neuroblasten und Neuronentheoric durch R.Y. Cajal. *Anat. Ang*. 1907;30:73–98.
33 Sosa J.M., Sosa H.M.S. The multiplication of nerve cells by amitotic division during extrauterine life in mammals. *Acta Anat. (Basel).* 1972;82(4):579–605.
34 Jones E.G. Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine. *J. Hist. Neurosci.* 1999;8(2):170–178.
35 Piccolino M. Cajal and the retina: a 100–years retrospective. *Trends Neurosci*. 1988;11:521–525.
36 Berlucchi G. Colgi, Cajal and neurophysiology. *Med. Secoli.* 2007;19(1):81–92.
37 Glickstein M. Golgi and Cajal: The neuron doctrine and the 100th anniversary of the 1906 Nobel Prize. *Curr. Biol.* 2006;16(5):147–151.
38 Иванов И.Ф. О новой книге Ф. Киша и об антинейронизме. Арх. анат. 1959;5:105–108. Ivanov I.F. O novoy knige F. Kisha i ob antineyronizme. Arkh. anat. 1959;5:105–108. (In Russ.)
39 Марков И.И., Маркова В.И., Сотников О.С., Бабаева Р.Э., Лукашин В.Г. НЕЙРОННЫЕ СИНЦИТИИ В ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ FELIS CATUS. Морфологические ведомости. 2022;30(1):35-41. Markov I.I., Markova V.I., Sotnikov O.S., Babaeva R.E., Lukashin V.G.

NEURONAL SYNCYTIA IN THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM OF THE FELIS CATUS. Morphological newsletter. 2022;30(1):35-41. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(1).661
40 Милохин А.А. Афферентная иннервация нервных клеток вегетативных ганглиев. *Арх. анат.* 1965;3:25–37. Milokhin A.A. Afferentnaya innervatsiya nervnykh kletok vegetativnykh gangliyev. *Arkh. anat.* 1965;3:25–37. (In Russ.)
41 Kiss F. Stephan von Apathy. Budapest. 1953. 64 p.
42 Малашко В.В., Сотников О.С. Ультраструктурный анализ постнатального развития энтеральной нервной системы поросят. Морфогенез и реактивная перестройка нервной системы. СПб. 1996;5:30–40. Malashko V.V., Sotnikov O.S. Ul'trastrukturnyy analiz postnatal'nogo razvitiya enteral'noy nervnoy sistemy porosyat. Morfogenez i reaktivnaya perestroyka nervnoy sistemy. SPb. 1996;5:30–40. (In Russ.)
43 Сотников О.С. К дискуссии о синцитиальной связи в нервной системе. Морфология. 2010;3:76–83. Sotnikov O.S. On the discussion of syncytial connections in the nervous system. Morphology. 2010;3:76–83. (In Russ.)
44 Морозов Г.В., Боголенов Н.Н. Морфинизм. М.: Медицина. 1984:176. Morozov G.V., Bogolenov N.N. Morfinizm. M.: Meditsina. 1984:176. (In Russ.)
45 Семченко В.В., Боголенов Н.Н. и др. Синаптическая пластичность неокортекса белых крыс при диффузионно-очаговых повреждениях головного мозга. *Морфология.* 2005;4:76–84. Semchenko V.V., Bogolenov N.N. i dr. Sinapticheskaya plastichnost' neokorteksa belykh krys pri diffuzionno-ochagovykh povrezhdeniyakh golovnogo mozga. *Morfologiya.* 2005;4:76–84. (In Russ.)
46 Сотников О.С., Гусова Б.А. Динамика рецепторных терминалей роговицы в норме и при воздействии ультрафиолетовых лучей. *Сенсорные системы.* 1992;6(3):70–73. Sotnikov O.S., Gusova B.A. Dinamika retseptornykh terminaley rogovitsy v norme i pri vozdeystvii ul'trafioletovykh lu-chey. Sensornyye sistemy. 1992;6(3):70–73. (In Russ.)
47 Самосудова Н.В., Ларин Ю.С. и др. Особенности ультраструктуры пятислойного контакта и его роль в слиянии миобластов. *Цитология.* 1988;9:1073–1077. Samosudova N.V., Larin YU.S. i dr. Osobennosti ul'trastruktury pyatisloynogo kontakta i yego rol' v sliyanii mioblastov. Tsitologiya. 1988;9:1073–1077. (In Russ.)
48 Сотников О.С. Синцитиальная цитоплазматическая связь и слияние нейронов. СПб.: Наука. 2013:202. Sotnikov O.S. Sintsitial'naya tsitoplazmaticheskaya svyaz' i sliyaniye neyronov. SPb.: Nauka. 2013:202. (In Russ.)
49 Хаулике И. Вегетативная нервная система: монография. Бухарест. Мед. изд-во. 1978:319. Khaulike I. Vegetativnaya nervnaya sistema: monografiya. Bukharest. Med. izd-vo. 1978:319. (In Russ.)
50 Арчакова Л.И., Сотников О.С. и др. Синцитиальные цитоплазматические анастомозы между нейритами клеток каудального брыжеечного ганглия взрослых кошек. *Морфология.* 2009;2:23–26. Archakova L.I., Sotnikov O.S. i dr. Sintsitial'nyye tsitoplazmaticheskiye anastomozy mezhdu neyritami kletok kaudal'nogo bryzheyechnogo gangliya vzroslykh koshek. *Morfologiya.* 2009;2:23–26. (In Russ.)
51 Маркова В.И., Марков И.И., Ваньков В.А., Севрюгина Г.А. СИНЦИТИАЛЬНЫЕ СВЯЗИ НЕЙРОЦИТОВ - ЕСТЬ ЛИ ОНИ В ГАНГЛИЯХ МЕЖМЫШЕЧНОГО И ПОДСЛИЗИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ КИШЕЧНИКА? *Морфологические ведомости.* 2017;25(1):23-25. Markova V.I., Markov I.I., Van'Kov V.A., Sevrugina J.A. Neurocyte syncytial connections: are they found in ganglia of the intermuscular and of the submucous intestine plexuses? *Morphological newsletter.* 2017;25(1):23-25. (In Russ.)
52 Марков И.И., Маркова В.И. Синцитиальные связи нейронов в ганглиях межмышечного и подслизистого сплетений кишечника. Материалы VIII Съезда научно-медицинского общества АГЭ России. Воронеж. Морфология. 2019;2:188–189. Markov I.I., Markova V.I. Sintsitial'nyye svyazi neyronov v gangliyakh mezhmyshechnogo i podslizistogo spleteniy kishechnika. Materialy VIII S"yezda nauchno-meditsinskogo obshchestva AGE Rossii. Voronezh. Morfologiya. 2019;2:188–189. (In Russ.)
53 Babaeva R. Neuron structure of the ganglion plexuses in the large intestine. *Munchen: Annals of Anatomy*. 2021;4:45–47.
54 Babaeva R. Morphometric study ofisolated dogiel type II cells of the intermuscular plexus. *Munchen: Annals of Anatomy*. 2021;3:17–19.
55 Santander R.S., Saez M.R. et al. Exceptions to Cajal's neuron theory: communicanting synapses. *Acta Anat.* 1998;132:74–76.
56 Guillery R.W. Relating the neuron doctrine to the cell theory. Should contemprory knowledge change our view of the neuron doctrine? *Brain Res. Rew.* 2007;5;2:411–421.
57 Robertis E.D., Bennett E.I. Electron microscope observation of synaptic vesicles in synapses of the retinal rods and cones. *Biophys. Biochem. Cytol.* 1955;1:47–58.
58 Jabeen S., Thirumalai V. The interplay between electrical and chemical synaptogenesis. *J. Neurophysiol.* 2018;120;4:1914–1922.
59 Kruger L., Otis T.S. Whither withered Golgi? A retrospective evaluation of reticularist and synaptic constructs. *Brain Res. Bull.* 2007;72(4–6):201–207.
60 Hatch R.J., Kail K. et al. Gap Junctions Link Regular–Spiking and Fast–Spiking Interneurons in Layer 5 Somatosensory Cortex. *Front. Cell. Neurosci.* 2017;17(11):204–211.
61 Miller A., Pereda A.F. The electrical synapse: Molecular complexities at the gap and beyond. *Develop. Neurobiol.* 2017;77(5):562–574.
62 Kruger L. The sensory neuron and the triumph of Camillo Golgi. *Brain Res. Rev.* 2007;55(2):406–410.
63 Miftahof R.N. The wave phenomena in smooth muscle syncytia. *Silico. Biol*. 2005;5(5–6):479–498.
64 Bullock T.H., Bennet M.V. The neuron doctrine redux. *Scince.* 2005;310(5749):791–793.
65 Шёр Ф. Учебник гистологии. пер. с 23 немец. изд. М.-Л.: Биомедгиз:644. Shër F. Uchebnik gistologii. per. s 23 nemets. izd. M.-L.: Biomedgiz:644. (In Russ.)
66 Laughlin M., Davis M. Peripheral circulation. *Comp. Physiol.* 2012;1:321–347.
67 Николле Ж.Г. От нейрона к мозгу. пер. с англ. М.: Наука. 2012:671. Nikolle ZH.G. Ot neyrona k mozgu. per. s angl. M.: Nauka. 2012:671. (In Russ.)
68 Gunter I. Neuronal syncytia in the giant fibres of earthworms. *I. Neurocytol.* 1975;4:55–62.
69 Mc Carthy K.M., Tank D.W. et al. Pseudorabies virus infection alters neuronal activity and connectivity in vitro. *Plos Pathog.* 2009;5(10):1–20.
70 Nicol I.A. Giant axon of Eudistilia vancouveri (Kinberg). *Trans. (Canada).* 1948;42(3):107–124.
71 Young H.M. Guidance cues in volved in the development of the peripheral autonomic nervous system. *Aut. Neurosci. Basis clin.* 2004;112:1–14.
72 Лаврентьев Б.И. Морфология антагонистической иннервации в автономной нервной системе и методы ее использования. Теория строения вегетативной нервной системы. М.: Медицина. 1983:187–240. Lavrent'yev B.I. Morfologiya antagonisticheskoy innervatsii v avtonomnoy nervnoy sisteme i metody yeye ispol'zovaniya. Teoriya stroyeniya vegetativnoy nervnoy sistemy. M.: Meditsina. 1983:187–240. (In Russ.)
73 Langley I.N. The autonomic nervous system. *Brain.* 1903;26:1–26.
74 Соковнин Н.М. Материалы для физиологии актов выведения и содержания мочи. Из Физиологической лаборатории Казанского университета. Казань. 1877:43. Sokovnin N.M. Materialy dlya fiziologii aktov vyvedeniya i soderzhaniya mochi. Iz Fiziologicheskoy laboratorii Kazan-skogo universiteta. Kazan'. 1877:43. (In Russ.)

75 Соловьева И.А. Развитие афферентной иннервации пищевода цыплят. Арх. анат. 1965;9:64–70. Solov'yeva I.A. Razvitiye afferentnoy innervatsii pishchevoda tsyplyat. Arkh. anat. 1965;9:64–70. (In Russ.)
76 Милохин А.А. Чувствительная иннервация вегетативных нейронов. Л.: Наука. 1967:67. Milokhin A.A. Chuvstvitel'naya innervatsiya vegetativnykh neyronov. L.: Nauka. 1967:67. (In Russ.)
77 Kusano K., Grundfest H. Circus reexcitation as a cause of repetitive activity in crayfish lateral quaint axon. *I. Cell. Comp. Physiol.* 1965;3:333–338.
78 Agnati L.F., Zoli M. Intercellular communication in the brain: wiring versus transmission. *Neirosci.* 1995;69:711–729.
79 Brecher A. Classification of human enteric neurons. *Histochem. Cell. Biol.* 2021;156;2:95–108.
80 Сотников О.С., Фрумкина Л.Е. и др. Двуядерные нейроны: синцитиальное слияние или амитоз? Усп. физиол. наук. 2011;4:76–89. Sotnikov O.S., Frumkina L.E. i dr. Dvuyadernyye neyrony: sintsitial'noye sliyaniye ili amitoz? Usp. fiziol. nauk. 2011;4:76–89. (In Russ.)
81 Mc Carthy K.M., Tank D.W. et al. Pseudorabies virus infection alters neuronal activity and connectivity in vitro. Plo S Pathog. 2009;5(10):1–20.
82 Швалев В.Н. Анализ прижизненных наблюдений над особенностями синцитиальной связи в нервной системе – развитие достижений Казанской неврогистологической школы (рецензия на книгу О.С. Сотникова «Синцитиальная цитоплазматическая связь и слияние нейронов»). *Морфологические ведомости.* 2014;3:94–95. Shvalev V.N. Analiz prizhiznennykh nablyudeniy nad osobennostyami sintsitial'noy svyazi v nervnoy sisteme – razvitiye dostizheniy Kazanskoy nevrogistologicheskoy shkoly (retsenziya na knigu O.S. Sotnikova «Sintsitial'naya tsitoplazmaticheskaya svyaz' i sliyaniye neyronov»). *Morfologicheskiye vedomosti.* 2014;3:94–95. (In Russ.)
83 Пальцын А.А., Колокольцева Е.Г. и др. Образование гетерокарионов как способ регенерации нейронов при постишемическом повреждении коры мозга у крыс. *Бюл. эксп. биол.* 2008;10:467–470. Pal'tsyn A.A., Kolokol'tseva E.G. i dr. Obrazovaniye geterokarionov kak sposob regeneratsii neyronov pri postishemiche-skom povrezhdenii kory mozga u krys. *Byul. eksp. biol.* 2008;10:467–470. (In Russ.)
84 Кубиев А.А., Пальцын А.А. Внутриклеточная регенерация мозга: новый взгляд. Вестн. РАМН. 2012;8:21–25. Kubiyev A.A., Pal'tsyn A.A. Vnutrikletochnaya regeneratsiya mozga: novyy vzglyad. Vestn. RAMN. 2012;8:21–25. (In Russ.)
85 Сотников О.С., Фрумкина Л.Е. и др. Реабилитация межнейронной синцитиальной связи в нервной системе. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2012;2:75–83. Sotnikov O.S., Frumkina L.E. i dr. Reabilitatsiya mezhneyronnoy sintsitial'noy svyazi v nervnoy sisteme. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2012;2:75–83. (In Russ.)

Авторская справка

Марков Игорь Иванович
Д-р мед. наук, профессор, советник ректора, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-9448-8232; markovii2601@yandex.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов.

Низаметдинова Динара Рустамовна
Старший преподаватель кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз».
dinaranizametdinova@mail.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Author's reference

Igor' I. Markov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Rector, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-9448-8232; markovii2601@yandex.ru
Author's contributions: development of the study concept, formulation of the study objectives, review of sources, analysis and synthesis of the obtained results.

Dinara R. Nizametdinova
Senior Lecturer, Department of Morphology and Pathology, Medical University "Reaviz".
dinaranizametdinova@mail.ru
Author's contributions: review of sources, analysis and synthesis of the obtained results, preparation of the manuscript.

Статья поступила 29.10.2025
Одобрена после рецензирования 18.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received October, 29th 2025
Approwed after reviewing December, 18th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.3
УДК 616.45:616-006-091.8

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А. Шалатова[1], А.А. Юсупова[1], Ф.В. Алябьев[1], А.Н. Русских[1], М.И. Слезкин[2], А.В. Плахотников[3]

[1]Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана-Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия
[2]Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, ул. Юрия Семовских, д. 14, г. Тюмень, 625032, Россия
[3]Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, ул. Партизана-Железняка, д. 3Д, г. Красноярск, 660022, Россия

Резюме. Онкопатология является одной из основных причин смертности и затрудняет диагностику из-за бессимптомного течения метастазов и неспецифичности анализов. Опухоли выступают как стрессоры, вызывая метаболические расстройства и изменяя регуляцию обмена веществ. Надпочечники реагируют на стрессовые факторы, и их изменения, особенно в пучковой и сетчатой зонах, могут указывать на длительное воздействие опухоли. Однако литература недостаточно освещает влияние различных доброкачественных и злокачественных опухолей на морфофункциональное состояние надпочечников. Изученные закономерности изменения морфофункционального состояния надпочечников при различных злокачественных опухолях органов брюшной полости могут быть использованы для прогнозирования течения онкопатологии, оценки влияния сопутствующей патологии на течение заболевания и эффективности проводимого лечения на исход. Выявленные возрастные и половые особенности изменения морфофункционального состояния надпочечников при различных злокачественных опухолях органов брюшной полости могут быть положены в основу методов профилактики летальных исходов.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: надпочечники / adrenal glands [D000311]; онкология / oncology [D008495 (Me[Dical Oncology)]; метастазирование / metastasis [D009362 (Neoplasm Metastasis)]; патоморфология / pathomorphology [D010336 (Pathology)]; опухоли / neoplasms [D009369]; кортизол / cortisol [D006854 (Hy[Drocortisone)]; стресс / stress [D013315 (Stress, Physiological)]; гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система / hypothalamic-pituitary-adrenal axis [D007030]; паранеопластический синдром / paraneoplastic syndrome [D010257]; гиперплазия коры надпочечников / adrenal cortex hyperplasia [D000306 (A[Drenal Cortex [Diseases)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шалатова М.А., Юсупова А.А., Алябьев Ф.В., Русских А.Н., Слезкин М.И., Плахотников А.В. Изменения морфофункционального состояния надпочечников при онкологическом заболевании (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2025;15(6):105–112. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.3

CHANGES IN THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL GLANDS IN CANCER (LITERATURE REVIEW)

Marina A. Shalatova[1], Aleksandra A. Yusupova[1], Fedor V. Alyab'ev[1], Andrey N. Russkikh[1], Mikhail I. Slezkin[2], Artem V. Plakhotnikov[3]

[1]Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia
[2]Regional Bureau of Forensic Medicine, Yuri Semovskikh St., 14, Tyumen, 625032, Russia
[3]Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Partizana Zheleznyaka str., 3D, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. Oncopathology is one of the main causes of mortality and makes diagnosis difficult due to the asymptomatic course of metastases and non-specificity of analyses. Tumours act as stressors, causing metabolic disorders and altering metabolic regulation. The adrenal glands respond to stressors and their changes, especially in the fascicular and reticular zones, may indicate long-term tumour exposure. However, the literature is insufficient to highlight the impact of various benign and malignant tumours on the morphofunctional state of the adrenal glands. The studied patterns of changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in various malignant tumors of the abdominal organs can be used to predict the course of oncopathology, assess the effect of concomitant pathology on the course of the disease and the effectiveness of treatment on the outcome. The revealed age and sex characteristics of changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in various malignant tumors of the abdominal organs can be used as the basis for methods of preventing deaths.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Shalatova M.A., Yusupova A.A., Alyab'ev F.V., Russkikh A.N., Slezkin M.I., Plakhotnikov A.V. Changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in cancer (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(6):105–112. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.3

© Шалатова М.А., Юсупова А.А., Алябьев Ф.В., Русских А.Н., Слезкин М.И., Плахотников А.В., 2025
✉ Шалатова Марина Алексеевна, marina.shalatowa@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения. По прогнозам Международного противоракового союза (UICC), к 2050 году в мире будет зарегистрировано 27 млн новых случаев рака, при этом 17,5 млн человек умрут от этой болезни. Существуют несколько основных теорий канцерогенеза. В середине XX века в онкологии доминировали две основные этиологические теории опухолей: полиэтиологическая теория Н.Н. Петрова, Л.М. Шабада и Л.Ф. Ларионова, а также вирусная теория Л.А. Зильбера. Проведены фундаментальные работы, подтверждающие различные теории канцерогенеза: эксперименты Н.Н. Петрова и Н.А. Кроткиной подтвердили теорию эмбриональных зачатков Конгейма. Исследования показали влияние хронического раздражения на развитие рака желчного пузыря (теория Вирхова). Работы А.М. Троицкой продемонстрировали влияние гормональных факторов: введение канцерогенных углеводородов в комбинации с эстрогенами приводило к развитию аденокарциномы матки у кроликов [1, 2].

Тема изучения патоморфологии надпочечников при новообразованиях достаточно специфична, она расположена на стыке эндокринологии, патоморфологии и онкологии.

Основные направления исследований в патоморфологии надпочечников и их связи с онкологией представлены такими исследованиями, как разработка и валидация панелей иммуногистохимических маркеров для дифференциальной диагностики адренокортикальной карциномы (АКК), феохромоцитомы и метастатических поражений надпочечника, в результате которых маркеры коркового слоя: Inhibin alpha, SF-1 (Steroidogenic Factor-1), Melan-A (MART-1) показали высокую чувствительность и специфичность для дифференциации адренокортикальных опухолей (как аденом, так и карцином) от опухолей другого происхождения [3].

Также проводился комплексный молекулярный и патоморфологический анализ адренокортикального рака в рамках проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA), в результате которого исследования показали, что определённые генетические изменения (например, мутации в β-катенине) могут коррелировать с конкретными гистологическими паттернами (например с наличием «видимых ядрышек»). Это позволяет патологам предполагать наличие определённых мутаций при рутинном исследовании [4].

При аутопсийном исследовании надпочечников у пациентов, умерших от распространённого рака, было выявлено значительное истощение липидов (липоидная атрофия) в пучковой зоне коры. Это морфологическое отражение хронической гиперстимуляции коры надпочечников для выработки кортизола в ответ на стресс опухолевого заболевания. Это изменение коррелирует с состоянием хронического гиперкортицизма, который наблюдается у онкологических больных (анорексия, потеря мышечной массы, иммуносупрессия) [5].

Наиболее точные исследования, описывающие патоморфологию надпочечников, были изучены при синдроме Кушинга, опубликованны в 1979 году авторами C. Taşcă и L. Stefăneanu. В данном исследовании говорилось, что некоторые опухоли (например мелкоклеточный рак лёгкого) могут продуцировать АКТГ-подобные вещества, вызывая эктопический АКТГ-синдром. Это приводит к специфическим изменениям в надпочечниках. Наблюдается диффузная или узловая гиперплазия коры надпочечников. Кора утолщена, клетки пучковой зоны, продуцирующие кортизол, выглядят увеличенными, с обильной эозинофильной или вакуолизированной цитоплазмой [6].

Активация онкогенных путей и ингибиция противопухолевых путей необходимы для начала и развития онкогенеза. Эти изменения, связанные с генетическими мутациями и эпигенетическими воздействиями, могут быть вызваны как врожденной предрасположенностью, так и внешними мутагенами (например канцерогенами). Однако новые исследования показывают, что хроническое локальное воспаление может выступать в роли мощного индуктора мутаций и эпигенетических изменений без влияния генетических факторов или внешних мутагенов [6, 7].

Воспалительная микросреда является неотъемлемой частью злокачественных новообразований, указывая на активную иммунную реакцию. Воспаление имеет ключевое значение на всех стадиях опухолевого процесса, включая инициацию, прогрессирование, злокачественное преобразование и метастазирование [8, 9].

Основная концепция теории Пэджета утверждает, что развитие рака зависит не только от генетических изменений в клетках, но и от внешних факторов, таких как хроническое воспаление и взаимодействие с окружающей тканью. Пэджет впервые ввел термин «микроокружение», которое может как способствовать, так и подавлять рост раковых клеток. Он также отметил важную роль иммунного ответа и клеточных взаимодействий в канцерогенезе. Успешная имплантация раковых клеток зависит от состояния и молекулярных характеристик микросреды в конкретном органе или ткани [10].

Опухолевые клетки демонстрируют эффект Варбурга – аэробный гликолиз, протекающий в 200 раз интенсивнее, чем в нормальных тканях, даже при достатке кислорода. Это подтверждается исследо-

ваниями с меченой глюкозой ([U-13C]), показывающими усиление гликолиза. Данный метаболический сдвиг лежит в основе ключевых признаков рака: инвазии за счёт подкисления межклеточного пространства и разрушения матрикса, ускоренной пролиферации вследствие изменения внутриклеточного pH и геномной нестабильности. Таким образом, несмотря на гетерогенность опухолей, у них существует общая метаболическая основа, изучение которой открывает возможности для ранней диагностики и предотвращения метастазирования. Оценка метаболических сдвигов может быть полезной для оценки эффективности терапии. Глубокое понимание этих процессов открывает возможности для разработки новых биомаркеров для диагностики и мониторинга лечения рака [11, 12].

Приведённые выше исследования наглядно показывают, что надпочечники являются не просто пассивной мишенью для метастазов, а активным органом, который существенно меняет своё строение и функцию в ответ на онкологический процесс в организме. Патоморфологический анализ позволяет выявить эти изменения, что имеет значение для диагностики, определения стадии заболевания и понимания патофизиологии раковой кахексии и других системных эффектов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – систематизировать имеющиеся сведения о морфофункциональных, патоморфологических изменениях надпочечников и связанных с ними нарушениях внутренней среды организма при онкологических заболеваниях для определения перспективных направлений научных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён поиск доступных источников литературы на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY, Springer Nature, Wiley Journals, PubMed, КиберЛенинка. Глубина поиска составила 15 лет. В запросе использовались ключевые слова и их различные комбинации: надпочечники, онкология, гомеостаз, морфология, патоморфология, морфофункциональные изменения, патология, эндокринные изменения, стресс, патологическая анатомия. По результатам первичной выборки было проанализировано около 600 публикаций. После проверки на соответствие критериям включения (релевантность цели и тематике исследования) для анализа было отобрано 33 источника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прямое воздействие опухоли на организм

Ряд исследований указывают на то, что злокачественное новообразование оказывает на организм системное патогенное воздействие, которое реализуется преимущественно через два ключевых механизма: паранеопластический синдром и раковую кахексию. Паранеопластический синдром представляет собой опосредованное влияние опухоли, обусловленное аномальной продукцией биологически активных веществ (гормонов, цитокинов, нейротропных и иммуноактивных соединений), не свойственной исходной ткани, что приводит к разнообразным эндокринным, неврологическим и иммунным нарушениям на расстоянии от первичного очага. Одновременно с этим развивается кахексия – комплексное метаболическое расстройство, характеризующееся прогрессирующей потерей массы тела, анорексией и распадом скелетной мускулатуры, в патогенезе которого ключевую роль играет нарушение регуляции энергетического обмена под действием опухолевых факторов, таких как фактор некроза опухоли-α (кахектин) [13].

Неблагоприятными предвестниками системных паранеопластических расстройств при раковых заболеваниях являются прогрессирующая моноцитопения, лимфоцитопения и снижение уровня различных типов Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов. Недостаточная активность механизмов, ответственных за выведение опухолевых клеток при участии моноцитарно-макрофагальной и лимфоцитарной систем, способствует переходу малигнизации в стадию промоции. Иммунодефицитные состояния и стрессовые факторы увеличивают риск развития промоции и прогрессирования опухоли. Различные иммуносупрессивные состояния увеличивают риск злокачественных опухолей кожи у взрослых, особенно среди ВИЧ-инфицированных, у которых этот риск возрастает в 3–5 раз. Наиболее часто встречаются лимфомы, меланома, саркома Капоши и плоскоклеточный рак. У ВИЧ-пациентов плоскоклеточный рак проявляется в более молодом возрасте и связан с высоким риском рецидивов и метастазов. Базальноклеточный рак также имеет агрессивное течение и может приводить к отдалённым метастазам, в отличие от пациентов с нормальным иммунитетом. Меланома характеризуется плохим прогнозом и низкой выживаемостью. При стрессе выделяются гормоны адаптации, такие как АКТГ и глюкокортикоиды (ГК), которые приводят к разрушению лимфоидной ткани и развитию вторичного иммунодефицита. Последний является не только фактором риска дальнейшего роста опухоли, но и причиной серьёзных инфекционных осложнений у онкологических пациентов [14, 15].

При выделении фактора некроза опухоли-α наблюдается сдвиг в равновесии между системами свертывания и фибринолиза, что приводит к гиперкоагуляции. Это проявляется снижением активности

антикоагулянтных и фибринолитических механизмов, что может вызвать тромбообразование и риск внутрисосудистого свертывания крови [16].

Система свертывания крови, состоящая из активации тромбина и полимеризации фибрина, а также сосудисто-тромбоцитарного компонента, играет важную роль в развитии онкологических заболеваний. Многие солидные опухоли выделяют тканевой фактор, что запускает каскад свертывания и увеличивает риск тромбозов у больных раком. Тромбоциты, которые являются основой тромбов, способствуют метастазированию, связываясь с опухолевыми клетками и защищая их от иммунной системы, а также помогают в прикреплении и распространении клеток в тканях. Они могут привлекаться и даже поглощаться опухолью, что улучшает её рост и сосудистое развитие, что происходит как через активацию свертывающей системы, так и благодаря адгезионным свойствам опухоли [17, 18].

Опухоль ведет себя как «метаболический паразит». Эффект Варбурга (аэробный гликолиз) приводит к массивному потреблению глюкозы, создавая её дефицит для здоровых тканей. Это воспринимается организмом как состояние голодания и энергетического дефицита, что является мощным стрессовым сигналом [19].

Активация стрессовых систем организма в ответ на опухоль

Развитие злокачественного новообразования запускает две ключевые системы организма – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) и симпатоадреналовую систему (САС). Развитие опухолевого процесса подавляет физиологические механизмы парасимпатической регуляции, в частности угнетая вагусный тормозной контроль через снижение тонуса блуждающего нерва на фоне системного воспаления. Это создаёт условия для доминирования стимулирующих сигналов: активации ГГНС, прямого действия цитокинов на ствол мозга, гипоксии и болевой импульсации. Одновременно нарушается механизм отрицательной обратной связи через β_2-адренорецепторы, ведущее к их десенситизации. Экспериментальные данные подтверждают критическую роль симпатической системы в адаптации – её блокада приводит к резкому снижению стрессоустойчивости, нарушению метаболизма и функции сердца. Таким образом, опухоль индуцирует патологический симпатико-адреналовый гипертонус, формируя порочный круг прогрессирования заболевания. В свою очередь активация симпатической нервной системы приводит к выбросу катехоламинов из мозгового слоя надпочечников [20].

Активность ГГНС – ключевой элемент стресс-реакции, а её конечный гормон – кортизол – оказывает комплексное регулирующее действие на метаболизм и ключевые системы организма. Активность во время стресса стимулируется катехоламинергическими нейронами ствола мозга, в то время как афферентные пути блуждающего нерва, как показывают эксперименты с ваготомией, служат её мощным физиологическим тормозом, подавляя избыточную секрецию адреналина. Но на фоне ослабленного вагусного торможения мощные стимулирующие сигналы, идущие к САС, начинают доминировать [21].

Влияние гормонов надпочечников

Повышенный уровень кортизола, который возникает в условиях стресса, может угнетать иммунный ответ и способствовать воспалению, что связано с опухолевыми процессами. Кортизол также может воздействовать на апоптоз (процесс клеточной смерти) опухолевых клеток, увеличивая их выживаемость. Исследования в отношении альдостерона свидетельствуют о том, что альдостерон может играть роль в прогрессировании опухолей, особенно молочной железы и предстательной железы. Он может участвовать в регуляции клеточного роста и дифференцировки [22].

Современные исследования убедительно демонстрируют, что онкологическое заболевание вызывает системные изменения в секреции гормонов надпочечников, которые активно влияют на прогрессирование болезни. Метаанализы и оригинальные работы показывают, что у пациентов с распространённым раком, например раком молочной железы, часто наблюдается нарушение суточного ритма кортизола, характеризующееся сглаженным профилем и повышенным вечерним уровнем. Это нарушение является независимым прогностическим фактором сокращения выживаемости, поскольку хронически повышенный кортизол подавляет противоопухолевый иммунитет и усугубляет катаболизм, способствуя развитию кахексии [23].

Параллельно с этим активируется и симпатоадреналовая система. Классические эксперименты на моделях рака яичников продемонстрировали, что хронический стресс и повышенный уровень катехоламинов (адреналина и норадреналина) напрямую стимулируют рост опухоли и ангиогенез через активацию β-адренергических рецепторов на раковых клетках. Важно отметить, что блокада этих рецепторов, так же как пропранололом, эффективно подавляла указанные эффекты, что открывает потенциальные пути для адъювантной терапии [24].

В некоторых случаях сама опухоль становится источником гормональной стимуляции надпочечников. Как детализируют исследования, при эктопическом АКТГ-синдроме, наиболее характерном для мелкоклеточного рака лёгкого, опухолевые клетки производят АКТГ, что приводит к массивной гипер-

секреции кортизола. Это состояние вызывает тяжёлые метаболические нарушения – гипокалиемию, гипергликемию и артериальную гипертензию – и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом [25].

Таким образом, гормональный ответ надпочечников при раке представляет собой не просто реакцию на стресс, а интегральный компонент патогенеза, который через кортизол, катехоламины и другие стероиды напрямую влияет на выживаемость, прогрессирование опухоли и метастазирование.

Влияние глюкокортикоидов на опухолевые процессы

Глюкокортикоиды (ГК) являются мощным инструментом в онкологии, но их применение должно быть строго целевым. Они незаменимы для контроля симптомов, лечения лимфопролиферативных заболеваний и управления осложнениями. Однако в контексте современной иммунотерапии и при длительном применении при некоторых солидных опухолях их про-опухолевый потенциал требует взвешенного подхода. Решение о назначении всегда принимается на основе баланса между пользой для качества жизни/контроля конкретных осложнений и потенциальными рисками, которые могут повлиять на эффективность противоопухолевого лечения.

Однако недавние исследования выявили, что даже небольшие дозы ГК, таких как дексаметазон и преднизолон, могут существенно снизить или полностью подавить эффективность иммунотерапии рака. Это открытие побудило учёных глубже изучить взаимодействие между иммунными клетками, опухолями и этими препаратами. Эксперименты показали, что снижение эффективности иммунотерапии под воздействием дексаметазона связано с повышенной активностью особого типа макрофагов (TREM2+). Хотя макрофаги обычно уничтожают бактерии и раковые клетки, в некоторых случаях они начинают защищать опухоль и вырабатывать иммуносупрессивные сигнальные молекулы. Учёные обнаружили, что ключевую роль в этом процессе играет малоизученный белок цистатин С (CyC), ранее связываемый только с заболеваниями почек. Под воздействием ГК макрофаги начинают производить большое количество CyC, что подавляет иммунотерапию и стимулирует рост опухоли [26].

Также в исследовании впервые были выявлены негеномные эффекты ГК на сократительные функции лимфатических сосудов и узлов. С иммунологической перспективы, лимфоток, который обеспечивается сокращениями лимфатических сосудов, играет важную роль в доставке антигенов и антигенпрезентирующих клеток в лимфатические узлы. В терапевтических концентрациях ГК повышают тонус лимфатических сосудов и узлов, увеличивают частоту сокращений и снижают их амплитуду. Механизмы действия ГК включают активацию α-адренорецепторов и сигнального пути RhoA/ROCK, а также ингибирование синтеза оксида азота и простагландина I2 эндотелиальными клетками. Эти изменения в функционировании лимфатических сосудов и узлов влияют на транспорт лимфы, скорость доставки антигенов в лимфатические узлы и выход лимфоцитов, что, в свою очередь, регулирует иммунные реакции [27].

Исследования однозначно демонстрируют, что при онкологических заболеваниях происходит сложное изменение секреции гормонов надпочечников. Это не просто пассивная реакция на стресс, а активный компонент патогенеза, который напрямую влияет на прогрессирование опухоли, метастазирование и общее состояние пациента, формируя порочный круг.

Постоянная активация симпатоадреналовой системы теоретически должна приводить к гиперплазии хромаффинных клеток, продуцирующих катехоламины. Гистологические доказательства у людей менее изучены. Однако экспериментальные исследования на животных, подвергнутых хроническому стрессу, демонстрируют увеличение размера и пролиферативной активности мозгового слоя.

Морфофункциональные изменения в надпочечниках при хроническом стрессе

Известные в литературе патологоанатомические изменения в надпочечниках не содержат развёрнутых данных об изменениях при онкологических процессах, только при следующих состояниях:

• Надпочечники как мишень при гематогенных метастазах. Морфология соответствует первичной опухоли.

• Диффузная или узловая гиперплазия коры надпочечников при эктопическом АКТГ-синдроме.

• Истощение липидных запасов в пучковой зоне коры, что визуализируется как исчезновение «пенистой» вакуолизированной цитоплазмы и появление компактных эозинофильных клеток.

• Лимфоцитарная инфильтрация и разрушение коры с последующим фиброзом при болезни Аддисона.

Гипертрофия надпочечников связана с фазами стрессового ответа, что указывает на её изменчивость. В отличие от типичных колебаний функциональных показателей, хроническая гипертрофия надпочечников проявляет значительную степень вариабельности. Эти различия становятся очевидными при сравнении влияния различных стимулов, таких как физическая нагрузка, гипоксия, гипокинезия, электроболевое раздражение, прерывистая иммобилизация и скученное содержание крыс. Вариабельность хронической стрессовой гипертрофии обусловлена специфическими особенностями

повреждений, оказывающими влияние на надпочечники. Основная часть стрессовой гипертрофии надпочечников происходит в пучковой зоне, где наблюдается увеличение размеров клеток, их ядер, а также митохондрий и поверхности гладкого эндоплазматического ретикулума. Однако следует отметить, что большинство существующих исследований относится к кратковременному воздействию нагрузок, в то время как работы, посвящённые хронической гипертрофии надпочечников, встречаются редко [28].

Исследования показывают, что изменения в структуре и функции надпочечников могут быть связаны с нервной регуляцией и стрессом, а не только с эндокринными заболеваниями. Надпочечники иннервируются эфферентными и афферентными нервными волокнами, а также содержат многочисленные ганглиозные клетки и микроганглии. Регуляция их секреции происходит через нервные импульсы и гуморальные механизмы, что увеличивает скорость реакций. В одном из исследований провели анализ надпочечников мужчин 35–55 лет, погибших в результате несчастных случаев. Были выявлены микроганглии с различным количеством клеток и типами нейронов, а также характерными вздутиями на концах дендритов, что свидетельствует о реактивных изменениях нейронов в ответ на травму. Основные моменты изменений: надпочечники реагируют на стресс через нервную систему. Исследованы ганглии и нейроны, показывающие разнообразие клеток. Замечаемые изменения, такие как вздутия на концах дендритов (Кюгель-феномен), указывающие на симптомы возбуждения, свидетельствуют о реактивных изменениях в нейронах, которые, очевидно, являются ответом на травму организма [29].

ОБСУЖДЕНИЕ

Утверждение, что изменения надпочечников при онкологии не описано, не совсем достоверно. Изменения при раке – это, в первую очередь, «стрессовая инволюция» и гиперплазия в ответ на паранеопластические синдромы. Эти находки являются неспецифическим маркером системной стресс-реакции, в которой опухоль выступает в роли хронического стрессора, и хорошо документированы в патоморфологической литературе, однако существующие описания остаются недостаточно полными и систематизированными – в частности, практически отсутствуют комплексные исследования, коррелирующие специфику морфологических изменений в надпочечниках с первичными локализациями опухолей (например при раке лёгкого, поджелудочной железы или молочной железы), их гистологическими типами, стадией заболевания и вовлечением других органов-мишеней стрессорного ответа, таких как гипофиз, щитовидная железа и иммунокомпетентная ткань.

Перспектива исследования заключается в изучении влияния эндокринной системы на метастазирование и развитие новообразований. Надпочечники, как орган чувствительный к изменениям внутренней среды организма, играют в этом процессе значительную роль. Кора надпочечников отвечает за поддержание гомеостаза, регулируя уровень кортизола, альдостерона и половых гормонов (андрогенов и, в меньшей степени, эстрогенов). Мозговой слой надпочечников, в свою очередь, управляет реакцией на стресс, выделяя адреналин и норадреналин. Изменения внутренней среды организма, способствующие развитию опухолевого процесса и метастазированию, часто связаны с гормональными нарушениями и сбоями в регуляторных связях между центральными и периферическими эндокринными органами. Рост опухоли сам по себе является стрессовым фактором для организма. Ключевую роль в реакции на стресс играют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатоадреналовая системы, в обеих из которых надпочечники занимают важное место [30].

Срыв механизмов стресс-адаптации проявляется глубокой дезорганизацией компенсаторных процессов, которая сопровождается комплексом молекулярно-клеточных нарушений. Хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при опухолевом процессе приводит к продолжительной компенсаторной гиперфункции надпочечников, которая завершается их функциональным истощением. Это истощение характеризуется не только постепенной атрофией пучковой зоны коры надпочечников, но и хронической гиперстимуляции АКТГ, прогрессирующим апоптозом стероидогенных клеток, опосредованным оксидативным стрессом и митохондриальной дисфункцией [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования морфологического состояния надпочечников показывают их роль в формировании защитных и адаптивных реакций организма. Микроскопические изменения в корковой зоне надпочечников, возникающие в процессе перенесенного стресса, проявляются волнообразно и сопровождаются признаками отёка и дистрофии на фоне повышенной функциональной нагрузки. Микроскопические характеристики надпочечников подтвердили этапность изменений коры, а также участие их гормонов в регулировании как нормальных, так и патологических состояний, оказывая влияние на развитие защитных механизмов адаптации [34].

В отдельных исследованиях рассматриваются морфологические изменения надпочечников в условиях стресса, однако большинство работ сосредоточено на патоморфологии надпочечников при различных формах новообразований самих надпочечников. В научной литературе практически отсутствуют исследования, в которых бы предоставлялась полная и точная информация о состоянии надпочечников при различных онкологических заболеваниях других органов. Также недостаточно исследований, направленных на изучение морфологии надпочечников при онкологических заболеваниях с учётом их морфофункционального строения.

Учитывая вышеизложенное, необходимо исследовать морфофункциональное состояние надпочечников при различных онкопатологиях, а также связь изменений в надпочечниках с метастазированием и проводимым лечением, чтобы лучше понять механизмы онкопатологии и формирование системной реакции организма.

Литература [References]

1 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. 2017;250. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen. 2017;250. (In Russ.)

2 Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX века и первом десятилетии XXI века. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;67(3):32-36. Garin A.M. EVOLUTION AND REVOLUTIONARY EVENTS IN ONCOLOGY IN THE END OF XX – BEGINNING OF XXI CENTURY. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2012;67(3):32-36. https://doi.org/10.15690/vramn.v67i3.182 (In Russ.)

3 Mete O, Asa SL, Giordano TJ, Papotti M, Sasano H, Volante M. Immunohistochemical Biomarkers of Adrenal Cortical Neoplasms. Endocr Pathol. 2018;29(2):137-149. https://doi.org/10.1007/s12022-018-9525-8 PMID: 29542002.

4 Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;29(5):723-736. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.002 PMID: 27165744

5 Colombo C, Ceruti D, Succi M, De Leo S, Trevisan M, Moneta C, et al. Impact of systemic treatments for advanced thyroid cancer on the adrenal cortex. *Eur Thyroid J.* 2024;13(3):e230246. https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0246 PMID: 38642580

6 Taşcă C, Stefăneanu L. Ultrastructural pathology of the adrenal gland in Cushing's syndrome. *Endocrinologie.* 1979;17(3):157-162. PMID: 504955

7 Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27-41. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025 PMID: 31315034

8 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-899. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025 PMID: 20303878

9 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-330. https://doi.org/10.1038/nature21349 PMID: 28102259

10 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989;8(2):98-101. PMID: 2673568

11 Кобляков В.А. Роль вне- и внутриклеточного значения pH в регуляции опухолевого процесса. *Цитология.* 2021;63(6):531-537. Koblyakov V.A. The role of extracellular and intracellular pH in the regulation of the tumor process. *Cytology.* 2021;63(6):531-537. (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0041377121060079

12 Abdullah S, Chakraborty R, Kumkar PS, Debnath B, Bala A. Molecular Pathogenesis, Organ Metastasis, and Targeted Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2024;43(3):13-38. https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2024051317 PMID: 38608143

13 Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022;22(1):19-31. https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003073 PMID: 34510016.

14 Титов К.С., Гомберг М.А., Неретин Е.Ю., Маркин А.А. Особенности прогноза и лечения у пациентов с ВИЧ-ассоциированными злокачественными опухолями кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(4):510-515.Titov K.S., Gomberg M.A., Neretin E.Yu., Markin A.A. Prognosis and treatment of HIV-associated malignant skin tumors. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2022;21(4):510-515. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202221041510

15 Quinn KM, Kartikasari AER, Cooke RE, Koldej RM, Ritchie DS, Plebanski M. Impact of age-, cancer-, and treatment-driven inflammation on T cell function and immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2020;108(3):953-965. https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0520-466R PMID: 32678927

16 Салухов В.В., Харитонов М.А., Варавин Н.А., Красовская А.С., Сантаков А.А. Влияние стресса на гемостаз. *Consilium Medicum.* 2023;25(2):91–94. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Varavin N.A., Krasovskaya A.S., Santakov A.A. Impact of stress on hemostasis: A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(2):91–94. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2023.2.202183

17 N Augustine T. The aegis: platelets as biomarkers of tumor progression. *Biomark Med.* 2020;14(7):573-585. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0514 PMID: 32462904

18 Li S, Lu Z, Wu S, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nat Rev Cancer.* 2024;24(1):72-87. https://doi.org/10.1038/s41568-023-00639-6 PMID: 38040850

19 Miller J, Dreczkowski G, Ramage MI, Wigmore SJ, Gallagher IJ, Skipworth RJE. Adipose depot gene expression and intelectin-1 in the metabolic response to cancer and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(4):1141-1153. https://doi.org/10.1002/jcsm.12568 PMID: 32232960

20 Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Ограничение активности симпатоадреналовой системы и устойчивость организма к стрессу. *Вестник ВГМУ.* 2020;19(6):41-53. Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. the restriction of sympathoadrenal system activity and the body's resistance to stress. *Vestnik VGMU.* 2020;19(6):41-53. (In Russ.) https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.41

21 Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12242. Published 2021 Nov 12. https://doi.org/10.3390/ijms222212242 PMID: 34830130

22 Li X, Kuang W, Qiu Z, Zhou Z. G protein-coupled estrogen receptor: a promising therapeutic target for aldosterone-induced hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1226458. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226458 PMID: 37664844

23 Jagielo AD, Benedict C, Spiegel D. Circadian, hormonal, and sleep rhythms: effects on cancer progression implications for treatment. *Front Oncol.* 2023;13:1269378. Published 2023 Sep 7. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269378 PMID: 37746277

24 Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med.* 2006;12(8):939-944. https://doi.org/10.1038/nm1447 PMID: 16862152

25 Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371-377. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1542 PMID: 16303835

26 Kleeman SO, Thakir TM, Demestichas B, Mourikis N, Loiero D, Ferrer M, et al. Cystatin C is glucocorticoid responsive, directs recruitment of Trem2+ macrophages, and predicts failure of cancer immunotherapy. *Cell Genom.* 2023;3(8):100347. Published 2023 Jun 23. https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100347 PMID: 37601967

27 Лобов Г.И., Унт Д.В. Глюкокортикоиды стимулируют сократительную активность лимфатических сосудов и узлов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017;16(4):73–79. Lobov G.I., Unt D.V. Glucocorticoids stimulate the contractile activity of lymphatic vessels and lymph nodes. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2017;16(4):73–79. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-73-79
28 Городецкая И.В. Влияние тиреоидного статуса на интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2010;9(4): 24-33. Gorodetskaya I.V. The effect of thyroid status on the intensity of stress response during chronic stress exposure. *Bulletin of Vitebsk State Medical University.* 2010;9(4):24-33. (In Russ.)
29 Каргина-Терентьева, Р.А. Реактивные изменения в микроганглиях надпочечника человека при стрессовых состояниях организма. *Фундаментальные исследования.* 2006;3:62-63. Kargina-Terentyeva, R.A. Reactive changes in the microganglia of the human adrenal gland under stress conditions of the body. *Fundamental research.* 2006;3:62-63. (In Russ.)
30 Kennel KB, Bozlar M, De Valk AF, Greten FR. Cancer-Associated Fibroblasts in Inflammation and Antitumor Immunity. *Clin Cancer Res.* 2023;29(6):1009-1016. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1031 PMID: 36399325
31 Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190:198-206. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.006 PMID: 30959152
32 McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2017;1:2470547017692328. https://doi.org/10.1177/2470547017692328 PMID: 28856337
33 Ажикова А.К., Самотруева М.А., Смирнов А.В., Замлелов А.А. Морфофункциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса крыс в динамике ожоговой травмы. *Морфологические ведомости.* 2020;28(2):9-17. Azhikova A.K., Samotrueva M.A., Smirnov A.V., Zamlelov A.A. The morphological and functional state of the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats in burn injury dynamics. *Morphological Newsletter.* 2020;28(2):9-17. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/mv-mn

Авторская справка

Шалатова Марина Алексеевна
Соискатель кафедры патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.
ORCID 0009-0001-7658-8547; marina.shalatowa@gmail.com
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Юсупова Александра Альбертовна
Аспирант кафедры патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.
ORCID 0009-0000-8687-4312; aleksandra-yusup@mail.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Алябьев Федор Валерьевич
Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.
ORCID 0000-0003-4438-1717; alfedval@mail.ru
Вклад автора в статью: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Русских Андрей Николаевич
Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.
ORCID 0000-0002-2548-8044; chegevara-84@mail.ru
Вклад автора в статью: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Слезкин Михаил Игоревич
Врач судебно-медицинский эксперт отделения судебно-гистологической экспертизы, Областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Тюмень.
ORCID: 0009-0004-6484-3370; smimmm5@gmail.com
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Плахотников Артем Вячеславович
Заведующий Северо-Енисейским отделением судебно-медицинской экспертизы, Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы.
ORCID 0000-0003-3614-9416; artem5378@mail.ru
Вклад автора в статью: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Author's reference

Marina A. Shalatova
Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.
ORCID 0009-0001-7658-8547; marina.shalatowa@gmail.com
Author's contributions: source analysis, analysis, and summary of the obtained data.

Aleksandra A. Yusupova
Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.
ORCID 0009-0000-8687-4312; aleksandra-yusup@mail.ru
Author's contributions: source analysis, analysis, and summary of the obtained data.

Fedor V. Alyab'ev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.
ORCID 0000-0003-4438-1717; alfedval@mail.ru
Author's contribution to the article: development of the study concept, formulation of the research objectives, work with sources, analysis and synthesis of the obtained data.

Russkikh Andrey Nikolaevich
Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.
ORCID 0000-0002-2548-8044; chegevara-84@mail.ru
Author's contribution to the article: development of the study concept, formulation of the research objectives, work with sources, analysis and synthesis of the obtained data.

Mikhail I. Slezkin
Forensic Medical Examiner, Forensic Histology Department, Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Examination, Tyumen.
ORCID: 0009-0004-6484-3370; smimmm5@gmail.com
Author's contribution: source analysis, data analysis, and summary.

Artem Vyacheslavovich Plakhotnikov
Head of the Severo-Yenisei Forensic Medical Examination Department, Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination.
ORCID 0000-0003-3614-9416; artem5378@mail.ru
Author's contribution to the article: development of the study concept, formulation of the study objectives, source analysis, data analysis, and summary.

Статья поступила 15.11.2025
Одобрена после рецензирования 26.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 15th 2025
Approwed after reviewing December, 26th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.4
УДК 612.858.7:612.015.3

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ СИНТЕЗА ПЕРИЛИМФЫ ВО ВНУТРЕННЕМ УХЕ

Е.Н. Морозова, Е.А. Балянова, В.Н. Морозов, С.В. Заболотная, Т.А. Михайлик

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, д. 85, корп. 10, г. Белгород, 308015, Россия

Резюме. Целью работы явилось обобщить и систематизировать данные научной литературы, касающиеся синтеза перилимфы во внутреннем ухе. Поиск источников проведён с использованием системы по биомедицинским исследованиям Pubmed и научной электронной библиотеки Elibrary до 01.08.2025 года. Существует две основные гипотезы синтеза перилимфы. Гипотеза I – формирование перилимфы путём фильтрации плазмы крови из сосудов внутреннего уха. От лабиринтной артерии отходят артериолы, разделяющиеся на капилляры, имеющие поры для прохождения молекул, которые отфильтровываются гематолабиринтным барьером. Из-за градиента давления ионы натрия и калия, а также молекулы до 100 дальтон проходят через капилляры, образуя первичный фильтрат крови, который поступает в перилимфатическое пространство, где его клетки регулируют состав перилимфы. Перилимфа удаляется из внутреннего уха через перилимфатический проток в субарахноидальное пространство, где она смешивается с ликвором. Гипотеза II – формирование перилимфы из ликвора. Это возможно только при условии повреждения барьера, который отделяет ликвор от перилимфы в области перилимфатического протока. Такое сообщение позволяет ликвору непосредственно влиять на объём и состав перилимфы, если формирование жидкости из плазмы крови затруднено (например, при гиповолемии). Ликвор может выступать буфером ионов, если местная регуляция ионного состава нарушена, является средой, в которую выделяются продукты метаболизма из перилимфатического пространства. В настоящее время вопрос синтеза перилимфы остается изученным не до конца и для внесения полной ясности необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: внутреннее ухо / inner ear [D007758]; перилимфа / perilymph [D010543]; сосудистая полоска / stria vascularis [D013316]; гематолабиринтный барьер / blood-labyrinth barrier [D001812 (blood-Brain Barrier)*]; спиральный орган / organ of Corti [D009915]; эндолимфа / endolymph [D004710]; ликвор / cerebrospinal fluid [D002555]; улитка / cochlea [D003051]; гомеостаз / homeostasis [D006706]; ионный баланс / ion balance [D007477 (Ions)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Морозова Е.Н., Балянова Е.А., Морозов В.Н., Заболотная С.В., Михайлик Т.А. Современные представления о механизмах синтеза перилимфы во внутреннем ухе. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):113–120. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.4

MODERN IDEAS ABOUT THE MECHANISMS OF PERILYMPH SYNTHESIS IN THE INNER EAR

Elena N. Morozova, Ekaterina A. Balyanova, Vitaliy N. Morozov, Svetlana V. Zabolotnaya, Tamara A. Mikhaylik

Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, bldg. 10, Belgorod, 308015, Russia

Abstract. The aim of the work was to summarize and systematize the scientific literature data on the synthesis of perilymph in the inner ear. The search for sources was carried out using the Pubmed biomedical research system and the Elibrary scientific electronic library until 01.08.2025. There are two main hypotheses for the synthesis of perilymph. Hypothesis I. – the formation of perilymph by filtration of blood plasma from the vessels of the inner ear. Arterioles branch off from the labyrinthine artery, dividing into capillaries with pores for the passage of molecules, which are filtered out by the blood-labyrinth barrier. Due to the pressure gradient, sodium and potassium ions, as well as molecules up to 100 daltons, pass through the capillaries, forming a primary blood filtrate. It enters the perilymphatic space, where its cells regulate the composition of the perilymph. The perilymph is removed from the inner ear through the perilymphatic duct into the subarachnoid space, where it mixes with cerebrospinal fluid. Hypothesis II. – formation of perilymph from cerebrospinal fluid. This is possible only if the barrier that separates the cerebrospinal fluid from the perilymph in the area of the perilymphatic duct is damaged. Such a message allows the cerebrospinal fluid to directly affect the volume and composition of the perilymph if the formation of fluid from blood plasma is difficult (for example, with hypovolemia). Cerebrospinal fluid can act as an ion buffer if the local regulation of the ionic composition is disrupted, it is a medium into which metabolic products are released from the perilymphatic space. Currently, the issue of perilymph synthesis remains not fully understood, and additional research is needed to clarify the issue.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Morozova E.N., Balyanova E.A., Morozov V.N., Zabolotnaya S.V., Mikhaylik T.A. Modern ideas about the mechanisms of perilymph synthesis in the inner ear. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):113–120. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.4

© Морозова Е.Н., Балянова Е.А., Морозов В.Н., Заболотная С.В., Михайлик Т.А., 2025
✉ Морозова Елена Николаевна, tiger2910@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Потеря слуха является наиболее распространённым нарушением сенсорной функции, которым страдает около 466 миллионов населения земного шара, и предполагается вовлечение 900 миллионов человек к 2050 году [1]. В большинстве своём снижение слуха связано с нейросенсорной тугоухостью, причиной которой являются дефекты улитки и её спирального органа. Часто нарушение слуховой функции сочетается с вестибулярными симптомами, как при болезни Меньера, характеризующейся постепенной потерей слуха, головокружением, шумом в ушах [2]. При этом заболевании медикаментозная терапия является симптоматической, а при глубоких нарушениях слуха и вестибулярной функции прибегают к хирургических методам, таким как лабиринтэктомия. Морфологический материал, полученный после операции, представляет большой интерес для изучения, поскольку прижизненная биопсия этого органа для постановки диагноза на клеточном уровне, прогнозирования заболевания или проведения таргетной терапии технически, в настоящий момент, невозможна из-за локализации внутреннего уха в плотной каменистой части височной кости [3, 4].

На сегодня оценка тяжести нейросенсорной тугоухости и вестибулярной дисфункции основывается на данных аудиометрии, записи слуховых реакций ствола мозга и тестов вестибулярного аппарата, а компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют визуализировать только выраженные аномалии развития внутреннего уха из-за низкой разрешающей способности. Таким образом, в режиме реального времени, идеальным диагностическим (прогностическим) тестом представляется взятие образца перилимфы – внеклеточной жидкости, омывающей большинство типов клеток внутреннего уха и обогащённой белками, секретируемыми этими клетками. Перилимфа человека имеет диагностическую ценность при различных причинах нейросенсорной тугоухости, поскольку, как стало известно, она характеризуется своеобразным протеомом, то есть набором уникальных белков, которые могут быть использованы в диагностических и прогностических целях [5]. Логично предположить, что на её состав также оказывают влияние источники её синтеза, которые на сегодняшний день остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА – обобщить и систематизировать данные научной литературы, касающиеся синтеза перилимфы во внутреннем ухе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы по теме статьи проведён с использованием поисковой системы по биомедицинским исследованиям Pubmed и научной электронной библиотеки Elibrary до 01.08.2025 года включительно по следующим ключевым словам: внутреннее ухо, спиральный орган, перилимфа, inner ear, spiral organ, perilymph. Анализировались только оригинальные исследования вне зависимости от даты, языка и типа публикации (full text или abstract) (обзоры, систематические обзоры и мета-анализы не брались в рассчёт). В выбранных работах также проанализированы списки использованной литературы для расширения объёма исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перилимфа – это жидкость, заполняющая пространство между костным и перепончатым лабиринтами, включая вестибулярную и барабанную лестницы спирального канала улитки. Она выполняет ряд функций [6, 7], приведённых ниже.

1. Трофическая: минеральные соли, глюкоза, кислород и аминокислоты, входящие в состав перилимфы питают волосковые клетки спирального органа, пятен и ампулярных гребешков.

2. Поддержание ионного баланса: в перилимфе, в отличие от эндолимфы, содержится большое количество ионов натрия (Na^+) и калия (K^+), что позволяет ей формировать эндокохлеарный потенциал. Он оказывает влияние на мембранный потенциал волосковых клеток, создавая у них высокий уровень поляризации.

3. Передача звукового сигнала: перилимфа является связующим звеном в слуховом анализаторе, так как механические колебания слуховых косточек трансформируются в колебания жидкости – перилимфы в области овального окна.

Исследования показали, что перилимфа является динамической средой внутреннего уха. Её состав зависит от состояния организма, возраста человека, наличия заболеваний, приёма фармакологических препаратов [5, 8, 9].

Согласно данным литературы, существует две основные гипотезы синтеза перилимфы [10].

Гипотеза I. Формирование перилимфы путём фильтрации плазмы крови из сосудов внутреннего уха.

Гипотеза II. Формирование перилимфы из спинномозговой жидкости (ликвора).

Согласно первой гипотезе, синтез перилимфы связан с сосудами сосудистой полоски, расположенной на латеральной стенке улиткового протока,

то есть с кровоснабжением органа, представленным на рисунке 1.

При этом, внутриорганная циркуляция крови во внутреннем ухе имеет свои особенности. Так, проникновение питательных веществ из крови в его полости осуществляется через специализированную барьерную систему. Она является многокомпонентной и разграничивает жидкости внутреннего уха от крови, циркулирующей в капиллярах микроциркуляторного русла, и других межклеточных жидкостей, поддерживая их специфические физиологические функции.

Барьерная система имеет следующие три составляющие.

1. Гематолабиринтный барьер характеризуется наличием капилляров нефенестрированного типа, в которых эндотелиальные клетки соединены плотными контактами, что обеспечивает снижение скорости проникновения соединений с увеличивающейся молекулярной массой из крови в перилимфу (рис. 2, 3, табл. 1). В улитке одним из составляющих гематолабиринтного барьера является гематоэндолимфатический барьер, имеющий более сложное строение. В нём соединённые плотными контактами эндотелиальные клетки отделяют просвет сосуда от пространства сосудистой полоски, содержащем жидкость. Соединённые плотными контактами краевые клетки эпителия сосудистой полоски вместе с клетками эндотелия сосудов ограничивают вышеуказанное пространство, которое отделяет жидкость в нём от эндолимфы [11, 12]. Основной функцией барьера является поддержание гомеостаза эндо- и перилимфы, защита от вредоносных веществ, содержащихся в крови, обеспечение стабильности сенсорных клеток.

2. Барьер между стенкой перилимфатического протока, в который оттекает перилимфа из барабанной лестницы, и субарахноидальным пространством, в котором циркулирует спинномозговая жидкость. Установлено, что изменения давления ликвора могут передаваться в перилимфатическое пространство через перилимфатический проток, так же как и изменения концентрации белков и мочевины в ликворе сопровождаются изменением их уровней в перилимфе [13].

3. Барьер на границе среднего и внутреннего уха – образован мембраной, закрывающей круглое окно, ведущее в барабанную лестницу перилимфатического пространства. В эксперименте установлена проницаемость данной мембраны для ототоксических препаратов, бактериальных токсинов, которые могут быть причиной повреждения сенсорных клеток лабиринта и расстройств функции слуха и равновесия [13, 14, 15].

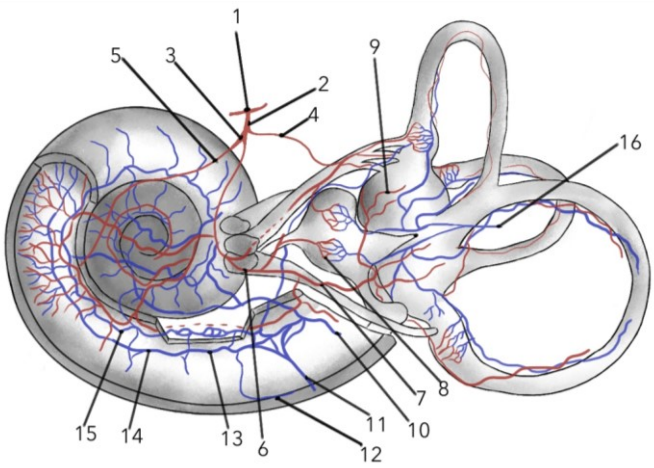


Рисунок 1. Строение кровеносного русла внутреннего уха: 1 – передняя нижняя мозжечковая артерия; 2 – лабиринтная артерия; 3 – общая улитковая артерия; 4 – передняя вестибулярная артерия; 5 – собственная улитковая артерия; 6 – преддверно-улитковая артерия; 7 – вестибулярная ветвь; 8 – артерия мешочка; 9 – артерия маточки; 10 – задняя вестибулярная вена; 11 – вена канальца улитки; 12 – вена окна улитки; 13 – улитковая ветвь; 14 – задняя спиральная вена; 15 – передняя спиральная вена; 16 – вена водопровода преддверия (Источник: Denjiro Nabeya, 1923).

Figure 1. The structure of the bloodstream of the inner ear: 1 – anterior inferior cerebellar artery; 2 – labyrinthine artery; 3 – common cochlear artery; 4 – anterior vestibular artery; 5 – proper cochlear artery; 6 – vestibulocochlear artery; 7 – vestibular branch; 8 – saccule artery; 9 – utricle artery; 10 – posterior vestibular vein; 11 – cochlear canal vein; 12 – cochlear window vein; 13 – cochlear branch; 14 – posterior spiral vein; 15 – anterior spiral vein; 16 – vestibular aqueduct vein (Source: Denjiro Nabeya, 1923)

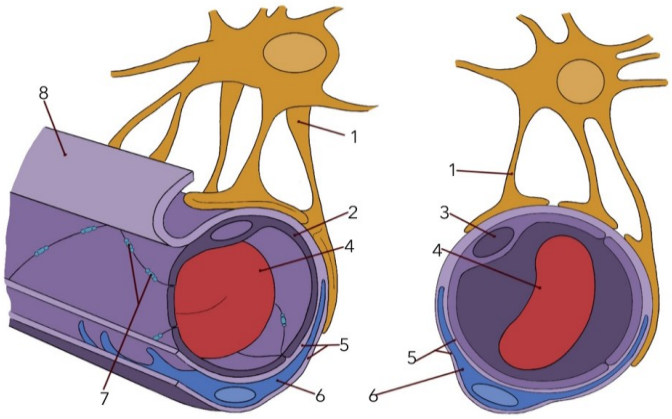


Рисунок 2. Схема гематолабиринтного барьера: 1 – периваскулярные макрофагоподобные меланоциты (резидентные макрофаги с характеристиками меланоцитов); 2 – эндотелиальная клетка кровеносного капилляра; 3 – ядро эндотелиальной клетки; 4 – эритроцит; 5, 8 – базальная мембрана; 6 – перицит; 7 – плотный контакт (Источник: Xiaorui Shi, 2017)

Figure 2. Schematic diagram of the blood-labyrinth barrier: 1 – perivascular macrophage-like melanocytes (resident macrophages with melanocyte characteristics); 2 – endothelial cell of the blood capillary; 3 – endothelial cell nucleus; 4 – erythrocyte; 5, 8 – basement membrane; 6 – pericyte; 7 – tight junction (Source: Xiaorui Shi, 2017)

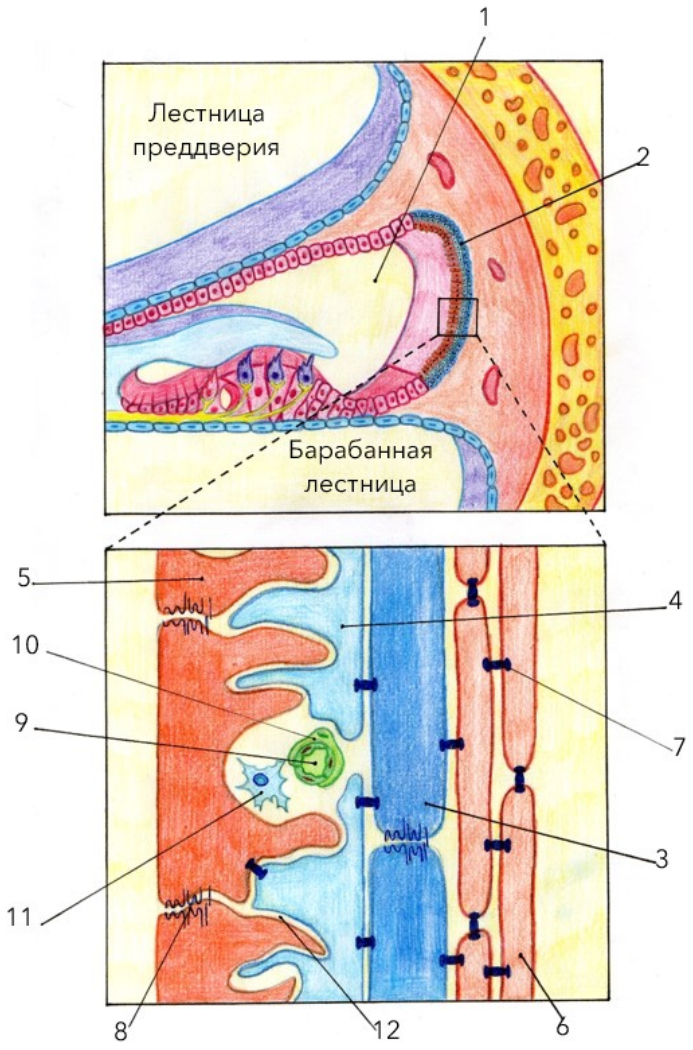


Рисунок 3. Сосудистая полоска: 1 – улитковый проток; 2 – сосудистая полоска; 3 – базальная клетка; 4 – промежуточная клетка; 5 – краевая клетка; 6 – фиброцит; 7 – щелевой контакт; 8 – плотный контакт; 9 – кровеносный капилляр; 10 – перицит; 11 – периваскулярный макрофагоподобный меланоцит; 12 – пространство сосудистой полоски (Источник: Sonny Bovee et al., 2024)
Figure 3. Stria vascularis: 1 – cochlear duct; 2 – stria vascularis; 3 – basal cell; 4 – intermediate cell; 5 – marginal cell; 6 – fibrocyte; 7 – gap junction; 8 – tight junction; 9 – blood capillary; 10 – pericyte; 11 – perivascular macrophage-like melanocyte; 12 – space of the stria vascularis (Source: Sonny Bovee et al., 2024)

В целом, клеточный состав гематолабиринтного барьера и барьера на границе среднего и внутреннего уха схожий, а в барьере между перилимфой и спинномозговой жидкостью, помимо эндотелиальных клеток и базальной мембраны, выявляется ещё два вида клеток (табл. 2) [13].

Проницаемость всех барьеров внутреннего уха для молекул веществ составляет приблизительно до 100 дальтон, из чего следует, что молекулы, имеющие меньший размер, например молекула глицерина (92 дальтона), будет свободно проникать в перилимфатическое пространство, а молекула преднизолона (360 дальтонов), уже проникнуть в него не сможет [17, 18].

По данным литературы, ионный и белковый состав перилимфы и плазмы крови сходен, что свидетельствует об их родстве и является одним из подтверждений гипотезы I [19] (табл. 3, 4).

Вероятный механизм синтеза перилимфы, согласно этой гипотезе, включает два этапа:

А. Система притока или синтеза перилимфы.

Лабиринтная артерия разветвляется на артериолы, от них в свою очередь отходит сеть капилляров, пронизывающие стенку преддверия и улитки костного лабиринта. Они имеют высокую проницаемость, а также поры и щели для прохождения молекул, которые отфильтровываются гематолабиринтным барьером. Из-за градиента давления ионы натрия и калия, а также молекулы до 100 дальтон проходят через капилляры, образуя первичный фильтрат крови. Фильтрат крови попадает в перилимфатическое пространство, где клетки его стенки и пространства регулируют состав перилимфы [20] (табл. 5).

Б. Система оттока или удаления перилимфы.

Перилимфа удаляется из внутреннего уха через перилимфатический проток, проходящий в канальце улитки. Этот проток соединяет перилимфатическое пространство с субарахноидальным пространством, где перилимфа смешивается с ликвором [21].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что плазма крови сосудов внутреннего уха является одним из вероятных источников образования перилимфы.

Таблица 1. Характеристика клеток гематолабиринтного барьера
Table 1. Characteristics of the cells of the blood-labyrinth barrier

Название клетки	Местонахождение	Особенности морфологии	Функция
Эндотелиальные клетки	Выстилают внутреннюю поверхность кровеносных капилляров костного лабиринта (улитки и преддверия)	Плоские клетки, выпячивающиеся в просвет капилляров; соединены плотными контактами	Ограничивают проницаемость сосудов, что препятствует свободному попаданию молекул из крови в перилимфу; обеспечивают селективный транспорт ионов, глюкозы и других веществ, необходимых для поддержания нормальной функции внутреннего уха; участвуют в эндоцитозе некоторых веществ
Перициты	Окружают эндотелиальные клетки капилляров. Расположены снаружи базальной мембраны	Перициты имеют отростки, охватывающие эндотелиальные клетки; содержат сократительные белки (актин, миозин), влияющие на тонус сосудов; тесно связаны с эндотелиальными клетками посредством контактов и сигнальных молекул	Обеспечивают механическую поддержку сосудистой стенки; влияют на проницаемость сосудов; секретируют факторы роста, которые влияют на эндотелиальные клетки и базальную мембрану; способны к фагоцитозу погибших клеток
Базальные клетки (основной слой)	Окружают эндотелиальные клетки и перициты, образуя внешний слой капилляра и отделены от них базальной мембраной	Образует сплошной слой; он имеет сетчатую структуру; базальная мембрана состоит из коллагена IV типа, протеогликанов (гепарансульфат), ламинина, фибронектина и других компонентов	Ограничивает проницаемость сосудов для крупных молекул; обеспечивает поддержку сосудистой полоски; участвует в регуляции пролиферации, миграции и дифференцировки эндотелиальных клеток и перицитов
Периваскулярные макрофагоподобные меланоциты [16]	Залегают между пограничным и базальным слоями клеток сосудистой полоски	Имеют дендритные отростки, контактирующие со стенкой капилляра; в цитоплазме содержат гранулы меланина; положительны к некоторым маркерам поверхности макрофагов (F4/80, CD68, CD11b) и меланоцитов (GSTα4, GST, Kir4.1)	Играют важную роль в регуляции целостности барьера между кровью капилляров и жидкостью в полости сосудистой полоски, а также в поддержании нормального порога слуха

Таблица 2. Клеточный состав барьера между перилимфой и спинномозговой жидкостью
Table 2. Cellular composition of the barrier between perilymph and cerebrospinal fluid

Клетки	Локализация	Морфология	Функции
Астроциты	Сенсорный эпителий Кортиева органа (данное утверждение является спорным)	Имеют характерную звёздчатую форму, контактируя многочисленными отростками с нейронами и капиллярами	Обеспечивают структурную и метаболическую поддержку нейронов слухового и вестибулярного нервов; участвуют в регуляции концентрации ионов (особенно калия) в микроокружении нейронов; удаляют нейротрансмиттеры (например, глутамат) из синаптической щели, предотвращая эксайтотоксичность; участвуют в формировании гематоневрального барьера в слуховом нерве; в ответ на повреждение могут подвергаться реактивному глиозу, изменяя свою морфологию и функцию, что может влиять на выживаемость нейронов
Микроглия	В сенсорных эпителиях Кортиева органа (количество клеток небольшое в нормальных условиях, но их количество может увеличиваться при повреждении)	В состоянии покоя имеют разветвленную форму с длинными отростками; при активации принимают амёбоидную форму и становятся фагоцитами	Выполняют функцию иммунного надзора, мониторя микроокружение на предмет повреждений или инфекций; фагоцитируют поврежденные клетки и патогены; секретируют цитокины и другие факторы, регулирующие воспаление

Таблица 3. Ионный состав перилимфы, эндолимфы, плазмы крови и ликвора
Table 3. Ionic composition of perilymph, endolymph, blood plasma and cerebrospinal fluid

Вид иона	Перилимфа	Эндолимфа	Кровь	Ликвор
Натрий (Na^+)	140 ммоль/л	15 ммоль/л	135–145 ммоль/л	138–150 ммоль/л
Калий (K^+)	5 ммоль/л	150 ммоль/л	3,5–5,0 ммоль/л	2,5–3,5 ммоль/л
Хлор (Cl^-)	110 ммоль/л	20 ммоль/л	95–105 ммоль/л	115–130 ммоль/л

Таблица 4. Содержание белков в перилимфе, эндолимфе, плазме крови и ликворе
Table 4. Protein content in perilymph, endolymph, blood plasma and cerebrospinal fluid

Белки	Перилимфа	Эндолимфа	Кровь	Ликвор
Альбумины	60–80%	0–5%	55–65%	50–70%
Глобулины	10–30%	0–5%	30–40%	5–15%
Фибриноген	0–5%	0%	2–4%	–

Таблица 5. Состав перилимфы
Table 5. Composition of perilymph

Клетки	Локализация	Морфология	Функции
Фибробласты	Расположены в перилимфатическом пространстве (ПЛП) повсеместно	Веретенообразные клетки, имеют овальное ядро, обладают выраженными отростками, имеют большое количество рибосом, синтезируют компоненты межклеточного вещества	Синтезируют компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, протеогликаны), участвующие в поддержке и организации ПЛП; участвуют в транспорте ионов, секреции и поглощении некоторых веществ
Мезенхимальные клетки	Располагаются вблизи кровеносных сосудов		Мультипотентные клетки, способные к дифференцировке; секретируют факторы, отвечающие за воспалительные и иммунные процессы в ПЛП; участвуют в транспорте ионов
Эндотелиальные клетки	Внутренняя выстилка кровеносных капилляров в костном лабиринте (улитка, преддверие, полукружные каналы)	Плоские клетки, образующие непрерывный слой; соединены плотными контактами	Контроль проницаемости сосудов; селективный транспорт ионов, глюкозы; секреция факторов (вазодилатация, коагуляция, воспаление) эндоцитоз)
Перициты	Окружают эндотелиальные клетки капилляров (расположены снаружи базальной мембраны)	Отростчатые клетки, охватывающие эндотелиальные клетки; содержат сократительные белки (актин, миозин)	Поддержка сосудов; регуляция проницаемости сосудов (влияние на плотные контакты); секреция факторов роста; фагоцитоз
Макрофаги	В ПЛП (в небольшом количестве)	Округлые или амебовидные клетки; содержат много лизосом (для фагоцитоза)	Фагоцитоз детрита, патогенов; регуляция иммунного ответа (секреция цитокинов); удаление и переваривание веществ, влияющих на концентрацию различных молекул в перилимфе

Согласно второй гипотезе, источником формирования перилимфы может считаться спинномозговая жидкость или ликвор. Данное предположение возможно только при условии повреждения барьера, который отделяет ликвор от перилимфы в области перилимфатического протока. Такое сообщение позволяет спинномозговой жидкости непосредственно влиять на объём и состав перилимфы, если формирование жидкости из плазмы крови затруднено (например, при гиповолемии). Ликвор может выступать буфером ионов, если местная регуляция ионного состава нарушена, является средой, в которую выделяются продукты метаболизма из перилимфатического пространства. В клиническом отношении спинномозговая жидкость может быть связующим звеном в доставке лекарственных средств во внутреннее ухо [22].

Вероятные механизмы формирования перилимфы из ликвора

1. Диффузия – осуществляется как пассивный процесс и играет роль в обмене веществ между спинномозговой жидкостью и перилимфой. Вещества (ионы, небольшие молекулы) перемещаются из области с более высокой концентрацией (ликвор) в область с более низкой концентрацией (перилимфа), стремясь к наступлению равновесия. Эффективность этого процесса напрямую зависит от проницаемости барьера между ликвором и перилимфой: чем выше проницаемость, особенно в области окончания перилимфатического протока или перивенральных пространств, тем интенсивнее происходит диффузия. Этот процесс управляется градиентами концентрации, возникающими из-за различий в составе ликвора и перилимфы [23].

2. Массовый поток – гипотетический механизм, посредством которого спинномозговая жидкость перемещается во внутреннее ухо. Он предполагает движение всей жидкости, а не отдельных молекул, под действием градиента давления. Пульсации ликвора, вызванные сердечным сокращением и дыханием, создают изменения давления, которые теоретически могут «проталкивать» ликвор через перилимфатический проток и периневральные пространства в перилимфатическое пространство. Однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения [24].

3. Аквапорины – специализированные белки, формирующие поры в клеточных мембранах, значительно ускоряющие транспорт воды. Они обнаружены в различных структурах внутреннего уха (сосудистая полоска, эндолимфатический мешок, стенки полукружных каналов, спиральная связка, Кортиев орган) и могут способствовать переносу воды из ликвора в перилимфатическое пространство, тем самым помогая поддерживать объём и осмолярность перилимфы. Активность и количество аквапоринов регулируются различными факторами, позволяя адаптировать транспорт воды в соответствии с потребностями внутреннего уха [25, 26].

Подводя итоги, можно заключить, что вопрос синтеза перилимфы на настоящий момент остаётся не до конца изученным, и предлагается существование двух объясняющих его гипотез. На данный момент более состоятельной является гипотеза, согласно которой основным источником формирования перилимфы является плазма крови кровеносных сосудов внутреннего уха. Для внесения полной ясности в данный вопрос необходимы дополнительные исследования.

Литература [References]

1 WHO Deafness and hearing loss. In: World Health Organization [Internet]. 2018. Available: http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss
2 Эргашева ЗА. Эпидемиология, патофизиология, диагностические методы и ведение болезни Меньера. *Re-Health Journal*. 2021;1(9):63-72. Ergasheva ZA. Epidemiology, pathophysiology, diagnostic techniques and management of Meniere's disease. *Re-Health Journal*. 2021;1(9):63-72. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2181-0443/2021-10014
3 Nadol JB, Merchant SN. Schuknecht's Pathology of the Ear. 3rd ed. McGraw-Hill Education (UK). 2002:1-9.
4 Giesemann A, Hofmann E. Some Remarks on Imaging of the Inner Ear: Options and Limitations. *Clin Neuroradiol*. 2015;Suppl 2:197-203. https://doi.org/10.1007/s00062-015-0422-y
5 Lin HC, Ren Y, Lysaght AC, Kao SY, Stankovic KM. Proteome of normal human perilymph and perilymph from people with disabling vertigo. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218292. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218292
6 Dohlman GF, Kuehn LA. The role of the perilymph in semicircular canal stimulatton. *Acta Otolaryngol*. 1973;75(5):396-404. https://doi.org/10.3109/0001648730913976
7 Salt AN, Hirose K. Communication pathways to and from the inner ear and their contributions to drug delivery. *Hear Res*. 2018;362:25-37. https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.12.010
8 Ouda L, Profant O, Syka J. Age-related changes in the central auditory system. *Cell Tissue Res*. 2015;361(1):337-358. https://doi.org/10.1007/s00441-014-2107-2
9 Salt AN, Plontke SK. Pharmacokinetic principles in the inner ear: Influence of drug properties on intratympanic applications. *Hear Res*. 2018;368:28-40. https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.002
10 Schnieder EA. A contribution to the physiology of the perilymph. 1. The origins of perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1974;83(1):76-83. https://doi.org/10.1177/000348947408300113
11 Nyberg S, Abbott NJ, Shi X, Steyger PS, Dabdoub A. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. *Sci Transl Med*. 2019;11(482):eaao0935. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao0935
12 Ohlemiller KK, Dwyer N, Henson V, Fasman K, Hirose K. A critical evaluation of "leakage" at the cochlear blood-stria-barrier and its functional significance. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1368058. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1368058
13 Juhn SK. Barrier systems in the inner ear. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;458:79-83. https://doi.org/10.3109/00016488809125107
14 Juhn SK, Rybak LP. Labyrinthine barriers and cochlear homeostasis. *Acta Otolaryngol*. 1981;91(5-6):529-534. https://doi.org/10.3109/00016488109138538
15 Juhn SK, Rybak LP, Prado S. Nature of blood-labyrinth barrier in experimental conditions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90(2 Pt 1):135-141. https://doi.org/10.1177/000348948109000208
16 Zhang W, Dai M, Fridberger A, Hassan A, Degagne J, Neng L, Zhang F. «et al.» Perivascular-resident macrophage-like melanocytes in the inner ear are essential for the integrity of the intrastrial fluid-blood barrier. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(26):10388-10393. https://doi.org/10.1073/pnas.1205210109
17 Zhang Z, Li X, Zhang W, Kohane DS. Drug Delivery across Barriers to the Middle and Inner Ear. *Adv Funct Mater*. 2021;26;31(44):2008701. https://doi.org/10.1002/adfm.202008701
18 Zou J, Pyykkö I, Hyttinen J. Inner ear barriers to nanomedicine-augmented drug delivery and imaging. *J Otol*. 2016;11(4):165-177. https://doi.org/10.1016/j.joto.2016.11.002
19 Bosher SK. The ionic composition of endolymph and perilymph: a review. *Acta Otolaryngol*. 1979;88(1-2):1-11.
20 Hughes De, Chou Jt. The origin of the perilymph of the inner ear. *Life Sci*. 1963;2:107-111. https://doi.org/10.1016/0024-3205(63)90017-1
21 Marchbanks RJ, Reid A. Cochlear and cerebrospinal fluid pressure: their inter-relationship and control mechanisms. *Br J Audiol*. 1990;24(3):179-187. https://doi.org/10.3109/03005369009076554
22 Salt AN, Gill RM, Hartsock JJ. Perilymph Kinetics of FITC-Dextran Reveals Homeostasis Dominated by the Cochlear Aqueduct and Cerebrospinal Fluid. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2015;16(3):357-371. https://doi.org/10.1007/s10162-015-0512-1
23 Pararas EE, Borkholder DA, Borenstein JT. Microsystems technologies for drug delivery to the inner ear. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(14):1650-1660. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.02.004
24 Carlborg BI, Farmer JC Jr. Transmission of cerebrospinal fluid pressure via the cochlear aqueduct and endolymphatic sac. *Am J Otolaryngol*. 1983;4(4):273-282. https://doi.org/10.1016/s0196-0709(83)80071-4
25 Beitz E, Zenner HP, Schultz JE. Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(3):315-329. https://doi.org/10.1023/a:1023636620721
26 Dong SH, Kim SS, Kim SH, Yeo SG. Expression of aquaporins in inner ear disease. *Laryngoscope*. 2020;130(6):1532-1539. https://doi.org/10.1002/lary.28334

Авторская справка

Морозова Елена Николаевна
Канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет.
ORCID 0000-0002-6117-080X; tiger2910@rambler.ru,
Вклад автора: поиск научной литературы в базе данных "Pubmed", её анализ и обобщение, написание текста статьи.

Балянова Екатерина Алексеевна
Студентка 2 курса, специальность «Лечебное дело», Белгородский государственный национальный исследовательский университет.
ORCID 0009-0003-3482-6775; balyanovaekaterina@rambler.ru
Вклад автора: поиск научной литературы в базе данных "Elibrary", написание текста статьи.

Author's reference

Elena N. Morozova
Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University.
ORCID 0000-0002-6117-080X; tiger2910@rambler.ru
Author's contribution: search of scientific literature in the Pubmed database, analysis and summary, writing of the article.

Ekaterina A. Balyanova
Second-year student, General Medicine, Belgorod State National Research University.
ORCID 0009-0003-3482-6775; balyanovaekaterina@rambler.ru
Author's contribution: search of scientific literature in the Elibrary database, writing of the article.

Морозов Виталий Николаевич
Д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет.
ORCID 0000-0002-1169-4285; vitaliyymorozov85@mail.ru
Вклад автора: написание и научная редакция статьи, подготовка табличного и графического материала.

Заболотная Светлана Владимировна
Канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет.
ORCID 0009-0003-1886-9708; zabolotnaya@bsuedu.ru
Вклад автора: обобщение и анализ найденной научной информации, написание и научная редакция статьи.

Михайлик Тамара Александровна
Канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет.
ORCID 0009-0009-0367-5015; michailik@bsuedu.ru
Вклад автора: обобщение и анализ найденной научной информации, написание и научная редакция статьи.

Vitaliy N. Morozov
Dr. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University.
ORCID 0000-0002-1169-4285; vitaliyymorozov85@mail.ru
Author's contribution: writing and scientific editing of the article, preparation of tables and graphics.

Svetlana V. Zabolotnaya
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University.
ORCID 0009-0003-1886-9708; zabolotnaya@bsuedu.ru
Author's contribution: summarizing and analyzing the found scientific information, writing and scientific editing of the article.

Tamara A. Mikhailik
Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University.
ORCID 0009-0003-1886-9708; zabolotnaya@bsuedu.ru
Author's contribution: summarizing and analyzing the found scientific information, writing and scientific editing of the article.

Статья поступила 14.10.2025
Одобрена после рецензирования 18.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received October, 14th 2025
Approwed after reviewing December, 18th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE
https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.5
УДК 611.812:004.8:616-073.75

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ АНАЛИЗА АНАТОМИИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ АРТЕРИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Я.Э. Немсцверидзе[1-3], А.А. Супильников[1, 2], Е.Ю. Аносова[4], А.Н. Русских[5], Е.Д. Дорожкина[1]

[1]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чкалова, д. 100, г. Самара, 443030, Россия
[2]Московский медицинский университет «Реавиз», ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2, г. Москва, 117418, Россия
[3]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Щепкина ул., д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия
[4]Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Абрикосовский пер., д. 2, г. Москва, 119991, Россия
[5]Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

Резюме. *Актуальность.* Верхнечелюстная артерия представляет собой крупнейшую конечную ветвь наружной сонной артерии, характеризующуюся высокой степенью анатомической вариабельности и сложной пространственной конфигурацией. Точное понимание её анатомии имеет критическое значение для церебральной реваскуляризации, эндоваскулярных вмешательств и хирургии основания черепа. Традиционный ручной анализ ангиографических изображений требует значительных временны́х затрат и характеризуется существенной межоператорской вариабельностью. Методы искусственного интеллекта демонстрируют многообещающие результаты в автоматизации анализа сложных сосудистых структур, однако систематической оценки их применимости к верхнечелюстной артерии до настоящего времени проведено не было. *Цель исследования:* систематически оценить существующие методы искусственного интеллекта для анализа анатомии верхнечелюстной артерии и родственных сосудистых структур головы и шеи, определить текущий уровень технологии и обозначить направления будущих исследований. *Материалы и методы.* Систематический обзор проведён в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Комплексный поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и IEEE Xplore от начала индексации до декабря 2024 года. Критерии включения охватывали оригинальные исследования, применяющие машинное или глубокое обучение для анализа артерий головы и шеи. Оценка качества проводилась с использованием инструментов QUADAS-2 и специализированного контрольного перечня для исследований искусственного интеллекта в медицинской визуализации. *Результаты.* Из 4258 идентифицированных публикаций 34 исследования соответствовали критериям включения. Наиболее часто применяемой архитектурой оказалась U-Net и её модификации (58,8% исследований). Средний коэффициент Дайса для сегментации сосудов составил 0,87 (95% доверительный интервал: 0,84–0,91). Методы искусственного интеллекта сократили время анализа с 14,2±3,6 минут до 4,9±0,4 минут. Клиническая приемлемость автоматизированных сегментаций составила 92,1%. Специфических исследований верхнечелюстной артерии обнаружено не было; все данные экстраполированы из исследований каротидных и интракраниальных артерий. *Выводы.* Методы глубокого обучения демонстрируют высокую точность в автоматизированном анализе сосудистой анатомии головы и шеи. Применение этих методов к верхнечелюстной артерии представляет перспективное направление для предоперационного планирования церебральных обходных анастомозов, эндоваскулярных вмешательств и анатомического образования. Существует критическая необходимость в проведении специфических исследований с акцентом на уникальные технические вызовы, связанные с малым калибром, сложной траекторией и высокой вариабельностью этой структуры.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: верхнечелюстная артерия / maxillary artery [D008442]; искусственный интеллект / artificial intelligence [D001185]; глубокое обучение / deep learning [D000069550]; сегментация сосудов / vessel segmentation [D000067493 (Image Processing, Computer-Assisted)]; ангиография / angiography [D000792]; церебральная реваскуляризация / cerebral revascularization [D002560 (Cerebrovascular Circulation)]; наружная сонная артерия / external carotid artery [D002339]; медицинская визуализация / medical imaging [D003952 (Diagnostic Imaging)]; нейронные сети / neural networks [D016571]; машинное обучение / machine learning [D000069550].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. А.А. Супильников и А.Н. Русских являются членами редакционной коллегии журнала, в принятии решения о публикации работы участия не принимали.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Немсцверидзе Я.Э., Супильников А.А., Аносова Е.Ю., Русских А.Н., Дорожкина Е.Д. Применение искусственного интеллекта для анализа анатомии верхнечелюстной артерии: систематический обзор. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):121–137. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.5

© Немсцверидзе Я.Э., Супильников А.А., Аносова Е.Ю., Русских А.Н., Дорожкина Е.Д., 2025
✉ Яремин Борис Иванович, b.i.yaremin@reaviz.online

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TO ANALYZE THE ANATOMY OF THE MAXILLARY ARTERY: A SYSTEMATIC REVIEW

Yakov E. Nemstsveridze[1-3], Aleksey A. Supil'nikov[1, 2], Ekaterina Yu. Anosova[4], Andrey N. Russkikh[5], Ekaterina D. Dorozhkina[1]

[1]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya st., 227, Samara, 443030, Russia
[2]Moscow Medical University "Reaviz", Profsoyuznaya st., 27, bldg. 2, Moscow, 117418, Russia
[3]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Shchepkina st., 61/2, Moscow, 129110, Russia
[4]B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Abrikosovsky Lane, 2, Moscow, 119991, Russia
[5]Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. *Background. T*he maxillary artery represents the largest terminal branch of the external carotid artery, characterized by a high degree of anatomical variability and complex spatial configuration. Precise understanding of its anatomy is critically important for cerebral revascularization, endovascular interventions, and skull base surgery. Traditional manual analysis of angiographic images requires significant time investment and is characterized by substantial inter-operator variability. Artificial intelligence methods demonstrate promising results in automating the analysis of complex vascular structures; however, no systematic evaluation of their applicability to the maxillary artery has been conducted to date. *Objective*. To systematically evaluate existing artificial intelligence methods for analyzing the anatomy of the maxillary artery and related vascular structures of the head and neck, determine the current state of the technology, and identify directions for future research. *Materials and methods*. The systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. A comprehensive literature search was performed in electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, and IEEE Xplore from inception through December 2024. Inclusion criteria encompassed original studies applying machine learning or deep learning for analysis of head and neck arteries. Quality assessment was performed using QUADAS-2 tools and a specialized checklist for artificial intelligence studies in medical imaging. *Results*. Of 4,258 identified publications, 34 studies met the inclusion criteria. The most frequently applied architecture was U-Net and its modifications (58.8% of studies). The mean Dice coefficient for vessel segmentation was 0.87 (95% confidence interval: 0.84-0.91). Artificial intelligence methods reduced analysis time from 14.2±3.6 minutes to 4.9±0.4 minutes. Clinical acceptability of automated segmentations was 92.1%. No specific studies of the maxillary artery were identified; all data were extrapolated from studies of carotid and intracranial arteries. *Conclusions*. Deep learning methods demonstrate high accuracy in automated analysis of head and neck vascular anatomy. Application of these methods to the maxillary artery represents a promising direction for preoperative planning of cerebral bypass anastomoses, endovascular interventions, and anatomical education. There is a critical need for specific studies focusing on unique technical challenges associated with the small caliber, complex trajectory, and high variability of this structure.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest. A.A. Supilnikov and A.N. Russkikh are members of the journal's editorial board; they did not participate in the decision to publish the work.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Nemstsveridze Ya.E., Supil'nikov A.A., Anosova E.Yu., Russkikh A.N., Dorozhkina E.D. Application of artificial intelligence to analyze the anatomy of the maxillary artery: a systematic review. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(6):121–137. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.5

ВВЕДЕНИЕ

1.1. Анатомия верхнечелюстной артерии в контексте современной нейрохирургии

Верхнечелюстная артерия, также известная в классической номенклатуре как внутренняя верхнечелюстная артерия, является крупнейшей из двух конечных ветвей наружной сонной артерии и представляет собой сосудистую структуру первостепенной клинической важности в современной нейрохирургии и интервенционной нейрорадиологии. Согласно фундаментальному анатомическому труду Грея, верхнечелюстная артерия обеспечивает кровоснабжение глубоких структур лица, включая нижнюю челюсть, жевательные мышцы, подвисочную ямку и крылонёбную ямку, отдавая в своём ходе до семнадцати ветвей различного калибра и функционального значения [1].

Эмбриологическое происхождение верхнечелюстной артерии имеет критическое значение для понимания её анатомической вариабельности во взрослом состоянии. Как детально описано в классическом трёхтомном труде по хирургической нейроангиологии, верхнечелюстная артерия происходит из первой аортальной дуги, которая в норме регрессирует в эмбриональном периоде [2]. У взрослого человека остатки этого эмбрионального сосуда персистируют в форме артерии крыловидного канала, являющейся одной из терминальных ветвей верхнечелюстной артерии. Это эмбриологическое происхождение объясняет сложность анатомических вариаций, наблюдаемых в клинической практике, и подчёркивает важность детального понимания индивидуальной анатомии каждого пациента [2].

Верхнечелюстная артерия традиционно разделяется на три анатомических сегмента на основании её отношения к латеральной крыловидной мышце. Первый сегмент, обозначаемый как нижнечелюстной или костный, начинается позади шейки нижней челюсти, где артерия первоначально погружена в паренхиму околоушной железы. Отсюда сосуд проходит между шейкой нижней челюсти и клиновидно-нижнечелюстной связкой, направляясь горизонтально вперёд параллельно ушно-височному нерву [1]. Этот сегмент отдаёт пять важных ветвей, среди которых наиболее клинически значимой является средняя менингеальная артерия, входящая в полость черепа через остистое отверстие и обеспечи-

вающая основное кровоснабжение твёрдой мозговой оболочки средней черепной ямки [3].

Второй сегмент, называемый крыловидным или мышечным, располагается между головками латеральной крыловидной мышцы или проходит поверхностно либо глубоко относительно этой мышцы в зависимости от анатомического варианта. Это представляет собой зону наибольшей анатомической вариабельности верхнечелюстной артерии. Крупное кадаверное исследование, проведённое на ста азиатских трупах, продемонстрировало, что поверхностный ход артерии наблюдается в сорока двух процентах случаев, тогда как глубокий ход встречается в пятидесяти восьми процентах [4]. Эта вариабельность имеет прямое клиническое значение для хирургического доступа к артерии и должна быть точно определена при предоперационном планировании.

Третий сегмент, крылонёбный или терминальный, входит в крылонёбную ямку через крыловидно-верхнечелюстную щель и отдаёт шесть терминальных ветвей, обеспечивающих кровоснабжение носовой полости, твёрдого нёба, верхней челюсти и орбиты. Детальное анатомическое описание конфигурации ветвления третьего сегмента выявило три основных паттерна: Y-образный тип в пятидесяти процентах случаев, промежуточный T-образный тип в четырнадцати процентах, и M-образный тип в тридцати шести процентах случаев [5]. Подглазничная артерия часто представляет собой конечную ветвь верхнечелюстной артерии и выходит на лицо через подглазничное отверстие.

Диаметр верхнечелюстной артерии демонстрирует значительную вариабельность, что имеет прямое значение для её потенциального использования в качестве донорского сосуда при церебральной реваскуляризации. Согласно данным специализированных нейрохирургических исследований, диаметр артерии варьирует от 2 до 4 мл, причём сосуды с диаметром более 2 мл считаются адекватными для использования в обходных анастомозах, способными обеспечить кровоток от 60 до 80 мл/мин [6]. Это существенно превышает возможности поверхностной височной артерии, традиционно используемой в качестве донора, которая обеспечивает лишь 16–40 мл/мин.

1.2. Клиническое значение точного анатомического картирования

В последние два десятилетия верхнечелюстная артерия выступает как универсальный и высокоэффективный донорский сосуд для интракраниальных обходных анастомозов, представляя значительное преимущество над традиционно используемой поверхностной височной артерией в определённых клинических сценариях. Пионерская работа девяностых годов впервые продемонстрировала анатомическую осуществимость использования верхнечелюстной артерии для реваскуляризации интракраниальных сосудов [6]. Последующие исследования систематически разработали хирургическую технику и определили оптимальные показания для этого подхода.

Преимущества верхнечелюстной артерии как донорского сосуда многочисленны и клинически значимы. Больший калибр артерии позволяет обеспечить значительно более высокий объёмный кровоток по сравнению с поверхностной височной артерией. Количественные исследования продемонстрировали, что верхнечелюстная артерия способна обеспечить кровоток от 60 до 80 мл/мин при калибре более двух миллиметров, тогда как поверхностная височная артерия ограничена 16–40 мл/мин [8]. Даже при использовании техники двустороннего обходного анастомоза между поверхностной височной и средней мозговой артериями максимальный поток редко превышает 120 мл/мин.

Анатомическое расположение верхнечелюстной артерии обеспечивает уникальную возможность реваскуляризации как переднего, так и заднего циркуляторных бассейнов через единый донорский сосуд. Комплексные обзоры процедур обходных анастомозов с использованием верхнечелюстной артерии документировали успешную реваскуляризацию средней мозговой артерии, базилярной артерии, задней мозговой артерии и даже перфорирующих ветвей через различные сегменты донорской артерии [9]. Клинические показания для таких анастомозов включают комплексные аневризмы основания черепа, не поддающиеся прямому клипированию или эндоваскулярному лечению, опухоли основания черепа, требующие жертвования крупных артерий, и стенотические окклюзирующие поражения, резистентные к медикаментозной терапии.

Верхнечелюстная артерия и её ветви также представляют собой частую мишень для эндоваскулярных вмешательств в контексте различных патологических состояний. Эмболизация носовых кровотечений, особенно задних кровотечений из носа, резистентных к консервативной терапии, часто требует точного картирования и селективной катетеризации клиновидно-нёбной артерии, являющейся терминальной ветвью верхнечелюстной артерии [10]. Клиновидно-нёбная артерия является источником кровотечения в 80–90% случаев задних носовых кровотечений, и её эмболизация обеспечивает контроль в 85–95% случаев. Однако процедура требует детального понимания анатомии и потенциальных опасных анастомозов с глазной артерией, которые могут привести к серьёзным офтальмологическим

осложнениям, включая слепоту, при нецелевой эмболизации [10].

Предоперационная эмболизация гиперваскуляризированных опухолей основания черепа представляет другое важное показание. Назофарингеальная ангиофиброма, доброкачественная, но локально агрессивная опухоль, встречающаяся преимущественно у подростков мужского пола, характеризуется чрезвычайно богатым кровоснабжением от верхнечелюстной артерии [11]. Предоперационная эмболизация этих опухолей может снизить интраоперационную кровопотерю на 40–60%, что критически важно для безопасного выполнения резекции. Аналогично, менингиомы основания черепа, получающие кровоснабжение от средней менингеальной артерии, часто подвергаются предоперационной эмболизации для облегчения последующего хирургического удаления [12].

Несмотря на преимущественно экстракраниальное расположение, верхнечелюстная артерия обладает клинически значимыми интракраниальными анастомозами, создающими потенциал для серьёзных осложнений. Менингеальные ветви обеспечивают кровоснабжение твёрдой мозговой оболочки и могут формировать анастомозы с интракраниальными сосудами. Глазничные анастомозы через нижнюю глазничную щель соединяют ветви верхнечелюстной артерии с глазной артерией, являющейся ветвью внутренней сонной артерии, создавая потенциальный путь для нецелевой эмболизации с катастрофическими последствиями [13].

1.3. Методы визуализации сосудистой анатомии

Цифровая субтракционная ангиография остаётся «золотым стандартом» для оценки сосудистой анатомии благодаря своему превосходному пространственному разрешению, достигающему 0,2–0,3 мм, и непревзойдённому временно́му разрешению, позволяющему визуализировать динамику кровотока в реальном времени [14]. Технология основана на принципе вычитания предконтрастного изображения из постконтрастного, что позволяет элиминировать все неподвижные структуры, оставляя только сосудистое дерево, заполненное контрастным агентом. Современные системы, оснащённые плоскопанельными детекторами, обеспечивают дополнительную возможность трёхмерной ротационной ангиографии с изотропным разрешением около 1,5 мм [14].

Однако инвазивная природа процедуры сопряжена с небольшим, но клинически значимым риском осложнений. Метаанализ, включивший более 19 тыс. церебральных ангиографий, документировал общую частоту неврологических осложнений на уровне 0,5%, с постоянным неврологическим дефицитом в 0,14% случаев [15]. Дополнительные недостатки включают радиационную нагрузку, необходимость артериального доступа с потенциалом для сосудистых осложнений и относительно высокую стоимость процедуры.

Компьютерная томография с ангиографией возникла в качестве наиболее точного неинвазивного метода для оценки сосудов головы и шеи, предлагая оптимальный баланс между диагностической точностью, скоростью получения изображения и клинической доступностью [16]. Современные мультидетекторные томографы с 64, 128 или 320 рядами детекторов позволяют получить изотропное разрешение от 5 до 6,25 мм временем сканирования всего 30–60 секунд [16]. Это разрешение, хотя и уступает цифровой субтракционной ангиографии, является более чем адекватным для визуализации верхнечелюстной артерии и её основных ветвей.

Быстрота получения изображения делает компьютерную томографию идеальной для экстренных ситуаций. Изотропное разрешение позволяет выполнять мультипланарные реконструкции в любой плоскости без потери качества изображения, что критически важно для предоперационного планирования с учётом сложной трёхмерной траектории верхнечелюстной артерии [17]. Одновременная визуализация костных структур и мягких тканей предоставляет важный анатомический контекст, недоступный при других модальностях ангиографии. Технические аспекты протоколов оптимизированы для максимизации контрастности между сосудом и фоном при минимизации артефактов [17].

Постобработка данных компьютерной томографии включает несколько методик. Мультипланарная реформация позволяет визуализировать сосуды в оптимальных плоскостях, следуя их естественной траектории. Проекция максимальной интенсивности создаёт ангиограммо-подобные изображения путём проекции максимальных значений интенсивности вдоль выбранного луча, что полезно для быстрой оценки сосудистого дерева. Объёмный рендеринг генерирует трёхмерные изображения с реалистичной визуализацией пространственных отношений, особенно ценные для хирургического планирования [18].

Двухэнергетическая компьютерная томография представляет технологический прогресс, предлагающий дополнительные возможности для анализа сосудистой патологии. Технология основана на получении данных при двух различных энергиях рентгеновского излучения, что позволяет осуществлять материал-специфичную характеризацию тканей [19]. Виртуальное удаление костей значительно улучшает визуализацию сосудов в регионе основания черепа, где верхнечелюстная артерия проходит в непосредственной близости к плотным костным структурам. Количественная оценка концентрации йода

позволяет дифференцировать кальцификацию от контрастированной крови [19].

Магнитно-резонансная ангиография предлагает альтернативный неинвазивный подход к визуализации сосудов без использования ионизирующего излучения, что делает её особенно привлекательной для педиатрической популяции и ситуаций, требующих повторных исследований [20]. Существуют две основные техники: времяпролётная методика, основанная на эффекте притока, и контрастно-усиленная методика с использованием гадолиниевых препаратов. Разрешение современных систем на 3 Тл достигает 0,5–1 мм, что приближается к возможностям компьютерной томографии [20].

1.4. Ограничения традиционного анализа

Ручной анализ сложных ангиографических исследований представляет собой чрезвычайно трудоёмкую задачу, требующую значительных временны́х затрат от высококвалифицированных специалистов. Исследование, опубликованное в престижном журнале, количественно оценило время, необходимое для ручной сегментации и реконструкции артерий головы и шеи, документировав среднее время 14,2±3,6 мин на один случай [21]. При этом анализ охватывал только основные артериальные стволы без детальной сегментации мелких ветвей. Более детальное анатомическое маркирование интракраниальных артерий на 42 отдельных сегмента требовало 28,8±5,6 мин экспертного времени [22].

Эти временны́е затраты становятся неприемлемыми в контексте современной клинической практики с высоким потоком пациентов. Типичный нейрорадиологический отдел крупного центра может выполнять 50–100 компьютерных томографий с ангиографией головы и шеи еженедельно. Если бы требовалась детальная ручная сегментация каждого исследования, это представляло бы 20–24 часа чистого времени сегментации в неделю. Реальность такова, что детальная сегментация выполняется только в отобранных случаях, когда это критически необходимо для хирургического планирования.

Субъективность человеческой интерпретации медицинских изображений приводит к значительной межоператорской вариабельности. В контексте оценки каротидных стенозов, метаанализ, включивший 26 исследований, показал, что согласованность между независимыми радиологами при определении степени стеноза варьировала с коэффициентами каппа от 0,67 до 0,81, что классифицируется как существенное, но не почти совершенное согласие [23]. Эта вариабельность имеет прямые клинические последствия, так как решение о необходимости хирургического вмешательства принимается на основе точной градации стеноза, и ошибки в этой оценке могут приводить либо к ненужным процедурам, либо к упущенным возможностям для профилактики инсульта [23].

Факторы, влияющие на межоператорскую вариабельность, включают различия в опыте и специализации радиологов, отсутствие стандартизированных протоколов оценки, и субъективность определения границ сосудов, особенно в присутствии кальцификации или других артефактов визуализации. Исследования продемонстрировали, что согласованность между менее опытными и более опытными радиологами была значительно ниже по сравнению с согласованностью между двумя опытными специалистами, подчёркивая роль опыта в точности интерпретации [24].

Интерпретация медицинских изображений представляет собой когнитивно требовательную задачу, и накопление усталости в течение рабочего дня может негативно влиять на точность диагностики. Крупное исследование, анализировавшее более одного миллиона маммографических скринингов, документировало статистически значимое снижение точности детекции по мере прогрессии через сессию чтения, с наивысшими показателями ошибок в конце длинных сессий [25]. Хотя прямые аналогичные исследования для нейрорадиологии ограничены, экстраполяция этих находок предполагает, что аналогичные эффекты усталости могут влиять на интерпретацию сложных ангиографических исследований.

Анатомия верхнечелюстной артерии представляет уникальный набор вызовов для визуализации и интерпретации. Малый калибр дистальных ветвей, варьирующий от 0,5 до 2 мм для терминальных ветвей третьего сегмента, приближается к пределу разрешения рутинной компьютерной томографии, создавая трудности в их однозначной идентификации и сегментации. Эффекты частичного объёма, возникающие, когда воксель содержит смесь сосудистой и несосудистой ткани, могут приводить к размытию границ сосуда и неточности измерений диаметра.

Сложная трёхмерная траектория артерии с множественными изгибами и петлями, особенно при прохождении через подвисочную ямку и входе в крылонёбную ямку, делает визуализацию всего сосуда в единой плоскости невозможной. Это требует мысленной реконструкции трёхмерной анатомии из серии двумерных срезов, что является когнитивно сложной задачей даже для опытных специалистов. Высокая анатомическая вариабельность означает отсутствие единого нормального шаблона, с которым можно сравнивать индивидуальные случаи.

1.5. Искусственный интеллект в медицинской визуализации

История применения машинного обучения в медицинской визуализации охватывает несколько десятилетий, с ранними попытками автоматизированной детекции патологии, датирующимися шестидесятыми годами прошлого столетия. Однако эти ранние системы были основаны на правилах, определяемых экспертами вручную, и имели ограниченную способность к обобщению на новые случаи. Традиционное машинное обучение, включающее такие алгоритмы, как метод опорных векторов и случайные леса, представляло прогресс, позволяя автоматизированное обучение на основе предоставленных характеристик, но всё ещё требовало ручного выделения признаков [26].

Революционный прорыв произошёл с появлением глубокого обучения в начале десятых годов текущего столетия. Ключевым моментом стала победа в крупном соревновании по распознаванию изображений в 2012 году, где модель глубокого обучения впервые существенно превзошла традиционные подходы компьютерного зрения. Это продемонстрировало способность глубоких нейронных сетей автоматически извлекать иерархические признаки из исходных изображений без необходимости ручного выделения характеристик [27].

Применение глубокого обучения к медицинской визуализации быстро последовало за этими прорывами. Пионерские работы включали детекцию узлов в лёгких на рентгенограммах грудной клетки, классификацию диабетической ретинопатии на фотографиях глазного дна и сегментацию опухолей мозга на магнитно-резонансных томограммах. К середине десятых годов стало очевидно, что глубокое обучение представляет трансформирующую технологию для медицинской визуализации с потенциалом радикально изменить клиническую практику [28].

Свёрточные нейронные сети представляют фундаментальную архитектуру для обработки изображений в глубоком обучении, вдохновлённую организацией зрительной коры млекопитающих [29]. Ключевые принципы включают локальную связность, где каждый нейрон связан только с небольшой локальной областью предыдущего слоя; разделение весов, где один и тот же набор весов применяется ко всему изображению, что драматически снижает количество параметров; и операции объединения, которые обеспечивают постепенное пространственное уменьшение с сохранением наиболее значимых признаков [29].

Базовая архитектура свёрточной нейронной сети состоит из чередующихся свёрточных слоёв, которые применяют обучаемые фильтры к изображению для извлечения признаков, и слоёв объединения, которые уменьшают пространственные размерности. Каждый фильтр обучается детектировать специфический паттерн; в ранних слоях это обычно простые признаки типа краёв и углов, тогда как более глубокие слои извлекают более сложные и абстрактные характеристики [30].

Архитектура U-Net, впервые представленная на конференции в 2015 году, быстро стала стандартной для медицинской сегментации изображений [31]. Архитектура характеризуется симметричной структурой кодировщик-декодировщик с характерной U-образной топологией. Путь кодировщика следует типичной архитектуре свёрточной сети с повторяющимися свёрточными слоями с последующим объединением для пространственного уменьшения, постепенно снижая пространственное разрешение при увеличении количества каналов признаков. Путь декодировщика выполняет постепенное пространственное увеличение, восстанавливая исходное разрешение для попиксельного предсказания [31].

Критической инновацией U-Net являются прямые соединения, которые объединяют карты признаков из пути кодировщика с соответствующими картами в пути декодировщика на каждом уровне разрешения. Эти соединения позволяют декодировщику комбинировать высокоразрешающую пространственную информацию из ранних слоёв кодировщика с высокоуровневой семантической информацией из глубоких слоёв, что критически важно для точной локализации границ объектов [31]. Этот дизайн особенно эффективен для медицинской визуализации, где точная локализация патологических структур критически важна.

Оригинальная U-Net была обучена на всего 30 изображениях для сегментации нейронных структур в электронной микроскопии, демонстрируя замечательную эффективность использования данных [31]. Эта способность работать с малыми наборами данных делает U-Net особенно привлекательной для медицинских приложений, где получение большого количества экспертно аннотированных изображений чрезвычайно трудоёмко и дорого. Архитектура также демонстрирует отличную производительность на тонких, вытянутых структурах типа кровеносных сосудов и нервов [32].

Многочисленные вариации U-Net были разработаны для улучшения производительности в специфических контекстах. Трёхмерная U-Net расширяет архитектуру для работы с объёмными медицинскими данными, такими как компьютерная и магнитно-резонансная томография, используя трёхмерные свёртки вместо двумерных [33]. Это позволяет сети использовать трёхмерную контекстную информа-

цию, что особенно ценно для структур со сложной трёхмерной геометрией, таких как сосудистые деревья. Остаточная U-Net включает остаточные соединения в структуру U-Net, позволяя более глубокие сети и улучшенное распространение градиента [34].

Генеративно-состязательные сети, введённые в 2014 году, представляют уникальный подход к обучению генеративных моделей через состязательный процесс между двумя нейронными сетями: генератором, который создаёт синтетические образцы, и дискриминатором, который пытается различить настоящие от синтетических [35]. В контексте медицинской сегментации, архитектуры генеративно-состязательных сетей адаптированы таким образом, что генератор производит маски сегментации, а дискриминатор оценивает, насколько анатомически правдоподобны эти маски. Состязательное обучение побуждает сеть сегментации производить пространственно связные, анатомически реалистичные сегментации [36].

Трансформеры для визуализации, адаптированные из успешной архитектуры в обработке естественного языка, недавно возникли как мощная альтернатива свёрточным сетям для анализа изображений [37]. Архитектура трансформера основана на механизмах самовнимания, которые позволяют модели динамически обращать внимание на различные части изображения, захватывая дальнодействующие зависимости более эффективно, чем свёрточные операции с их ограниченными рецептивными полями. Однако трансформеры обычно требуют больших наборов данных для эффективного обучения по сравнению со свёрточными сетями, что может быть ограничением в медицинской визуализации [38].

1.6. Обоснование систематического обзора

Несмотря на клиническую важность верхнечелюстной артерии и активное развитие методов искусственного интеллекта для сосудистой визуализации, существует значительный пробел в литературе. Нет систематических обзоров применения искусственного интеллекта к анатомии верхнечелюстной артерии. Большинство исследований фокусируется на каротидных и интракраниальных артериях. Отсутствие стандартизированных подходов к оценке мелких ветвей наружной сонной артерии представляет проблему для клинического внедрения. Неясна применимость существующих методов к специфической анатомии верхнечелюстной артерии с её малым калибром, сложной траекторией и высокой вариабельностью.

Клиническая потребность очевидна. Рост числа церебральных реваскуляризаций с использованием верхнечелюстной артерии, необходимость точного предоперационного планирования, и потенциал для автоматизированной оценки анатомических вариаций создают запрос на эффективные инструменты анализа. Образовательное применение в виде трёхмерных моделей для обучения анатомии также представляет важное направление.

ЦЕЛЬ настоящего систематического обзора заключается в комплексной оценке и синтезе доказательств применения методов искусственного интеллекта для анализа анатомии верхнечелюстной артерии и родственных сосудистых структур головы и шеи. Исследовательские вопросы включают: какие методы искусственного интеллекта применяются для анализа сосудов головы и шеи, и какова их точность; каковы основные архитектуры нейронных сетей, используемые для сегментации и классификации; как методы искусственного интеллекта сравниваются с традиционным ручным анализом по точности и времени; какие существуют ограничения и барьеры для клинического внедрения; каков потенциал применения этих методов специфически к верхнечелюстной артерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Настоящий систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 года, представляющими собой обновлённое руководство по отчётности систематических обзоров [39]. Протокол обзора был разработан априорно и включал определение критериев отбора, стратегии поиска и методов синтеза данных. Все этапы обзора документировались в соответствии с контрольным перечнем из двадцати семи пунктов PRISMA 2020.

2.2. Критерии отбора исследований

Критерии включения были определены с использованием структуры PICO, адаптированной для систематических обзоров диагностических исследований. Популяция включала исследования, анализирующие изображения верхнечелюстной артерии, наружной сонной артерии и её ветвей, каротидных артерий, интракраниальных артерий на компьютерной томографии с ангиографией, магнитно-резонансной ангиографии, цифровой субтракционной ангиографии или трёхмерной ротационной ангиографии. Возрастные группы не ограничивались, включая как взрослых, так и педиатрических пациентов. Состояние здоровья также не ограничивалось, включая как здоровых субъектов, так и пациентов с различной сосудистой патологией.

Вмешательство определялось как применение методов искусственного интеллекта, включая классическое машинное обучение, глубокое обучение, свёрточные нейронные сети, U-Net и её модификации, генеративно-состязательные сети, модели на

основе трансформеров, или графовые нейронные сети. Сравнение могло включать ручную сегментацию экспертами в качестве эталонного стандарта, традиционные методы анализа изображений, или различные архитектуры искусственного интеллекта между собой. Обязательное наличие контрольной группы не требовалось.

Исходы включали первичные показатели точности сегментации, такие как коэффициент Дайса, индекс пересечения над объединением, расстояние Хаусдорфа, среднее расстояние между поверхностями; точность классификации, включая общую точность, чувствительность, специфичность, площадь под кривой операционных характеристик приёмника; и точность анатомического маркирования. Вторичные исходы включали время обработки или анализа, межоператорское согласие, клиническую применимость, оцениваемую как доля клинически приемлемых результатов, и робастность к различным сканерам и протоколам.

Типы исследований включали оригинальные исследования, опубликованные в рецензируемых журналах; проспективные и ретроспективные когортные исследования; валидационные исследования; и технические или методологические статьи с клинической валидацией. Публикации на английском, русском или французском языках рассматривались для включения. Критерии исключения включали обзорные статьи, редакционные материалы, комментарии и описания отдельных случаев; конференционные тезисы без полнотекстовой публикации, если полная методология была недоступна; исследования без количественной оценки производительности; исследования на фантомах или симуляциях без клинической валидации; исследования, фокусирующиеся исключительно на коронарных артериях, аорте или периферических артериях без вовлечения сосудов головы или шеи; и дублирующие публикации, в случае которых использовались наиболее полные или поздние версии.

2.3. Источники информации и стратегия поиска

Систематический поиск проводился в четырёх основных электронных базах данных от начала индексации до пятнадцатого декабря две тысячи двадцать четвёртого года. Базы данных включали PubMed/MEDLINE Национальной медицинской библиотеки, Scopus издательства Elsevier, Web of Science Core Collection компании Clarivate Analytics, и IEEE Xplore Digital Library для технических публикаций по искусственному интеллекту. Дополнительные источники включали ручной поиск списков литературы включённых статей и релевантных обзоров, а также материалы ключевых конференций в области медицинской визуализации и компьютерного зрения.

Поисковая стратегия была разработана с использованием комбинации медицинских предметных рубрик и свободных ключевых слов, организованных в четыре блока. Первый блок содержал термины, связанные с анатомическими структурами, включая верхнечелюстную артерию, наружную сонную артерию и её ветви, каротидную бифуркацию, общую и внутреннюю сонные артерии, краниофациальные и интракраниальные артерии. Второй блок включал термины, связанные с методами искусственного интеллекта, такие как машинное обучение, глубокое обучение, нейронные сети, свёрточные нейронные сети, U-Net, генеративно-состязательные сети, трансформеры, механизмы внимания, семантическая сегментация, автоматизированный анализ. Третий блок содержал термины методов визуализации, включая компьютерную томографию с ангиографией, магнитно-резонансную ангиографию, цифровую субтракционную ангиографию, ротационную ангиографию. Четвёртый блок включал термины задач анализа, такие как сегментация, детекция, классификация, реконструкция, анатомическое маркирование.

Финальная поисковая стратегия объединяла первый, второй и третий блоки с использованием булевых операторов. Стратегия была адаптирована для каждой базы данных с учётом особенностей синтаксиса. Полные стратегии поиска для всех баз данных документированы и доступны по запросу.

2.4. Процесс отбора

Все результаты поиска были импортированы в систему управления библиографическими ссылками. Дубликаты удалялись автоматически с последующей ручной проверкой. Оставшиеся ссылки экспортировались в специализированную платформу для скрининга. Отбор проводился в два этапа. На первом этапе два независимых рецензента оценивали заголовки и аннотации с использованием слепого скрининга. Критерии исключения на этом этапе включали явное несоответствие теме, когда исследование не касалось сосудов головы или шеи, не применяло искусственный интеллект, или не было оригинальным исследованием.

На втором этапе полные тексты потенциально релевантных статей были получены и оценены двумя независимыми рецензентами с использованием формализованной формы оценки соответствия. Причины исключения документировались для каждой статьи. Статьи на иностранных языках, кроме английского, русского и французского, оценивались с помощью автоматического перевода и, при необходимости, консультации с носителями языка.

Разногласия между рецензентами разрешались через обсуждение для достижения консенсуса. Первичное согласие измерялось с помощью коэф-

фициента каппа Коэна для скрининга заголовков и аннотаций. При сохранении несогласия после обсуждения привлекался третий рецензент, являющийся старшим специалистом по нейрорадиологии, для финального решения.

2.5. Извлечение данных

Была разработана стандартизированная форма извлечения данных, включающая характеристики исследования, такие как первый автор, год публикации, страна проведения, дизайн исследования с указанием проспективного или ретроспективного характера и одноцентрового или многоцентрового набора, размер выборки с количеством пациентов и количеством изображений, демографические характеристики включая возраст, пол и этническую принадлежность, и клинические показания.

Характеристики изображений включали модальность визуализации, производителя и модель сканера, протокол сканирования с указанием напряжения, силы тока, толщины среза и поля обзора, и использование контрастного усиления. Методология искусственного интеллекта документировалась с указанием типа метода, архитектуры нейронной сети, предобработки данных включая нормализацию и аугментацию, разделения данных на обучающий, валидационный и тестовый наборы, программного фреймворка реализации, функции потерь, оптимизатора и гиперпараметров.

Информация об эталонном стандарте включала метод создания референсных масок, количество и квалификацию аннотаторов, и межоператорское согласие. Метрики производительности документировались с максимально возможной детализацией. Информация о валидации включала описание внутренней валидации и внешней валидации на независимых наборах данных или в мультицентровых исследованиях, а также сравнение с другими методами.

Один рецензент извлекал данные, второй – проверял точность извлечения. При недостающих данных предпринимались попытки контакта с авторами соответствующих исследований. Графические данные извлекались с помощью специализированного программного обеспечения при необходимости.

2.6. Оценка качества

Оценка методологического качества и риска систематической ошибки проводилась с использованием двух инструментов. Для исследований, оценивающих диагностическую точность методов искусственного интеллекта, применялся инструмент QUADAS-2, который оценивает четыре домена: отбор пациентов, индексный тест, референсный стандарт и поток времени [40]. Для каждого домена оценивался риск систематической ошибки и опасения относительно применимости.

Для всех исследований, применяющих искусственный интеллект в медицинской визуализации, использовался специализированный контрольный перечень, состоящий из 42 пунктов, охватывающих название и аннотацию, введение, методы включая дизайн исследования, данные, эталонный стандарт, разделение данных, модель, обучение и оценку, результаты, обсуждение и другие разделы [41]. Каждое исследование классифицировалось по общему риску систематической ошибки как низкий риск, если все домены имели низкий риск; умеренный риск, если один или более доменов имели неясный риск без высокого риска; или высокий риск, если один или более доменов имели высокий риск.

2.7. Синтез данных

В связи с ожидаемой гетерогенностью методологии, анатомических структур и метрик, основным подходом был качественный нарративный синтез. Исследования группировались по анатомической области, методологии искусственного интеллекта, архитектуре нейронных сетей, и клиническому применению. Для каждой группы рассчитывалась описательная статистика, включая медианы, интерквартильные размахи и диапазоны.

При наличии достаточно гомогенных данных планировался количественный синтез с расчётом объединённых оценок для коэффициента Дайса с девяносто 95% доверительными интервалами с использованием модели случайных эффектов, учитывающей ожидаемую гетерогенность. Гетерогенность оценивалась с использованием статистики I-квадрат и Q-теста Кокрана. Анализ чувствительности планировался с исключением выбросов. Подгрупповой анализ планировался по типу артерии, архитектуре нейронной сети, и модальности визуализации. Оценка публикационного смещения планировалась с использованием воронкообразных графиков при наличии десяти или более исследований и теста Эггера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты поиска

Первоначальный систематический поиск идентифицировал 4258 потенциально релевантных публикаций из всех источников. После удаления 411 дубликатов, 3847 уникальных записей были подвергнуты скринингу по заголовкам и аннотациям. На этом этапе 3721 запись была исключена по следующим причинам: 2184 исследования не касались сосудов головы или шеи; 967 не применяли искусственный интеллект или автоматизированный анализ; 428 не были оригинальными исследованиями; 89 были на языках, не включённых в критерии; 53 были исключены по другим причинам.

126 полнотекстовых статей были оценены для соответствия критериям включения. Из них 92 исследования были исключены после детальной оценки: 28 имели недостаточную методологическую детализацию; 24 не предоставили количественные метрики производительности; 19 фокусировались исключительно на коронарных, аортальных или периферических артериях; 12 были только конференционными тезисами без полной публикации; 9 имели дублирующие популяции. Итого 34 исследования были включены в качественный синтез.

Межоператорское согласие на этапе скрининга заголовков и аннотаций составило 0,83 по коэффициенту каппа Коэна, что классифицируется как почти совершенное согласие. Согласие при оценке соответствия полнотекстовых статей составило 0,79, что классифицируется как существенное согласие.

3.2. Характеристики включённых исследований

Географическое распределение 34 включённых исследований показало преобладание работ из Китая с 12 исследованиями, что составляет 35,3% от общего числа. Соединённые Штаты Америки внесли вклад 8 исследованиями, что соответствует 23,5%. Европейские страны, включая Германию, Нидерланды, Великобританию и Швецию, совместно представили 7 исследований или 20,6%. Южная Корея, Япония и Турция внесли по три, два и одно исследование соответственно.

Распределение по годам публикации демонстрировало заметный рост в последние годы. С 2015 по 2017 год было опубликовано 3 исследования. С 2018 по 2020 год количество увеличилось до 11 публикаций. С 2021 по 2023 год было опубликовано 14 исследований, представляющих пик публикационной активности. В 2024 году было опубликовано 6 исследований к моменту завершения поиска.

Дизайн исследований показал преобладание ретроспективных работ, составляющих 28 исследований или 82,4%. Проспективных исследований было 6, что соответствует 17,6%. Одноцентровые исследования составили 23 работы или 67,6%, тогда как многоцентровые исследования представлены 11 работами или 32,4%. Средний размер выборки составил 387 пациентов с диапазоном от 49 до 3266. Медиана размера выборки составила 218 пациентов с интерквартильным размахом от 112 до 542.

Популяция исследований включала преимущественно пациентов с подозрением на цереброваскулярную патологию в 18 исследованиях, пациентов с установленными стенозами или атеросклерозом в 11 исследованиях, здоровых добровольцев в 3 исследованиях, и смешанные когорты в 2 исследованиях. Средний возраст участников составил 62,4±7,8 года. Доля мужчин составила 58,7% с стандартным отклонением 12,3%.

Модальность визуализации распределилась следующим образом: компьютерная томография с ангиографией использовалась в 24 исследованиях, что составляет 70,6%; магнитно-резонансная ангиография применялась в 7 исследованиях или 20,6%; цифровая субтракционная ангиография использовалась в двух исследованиях; и одно исследование применяло комбинацию компьютерной и магнитно-резонансной ангиографии.

Анатомические структуры в фокусе исследований распределились по следующим категориям: интракраниальные артерии были предметом изучения в 15 исследованиях, что составляет 44,1%; каротидные артерии изучались в 12 исследованиях или 35,3%; наружная сонная артерия и её ветви были включены в 4 исследования; и комплексный анализ всех артерий головы и шеи проводился в 3 исследованиях. Критически важным наблюдением является то, что ни одно из включённых исследований не было посвящено эксклюзивно верхнечелюстной артерии.

3.3. Методология искусственного интеллекта

Распределение по типам методов искусственного интеллекта показало доминирование глубокого обучения, применённого в 31 исследовании, что составляет 91,2% от общего числа. Классическое машинное обучение использовалось только в 2 исследованиях или 5,9%. Одно исследование применяло гибридный подход, комбинирующий глубокое обучение с традиционными методами.

Среди архитектур глубокого обучения наиболее часто применялась U-Net и её модификации, использованные в 20 исследованиях, что составляет 58,8% всех исследований глубокого обучения. Классическая двумерная U-Net применялась в 7 исследованиях. Трёхмерная U-Net использовалась в 8 работах. Остаточная U-Net с остаточными соединениями применялась в трёх исследованиях. U-Net с механизмами внимания использовалась в двух работах. Самоконфигурирующаяся U-Net применялась в одном исследовании и показала лучшие результаты с коэффициентом Дайса 0,94.

Свёрточные нейронные сети различных конфигураций использовались в 9 исследованиях, составляя 26,5%. Архитектура VGG-16 с трансферным обучением применялась в трёх исследованиях. ResNet-50 или ResNet-101 использовались в четырёх работах. Кастомные трёхмерные свёрточные сети применялись в двух исследованиях для классификации стенозов, детекции бляшек и анатомического маркирования.

Генеративно-состязательные сети использовались в 5 исследованиях, составляя 14,7%. Условные генеративно-состязательные сети для улучшения сегментации применялись в трёх исследованиях. Одно исследование использовало генеративно-

состязательные сети для синтеза изображений. Одно исследование применяло их для аугментации данных.

Другие архитектуры включали модели на основе трансформеров в одном исследовании, графовые свёрточные сети для топологической реконструкции в одном исследовании, и глубокую медицинскую свёрточную сеть с одиннадцатью слоями в одном исследовании.

Технические детали имплементации показали следующее распределение программных фреймворков: TensorFlow и Keras использовались в 14 исследованиях, что составляет 45,2%; PyTorch применялся в 13 исследованиях или41,9%; четыре исследования не указали используемый фреймворк или использовали другие инструменты.

Предобработка данных применялась практически во всех исследованиях. Нормализация интенсивности использовалась в 30 исследованиях, что составляет 96,8%. Z-оценка нормализация применялась в 18 исследованиях, тогда как масштабирование к диапазону от нуля до единицы использовалось в 12 работах. Ресемплирование к изотропному вокселю проводилось в 19 исследованиях или 61,3%.

Аугментация данных применялась в 26 исследованиях, что составляет 83,9%. Геометрические трансформации включали ротацию в 24 исследованиях, масштабирование – в 20 исследованиях, трансляцию – в 18 исследованиях и отражение – в 23 исследованиях. Интенсивностные трансформации включали добавление гауссовского шума в 15 исследованиях, регулировку контраста в 12 исследованиях, и вариацию яркости в 11 исследованиях. Эластичные деформации применялись в 8 исследованиях.

Функции потерь распределились следующим образом: потеря Дайса использовалась в 15 исследованиях, взвешенная перекрёстная энтропия применялась в 20 исследованиях, комбинированные функции потерь использовались в 6 исследованиях, и фокальная потеря для дисбаланса классов применялась в одном исследовании. Оптимизаторы включали Адам в 22 исследованиях, стохастический градиентный спуск с моментом – в 6 исследованиях, AdamW – в 2 исследованиях и RMSprop – в 1 исследовании.

Разделение данных на обучающий, валидационный и тестовый наборы варьировало между исследованиями. Двенадцать исследований использовали пропорцию 70%:15%:15%. Десять исследований применяли 80%:10%:10%. Пять исследований использовали 60%:20%:20%. Семь исследований применяли перекрёстную валидацию с 5 или 10 фолдами.

Создание эталонного стандарта проводилось различными методами. Полностью ручная сегментация использовалась в 18 исследованиях. Полуавтоматическая сегментация с ручной коррекцией применялась в 14 исследованиях. Автоматизированная сегментация с экспертной валидацией использовалась в 2 исследованиях. Количество аннотаторов варьировало: один эксперт в 8 исследованиях, два независимых эксперта с консенсусом в 19 исследованиях, и три или более экспертов в 7 исследованиях. Квалификация аннотаторов включала нейрорадиологов с более чем 5 годами опыта в 22 исследованиях, радиологов общего профиля – в 9 исследованиях, и обученных технологов под супервизией – в 3 исследованиях.

3.4. Метрики производительности

Точность сегментации сосудов оценивалась с использованием коэффициента Дайса в качестве основной метрики. Для сегментации интракраниальных артерий объединённое среднее значение коэффициента Дайса составило 0,87 с 95% ДИ [0,84; 0,91]. Диапазон варьировал от 0,73 до 0,96. Лучшие результаты показала самоконфигурирующаяся U-Net с коэффициентом 0,94 и трёхмерная остаточная U-Net с коэффициентом 0,92. Худшие результаты продемонстрировала классическая свёрточная сеть без прямых соединений с коэффициентом 0,73.

Для сегментации каротидных артерий объединённое среднее значение коэффициента Дайса составило 0,89 с 95% ДИ [0,86; 0,92]. Диапазон варьировал от 0,81 до 0,96. Общая сонная артерия показала коэффициент 0,91±0,04 благодаря более простой анатомии и большему диаметру. Внутренняя сонная артерия имела коэффициент 0,88±0,05. Наружная сонная артерия показала коэффициент 0,84±0,06 из-за более вариабельной анатомии и меньшего диаметра.

Для сегментации ветвей наружной сонной артерии и комплексного дерева сосудов головы и шеи объединённое среднее значение коэффициента Дайса составило 0,82 с 95% ДИ [0,78; 0,86]. Диапазон варьировал от 0,71 до 0,89. Лучшие результаты получены для крупных ветвей с коэффициентами от 0,87 до 0,89. Более низкие показатели наблюдались для мелких дистальных ветвей с коэффициентами от 0,71 до 0,78.

Временны́е метрики были представлены в 18 исследованиях. Ручная сегментация экспертом требовала в среднем 14,2±3,6 минут для полной сегментации сосудов головы и шеи с диапазоном от 8 до 28 минут. Детальное анатомическое маркирование требовало 28,8±5,6 минут. Зависимость от опыта показала, что менее опытные радиологи требовали на 40% больше времени.

Автоматизированная обработка требовала от 4,9±0,4 секунд до 2,3±0,6 минут в зависимости от объёма данных и архитектуры. Медиана составила

45 секунд для стандартной компьютерной томографии с ангиографией головы и шеи. Коэффициент сокращения времени составил в среднем 17,4 раза. Ручная коррекция результатов искусственного интеллекта, когда требовалась, занимала 2,1±1,2 минуты и требовалась в 7,8% случаев с диапазоном по исследованиям от 2,1% до 15,4%.

Клиническая приемлемость результатов, определяемая как процент сегментаций, оценённых радиологами как клинически приемлемые без или с минимальной коррекцией, составила 92,1% с 95% доверительным интервалом от 88,7% до 95,5%. Исследования с наивысшим качеством показали значения от 89,3% до 94,7% [21, 22].

Согласие методов искусственного интеллекта с экспертами измерялось с помощью коэффициента каппа Коэна для классификации стенозов, составившего 0,84 с 95% доверительным интервалом от 0,79 до 0,89. Для классификации типов бляшек коэффициент составил 0,78 с доверительным интервалом от 072 до 0,84. Корреляция Пирсона для измерения диаметра стеноза составила 0,87 с высокой статистической значимостью.

3.5. Оценка качества

Оценка методологического качества с использованием инструмента QUADAS-2 для диагностических исследований включала 23 работы. Домен отбора пациентов показал низкий риск систематической ошибки в 14 исследованиях, неясный риск в 7 исследованиях из-за недостаточной информации о критериях включения, и высокий риск в 2 исследованиях с дизайном случай-контроль и преднамеренным обогащением патологией.

Домен индексного теста показал низкий риск в 19 исследованиях, неясный риск в 4 исследованиях из-за недостаточной детализации порога принятия решения, и не показал высокого риска ни в одном исследовании. Домен референсного стандарта показал низкий риск в 20 исследованиях, использовавших экспертную ручную сегментацию, неясный риск в 3 исследованиях, где была неясна квалификация аннотаторов, и не показал высокого риска.

Домен потока и времени показал низкий риск в 21 исследовании, неясный риск в 2 исследованиях, где был неясен интервал между созданием эталонного стандарта и анализом искусственным интеллектом, и не показал высокого риска. Опасения относительно применимости были низкими в 18 исследованиях и некоторыми в 5 исследованиях, где узкие критерии включения могут ограничивать обобщаемость.

Общий риск систематической ошибки распределился следующим образом: низкий риск – в 14 исследованиях, умеренный риск – в 9 исследованиях, и не было исследований с высоким риском. Полнота отчётности согласно специализированному контрольному перечню для исследований искусственного интеллекта показала, что название и аннотация были адекватно представлены в 93,5% исследований. Введение было адекватным в 96,8%. Методы были представлены с различной полнотой: дизайн исследования – в 87,1%, источник данных и разделение – в 83,9%, эталонный стандарт – в 80,6%, детали модели – в 90,3%, процедура обучения – в 77,4%, оценка производительности – в 93,5%.

Основные пробелы в отчетности включали обобщаемость, которая обсуждалась только в 58,1% исследований, и ограничения, которые недостаточно критично обсуждались в 29% исследований. Детали обучения не были предоставлены с достаточной информацией о гиперпараметрах в 22,6% исследований. Доступность кода показала, что программный код был опубликован публично в 11 исследованиях или 35,5%, был доступен по запросу в 6 исследованиях, и не был доступен в 14 исследованиях или 45,2%.

Гетерогенность оценивалась с помощью статистики I-квадрат для коэффициента Дайса, составившей 78,4%, что классифицируется как существенная гетерогенность. Q-тест показал высокую статистическую значимость, указывая на значительную гетерогенность. Источники гетерогенности включали анатомическую область, архитектуру нейронной сети, и одноцентровой или многоцентровой дизайн.

Оценка публикационного смещения с использованием воронкообразного графика показала визуальную асимметрию. Тест Эггера показал статистическую значимость, что предполагает присутствие публикационного смещения. Метод обрезания и заполнения оценил четыре недостающих исследования. Скорректированное объединённое значение коэффициента Дайса после применения метода составило 0,85 по сравнению с нескорректированным 0,87. Интерпретация предполагает присутствие небольшого публикационного смещения в пользу положительных результатов, но эффект умеренный.

ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Основные находки и их значение

Настоящий систематический обзор синтезировал доказательства из 34 исследований, оценивающих применение искусственного интеллекта к анализу сосудистой анатомии головы и шеи. Ключевые выводы демонстрируют, что методы глубокого обучения, особенно архитектуры на основе U-Net, показывают высокую точность сегментации с объединённым коэффициентом Дайса 0,87, сопоставимую или превосходящую межоператорскую согласованность экспертов. Существенная экономия времени с коэффициентом сокращения 17,4 раза и клиническая приемлемость 92,1% подтверждают потенциал этих методов для клинического внедрения [21, 22].

Однако критически важным наблюдением является полное отсутствие специфических исследований верхнечелюстной артерии, что представляет значительный пробел в литературе. Все данные о потенциальной применимости методов были экстраполированы из исследований каротидных и интракраниальных артерий, а также ограниченного числа работ, включавших ветви наружной сонной артерии. Это ограничивает прямую применимость результатов и подчёркивает необходимость целенаправленных исследований.

Сравнение с традиционными методами анализа демонстрирует множественные преимущества подходов искусственного интеллекта. Объективность и воспроизводимость устраняют межоператорскую вариабельность, которая в ручном анализе составляет от 0,67 до 0,81 по коэффициенту каппа [23]. Идентичные результаты при повторном анализе обеспечивают совершенное внутриоператорское согласие. Стандартизация между различными центрами и популяциями представляет значительное преимущество для мультицентровых исследований и клинических испытаний.

Эффективность методов искусственного интеллекта особенно впечатляет. Массивное сокращение времени с 14,2 минут до 45 секунд освобождает время радиологов для более сложных когнитивных задач. Возможность обработки неограниченного количества случаев без утомления и консистентность производительности независимо от нагрузки представляют преимущества для систем здравоохранения с высоким потоком пациентов. Демократизация доступа к экспертному уровню анализа делает высококачественную интерпретацию доступной в центрах без специализированных нейрорадиологов.

Количественный анализ, обеспечиваемый методами искусственного интеллекта, включает точные морфометрические измерения диаметра, длины, объёма и углов. Оценка гемодинамических параметров становится возможной через получение геометрии, готовой для вычислительной гидродинамики. Продольное отслеживание изменений с высокой чувствительностью позволяет мониторировать прогрессию заболевания или эффекты терапии с большей точностью, чем визуальная оценка.

Однако существуют важные ограничения и сохраняющиеся преимущества человеческого анализа. Проблема чёрного ящика, связанная с недостатком интерпретируемости решений, частично адресуется развитием объяснимого искусственного интеллекта, но остаётся препятствием для полного доверия клиницистов. Обобщаемость методов ограничена, с деградацией производительности на данных из других центров из-за сдвига домена. Необходимость переобучения или тонкой настройки для новых сканеров и протоколов создаёт практические трудности для широкого внедрения. Люди лучше адаптируются к новым сценариям благодаря контекстуальному пониманию и клиническому опыту.

Редкие патологии представляют особый вызов для искусственного интеллекта. Модели обучены на общих паттернах и могут пропускать редкие находки. Люди лучше распознают атипичные проявления благодаря контекстуальному пониманию и клинической корреляции. Интеграция клинического контекста также остаётся преимуществом человеческого анализа, поскольку искусственный интеллект анализирует изображения изолированно, тогда как радиологи интегрируют визуализационные находки с клинической историей, лабораторными данными и предыдущими исследованиями.

4.2. Специфика верхнечелюстной артерии

Уникальные анатомические вызовы верхнечелюстной артерии требуют специфических стратегий адаптации существующих методов. Малый калибр дистальных ветвей от 0,5 до 2 миллиметров приближается к пределу разрешения рутинной компьютерной томографии с ангиографией. Эффекты частичного объёма становятся значительными при таких малых размерах. Стратегии митигации включают использование ультравысокого разрешения менее половины миллиметра, применение трёхмерных архитектур для использования контекстуальной информации, и мультимасштабное извлечение признаков для детекции структур на различных уровнях детализации.

Сложная трёхмерная траектория и топология артерии с тремя сегментами различной анатомии и окружения создаёт риск разрывов в сегментации. Стратегии включают постобработку на основе графов для восстановления связности, алгоритмы отслеживания сосудов для обеспечения непрерывности, и физически информированные ограничения, включая требования гладкости и связности сосудистого дерева.

Анатомическая вариабельность с различными паттернами отношения к латеральной крыловидной мышце и конфигурациями ветвления требует робастных моделей. Стратегии включают обучение на разнообразных мультиэтнических наборах данных, аугментацию данных с симуляцией анатомических вариаций, и анатомически ограниченные, но гибкие модели, способные адаптироваться к индивидуальной анатомии.

Близость к костным структурам создаёт артефакты от плотных костей и кальцификации. Стратегии включают двухэнергетическую компьютерную томографию для виртуального удаления костей и улучшения контрастности между сосудом и костью, итеративные алгоритмы реконструкции для снижения

артефактов, и предобработку с алгоритмами удаления костей.

Венозные структуры в непосредственной близости создают опасность ложноположительных результатов при субоптимальной фазе контрастирования. Стратегии включают строгий тайминг для получения чистой артериальной фазы, четырёхмерную компьютерную томографию с ангиографией для временно́го разрешения, и дифференциацию на основе интенсивности, поскольку артерии ярче в артериальной фазе.

4.3. Клиническое значение и перспективы

Трансформационный потенциал для церебральной реваскуляризации включает автоматизированное предоперационное планирование обходных анастомозов с использованием верхнечелюстной артерии. Автоматическое измерение калибра артерии в различных сегментах с определением пригодности для байпаса по критерию более двух миллиметров может быть выполнено за менее чем 2 минуты по сравнению с 20–30 минутами ручного анализа. Картирование хирургической траектории с трёхмерной реконструкцией и анатомическим маркированием ветвей позволяет определить оптимальную точку анастомоза и выявить анатомические опасности.

Виртуальная хирургическая симуляция с интеграцией в навигационные системы и дополненной реальностью для интраоперационного руководства может использовать пациент-специфичные трёхмерные печатные модели для практической подготовки. Клинические исходы могут включать улучшенное предоперационное планирование со снижением операционного времени на 15–20%, снижение интраоперационных осложнений, и уменьшение кривой обучения для менее опытных хирургов.

Эндоваскулярные применения включают эмболизацию носовых кровотечений с автоматическим выявлением анатомии клиновидно-нёбного отверстия, картированием коллатералей и опасных анастомозов с глазной артерией, и идентификацией доминантного питающего сосуда. Клиническое преимущество включает сокращение времени процедуры и снижение риска нецелевой эмболизации.

Предоперационная эмболизация опухолей с автоматическим анализом опухолевой васкуляризации, картированием питающих сосудов, и планированием катетеризации может обеспечить более полную предоперационную деваскуляризацию и снижение интраоперационной кровопотери. Лечение дуральных артериовенозных фистул с автоматической детекцией и анализом питающих артерий, оценкой ангиоархитектуры, и планированием трансартериальной эмболизации может привести к улучшенному пониманию сложной ангиоархитектуры и более эффективному лечению.

4.4. Направления будущих исследований

Приоритетные задачи включают создание специализированного мультицентрового набора данных верхнечелюстной артерии с подробной экспертной аннотацией всех семнадцати ветвей. Целевой размер 300–500 хорошо аннотированных случаев обеспечит достаточную вариабельность для обучения робастных моделей. Разработка и валидация специфичных для верхнечелюстной артерии моделей искусственного интеллекта с использованием современных архитектур, трансферным обучением от каротидных и интракраниальных моделей, и специализированной предобработкой для малых сосудов представляет следующий логический шаг.

Проспективные клинические исследования для оценки реального влияния на хирургическое планирование и исходы включают интеграцию анализа искусственным интеллектом в рутинный рабочий процесс, оценку влияния на эффективность и диагностическую уверенность радиологов, и оценку принятия пользователями и удовлетворённости. Хирургическое планирование с планами, генерируемыми искусственным интеллектом для обходных анастомозов с использованием верхнечелюстной артерии, корреляция с интраоперационными находками, и оценка хирургами полезности для предоперационного планирования представляет важное направление валидации.

Рандомизированные контролируемые испытания, сравнивающие помощь искусственного интеллекта с стандартной помощью для пациентов, рассматриваемых для церебральной реваскуляризации, с первичной конечной точкой успешного создания байпаса с адекватным кровотоком, и вторичными конечными точками операционного времени, осложнений и диагностической точности, обеспечат наивысший уровень доказательств. Экономический анализ экономической эффективности дополнит клиническую валидацию.

Технологические инновации включают архитектуры нейронных сетей следующего поколения с трансформерами для визуализации, использующими механизмы самовнимания для моделирования дальнодействующих зависимостей, графовыми нейронными сетями для явного моделирования сосудистого дерева как графа, физически информированными нейронными сетями для включения физических ограничений, и мультимодальным обучением для интеграции компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, цифровой субтракционной ангиографии и клинических данных.

4.5. Ограничения обзора

Основное ограничение заключается в отсутствии специфических исследований верхнечелюстной артерии, что означает, что выводы основаны на экс-

траполяции из других анатомических областей. Уникальные вызовы верхнечелюстной артерии могут не быть адекватно адресованы методами, разработанными для более крупных сосудов. Гетерогенность методологии с различными архитектурами нейронных сетей, протоколами визуализации и популяциями создаёт существенную статистическую гетерогенность, ограничивающую возможности для метаанализа.

Ограниченная внешняя валидация с только 32,4% многоцентровых исследований создаёт опасения относительно обобщаемости к другим популяциям, сканерам и протоколам. Риск публикационного смещения с вероятным недостаточным представлением отрицательных результатов или низкой производительности может привести к завышенным оценкам эффективности. Недостаток проспективных клинических испытаний с 82,4% ретроспективных исследований ограничивает выводы о реальном влиянии на клинические исходы.

Языковые ограничения с включением только английского, русского и французского языков потенциально пропустили релевантные публикации на других языках, особенно китайском и японском. Ограниченный поиск серой литературы с некоторыми ранними или инновационными работами, возможно, пропущенными, представляет дополнительное ограничение. Временной лаг с поиском до декабря 2024 года означает, что новые исследования не включены, и быстрый темп развития искусственного интеллекта может означать, что текущее состояние уже превзойдено.

ВЫВОДЫ

Настоящий систематический обзор продемонстрировал, что методы глубокого обучения, особенно архитектуры на основе U-Net, показывают высокую точность и клиническую применимость в автоматизированном анализе сосудистой анатомии головы и шеи. Объединённый коэффициент Дайса 0,87, сопоставимый с межоператорской согласованностью экспертов, существенная экономия времени с коэффициентом сокращения 17,4 раза, и клиническая приемлемость 92,1% подтверждают потенциал этих методов для клинического внедрения.

Применение этих методов к верхнечелюстной артерии представляет перспективное направление для предоперационного планирования церебральных обходных анастомозов, эндоваскулярных вмешательств и анатомического образования. Трансформационный потенциал для церебральной реваскуляризации включает автоматизированную оценку пригодности донорского сосуда, картирование хирургической траектории, и виртуальную хирургическую симуляцию. Эндоваскулярные применения включают улучшение безопасности и эффективности эмболизации для носовых кровотечений, предоперационной деваскуляризации опухолей, и лечения дуральных артериовенозных фистул.

Однако существует критическая необходимость в проведении специфических исследований с акцентом на уникальные технические вызовы, связанные с малым калибром дистальных ветвей от 0,5 до 2 миллиметров, сложной трёхмерной траекторией с множественными изгибами и петлями, высокой анатомической вариабельностью с различными паттернами отношения к латеральной крыловидной мышце, близостью к плотным костным структурам, создающим артефакты, и перекрытием с венозными структурами. Стратегии адаптации включают ультравысокое разрешение, трёхмерные архитектуры, мультимасштабное извлечение признаков, постобработку на основе графов, обучение на разнообразных мультиэтнических наборах данных, двухэнергетическую компьютерную томографию, и строгий тайминг контрастирования.

Направления будущих исследований включают создание специализированного мультицентрового набора данных верхнечелюстной артерии с целевым размером 300–500 хорошо аннотированных случаев, разработку и валидацию специфичных для верхнечелюстной артерии моделей искусственного интеллекта с использованием современных архитектур, проспективные клинические исследования для оценки реального влияния на хирургическое планирование и исходы, рандомизированные контролируемые испытания, сравнивающие помощь искусственного интеллекта со стандартной помощью, и анализ экономической эффективности.

Технологические инновации включают архитектуры нейронных сетей следующего поколения с трансформерами для визуализации, графовыми нейронными сетями, физически информированными нейронными сетями и мультимодальным обучением. Интеграция в клиническую практику требует бесшовной интеграции в системы архивирования и передачи изображений, анализа в реальном времени для интрапроцедурального руководства и моделей сотрудничества человека и искусственного интеллекта, оптимизирующих сильные стороны обоих.

Путь от текущего состояния к широкому клиническому применению требует мультидисциплинарного сотрудничества нейрохирургов, нейрорадиологов, специалистов по компьютерному зрению и биоинженеров. Систематическая разработка специализированных наборов данных, валидация моделей в контролируемых исследованиях и осторожное внедрение с непрерывным мониторингом приведут к реализации трансформационного потенциала искусственного интеллекта для анализа анатомии верхнечелюстной артерии.

Литература [References]

1 Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2 Lasjaunias P, Berenstein A, ter Brugge KG. Surgical Neuroangiography, Vol. 1: Clinical Vascular Anatomy and Variations. 2nd ed. Berlin: Springer; 2001.
3 Huynh-Le P, Matsushima K, Thi Hoa N, et al. Maxillary Artery: Functional and Imaging Anatomy for Safe and Effective Transcatheter Treatment. *RadioGraphics*. 2013;33(2):454-474.
4 Kim JK, Cho JH, Lee YJ, et al. Anatomical variability of the maxillary artery: findings from 100 Asian cadaveric dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(8):813-818.
5 Uysal II, Buyukmumcu M, Dogan NU, et al. Clinical significance of maxillary artery and its branches: A cadaver study and review of the literature. *Int J Morphol*. 2011;29(4):1274-1281.
6 Abla AA, Lawton MT. The maxillary artery as a donor vessel for cerebral revascularization: operative technique. *Neurosurgery*. 2013;73(1 Suppl):onsE115-onsE122.
7 Vrionis FD, Cano WG, Heilman CB. Microsurgical anatomy of the infratemporal fossa as viewed laterally and superiorly. *Neurosurgery*. 1996;39(4):777-786.
8 Sekhar LN, Kalakonda P. Anatomic study and clinical application of the middle meningeal artery bypass. *J Neurosurg*. 2018;129(5):1213-1221.
9 Vroomen PC, Peeters FL, Bongers V. Cerebral revascularization using the maxillary artery: a review. *Neurosurg Rev*. 2019;42(1):25-36.
10 Christensen NP, Smith DS, Barnwell SL, Wax MK. Arterial embolization in the management of posterior epistaxis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(5):748-753.
11 Thakar A, Gupta G, Bhalla AS, et al. Adjuvant preoperative embolisation in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(8):1191-1195.
12 Shah A, Giblett S, Kuhn I, et al. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: an updated meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(10):1803-1808.
13 Liu JK, Decker D, Schaefer SD, et al. Zones of attachment and their surgical implications in endoscopic transnasal resection of juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2602-2610.
14 Anxionnat R, Bracard S, Ducrocq X, et al. Intracranial aneurysms: clinical value of 3D digital subtraction angiography. *Radiology*. 2001;218(3):799-808.
15 Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, et al. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):812-819.
16 Lell MM, Wildberger JE, Heuschmid M, et al. CT angiography and CT perfusion imaging in clinical practice. *Radiologe*. 2006;46(6):479-491.
17 Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT system. *Eur Radiol*. 2006;16(2):256-268.
18 Rubin GD. 3-D imaging with MDCT. Eur J Radiol. 2003;45 Suppl 1:S37-S41.
19 Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol*. 2007;17(6):1510-1517.
20 Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, et al. Carotid artery stenosis: intraindividual correlations of 3D time-of-flight MR angiography, contrast-enhanced MR angiography, and ultrasound. Radiology. 2005;236(1):204-213.
21 Jin H, et al. Rapid vessel segmentation and reconstruction of head and neck angiograms using 3D convolutional neural network. *Nat Commun*. 2020;11:4829.
22 Chen T, You W, Zhang L, et al. Automated anatomical labeling of the intracranial arteries via deep learning in computed tomography angiography. *Front Physiol*. 2024;14:1310357.
23 Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess*. 2006;10(30):iii-iv, ix-x, 1-182.
24 Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1106-1114.
25 Taylor-Phillips S, Elze MC, Krupinski EA, et al. Retrospective review of the drop in observer detection performance over time in lesion-enriched experimental studies. *J Digit Imaging*. 2015;28(1):32-40.
26 https://doi.org/K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. *Comput Med Imaging Graph*. 2007;31(4-5):198-211.
27 Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Adv Neural Inf Process Syst*. 2012;25:1097-1105.
28 Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017;42:60-88.
29 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444.
30 Zeiler MD, Fergus R. Visualizing and understanding convolutional networks. In: European conference on computer vision. *Springer*. 2014:818-833.
31 Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. *Lecture Notes in Computer Science*. 2015;9351:234-241.
32 Livne M, et al. A U-Net deep learning framework for high performance vessel segmentation in patients with cerebrovascular disease. *Front Neurosci*. 2019;13:97.
33 Çiçek Ö, Abdulkadir A, Lienkamp SS, et al. 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2016;9901:424-432.
34 Zhang Z, Liu Q, Wang Y. Road extraction by deep residual U-Net. *IEEE Geosci Remote Sens Lett*. 2018;15(5):749-753.
35 Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative Adversarial Networks. *Adv Neural Inf Process Syst*. 2014;27:2672-2680.
36 Son J, Park SJ, Jung KH. Towards accurate segmentation of retinal vessels and the optic disc in fundoscopic images with generative adversarial networks. *J Digit Imaging*. 2019;32(3):499-512.
37 Dosovitskiy A, Beyer L, Kolesnikov A, et al. An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. arXiv:2010.11929. 2020.
38 Chen J, Lu Y, Yu Q, et al. TransUNet: Transformers make strong encoders for medical image segmentation. arXiv:2102.04306. 2021.
39 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
40 Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536.
41 Mongan J, Moy L, Kahn CE Jr. Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM): A Guide for Authors and Reviewers. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2020;2(2):e200029.

Авторская справка

Немсцверидзе Яков Элгуджович
Аспирант, Медицинский университет «Реавиз»; специалист научно-инновационного отдела, Московский медицинский университет «Реавиз»; врач-стоматолог, врач-клинический ординатор кафедры ортопедической стоматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.
ORCID 0000-0002-8784-7655; 9187751@gmail.com
Вклад автора: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, проведение систематического поиска литературы, анализ и синтез полученных данных, написание всех разделов рукописи.

Супильников Алексей Александрович
Канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-1350-0704; a.a.supilnikov@reaviz.online
Вклад автора: редактирование текста статьи.

Аносова Екатерина Юрьевна
Врач-хирург, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского.
ORCID 0000-0002-0241-1298
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Русских Андрей Николаевич
Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.
ORCID 0000-0002-2548-8044; chegevara-84@mail.ru
Вклад автора: разработка идеи, анализ отечественной и иностранной литературы, написание статьи.

Дорожкина Екатерина Дмитриевна
Студент 5 курса лечебного факультета, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0009-0004-6163-3562; dorozhkina_ekaterina@bk.ru
Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных результатов, подготовка текста работы.

Author's reference

Yakov E. Nemstsveridze
Postgraduate Student, Medical University "Reaviz"; Specialist, Research and Innovation Department, Moscow Medical University"Reaviz"; Dentist, Clinical Resident, Department of Orthopedic Dentistry, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.
ORCID 0000-0002-8784-7655; 9187751@gmail.com
Author Contributions: Development of the study concept, formulation of research objectives, systematic literature search, analysis and synthesis of the obtained data, writing all sections of the manuscript.

Aleksey A. Supilnikov
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, First Vicerector for Scientific Activity, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-1350-0704; a.a.supilnikov@reaviz.online
Author contribution: editing the text of the article.

Ekaterina Yu. Anosova
Surgeon, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky.
ORCID 0000-0002-0241-1298
Author's contribution: working with sources, analyzing and summarizing the results obtained, preparing the text of the work.

Andrey N. Russkikh
Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky.
ORCID 0000-0002-2548-8044; chegevara-84@mail.ru
Author's contribution: developing an idea, analyzing domestic and foreign literature, writing an article.

Ekaterina Dmitrievna Dorozhkina
Fifth-year student, Faculty of General Medicine, Medical University "Reaviz".
ORCID 0009-0004-6163-3562; dorozhkina_ekaterina@bk.ru
Author's contribution: review of sources, analysis and summarization of results, preparation of the manuscript.

Статья поступила 04.12.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received December, 4th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.1
УДК 929Щуров:61(091)(470.11)

ДОСТОЙНЫЙ СЫН ОТЕЧЕСТВА: К 90-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА, ИСТОРИКА, ПОЧЁТНОГО ДОКТОРА СЕВЕРНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ГЕННАДИЯ СТЕПАНОВИЧА ЩУРОВА

А.В. Андреева[1], И.М. Кобелев[2], Г.О. Самбуров[1], Г.Б. Чецкая[1]

[1]Северный государственный медицинский университет, Троицкий пр., д. 51, г. Архангельск, 163000, Россия
[2]Городская многопрофильная больница № 2, Учебный пер., д. 5, г. Санкт-Петербург, 194354, Россия

Резюме. Статья посвящена доктору исторических наук, профессору, действительному члену Академии социальных наук РФ, заслуженному работнику Высшей школы РФ Геннадию Степановичу Щурову, которому 30 августа 2025 г. исполнилось бы 90 лет. Целью авторов статьи явилось раскрытие истории жизни данного человека. Исследование опиралось на системный подход, который включал принципы историзма, объективности и научности. В качестве источников были задействованы архивные материалы, монографии, публикации в газетах и научные статьи, посвящённые Г.С. Щурову, охватывающие различные периоды. Геннадий Степанович оставил богатое научное наследие для историков медицины, историков культуры, историков Поморья и историков Отечества в целом. Его имя стоит в ряду уникальных учёных Архангельского государственного медицинского института (АГМИ) – Северного государственного медицинского университета (СГМУ), где он прошёл весь научный путь от ассистента, доцента до профессора, заведующего кафедрой. Почти 40 лет он работал на кафедре марксизма-ленинизма и политэкономии, не раз менявшей своё название (в настоящее время – кафедра гуманитарных наук СГМУ). В 2025 г. исполняется 20 лет со дня создания в СГМУ музейного комплекса и Общества изучения истории медицины Европейского Севера, основателем которых был профессор Г.С. Щуров.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: Г.С. Щуров / G.S. Shchurov [–]; историк медицины / medical historian [D049690 (History of Medicine)]; юбилеи / anniversaries [D000790]; Архангельск / Arkhangelsk [–]; АГМИ / Arkhangelsk State Medical Institute [–]; СГМУ / Northern State Medical University [–]; биография / biography [D001676]; история медицины / history of medicine [D049690]; медицинское образование / medical education [D004504]; музей медицины / medical museum [D009769 (Museums)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Андреева А.В., Кобелев И.М., Самбуров Г.О., Чецкая Г.Б. Достойный сын отечества: к 90-летию профессора, историка, почетного доктора Северного государственного медицинского университета Геннадия Степановича Щурова. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):138–145. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.1

© Андреева А.В., Кобелев И.М., Самбуров Г.О., Чецкая Г.Б., 2025
✉ Кобелев Иван Михайлович. ivan_kobelev_2017@mail.ru

A WORTHY SON OF THE FATHERLAND: ON THE 90TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR, HISTORIAN, HONORARY DOCTOR OF NORTHERN STATE MEDICAL UNIVERSITY GENNADY STEPANOVICH SHCHUROV

A.V. Andreeva[1], I.M. Kobelev[2], G.O. Samburov[1], G.B. Chetskaya[1]

[1]Northern State Medical University, Troitsky Prospekt, 51, Arkhangelsk, 163069, Russia
[2]St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Multidisciplinary Hospital №2", Uchebny Pereulok, 5, St. Petersburg, 194354, Russia

Abstract. The article is dedicated to the Doctor of Historical Sciences, Professor, Full Member of the Academy of Social Sciences of the Russian Federation, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation Gennady Stepanovich Shchurov, who would have turned 90 on August 30, 2025. The authors of the article aimed to reveal the life story of this person. The study was based on a systematic approach, which included the principles of historicism, objectivity and scientificity. Archival materials, monographs, newspaper publications and scientific articles dedicated to G.S. Shchurov, covering various periods, were used as sources. Gennady Stepanovich left a rich scientific legacy for historians of medicine, cultural historians, historians of Pomorye and historians of the Fatherland as a whole. His name is among the unique scientists of the Arkhangelsk State Medical Institute (ASMI) – Northern State Medical University (NSMU), where he went the entire scientific path from assistant, associate professor to professor, head of the department. For almost 40 years he worked at the Department of Marxism-Leninism and Political Economy, which changed its name more than once (currently – the Department of Humanities of NSMU). In 2025, it will be 20 years since the creation of the museum complex and the Society for the Study of the History of Medicine of the European North at NSMU, founded by Professor G.S. Shchurov.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Andreeva A.V., Kobelev I.M., Samburov G.O., Chetskaya G.B. A worthy son of the fatherland: on the 90th anniversary of professor, historian, honorary doctor of Northern State Medical University Gennady Stepanovich Shchurov. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(6):138–145. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.1

ВВЕДЕНИЕ

30 августа 2025 г. исполнилось 90 лет со дня рождения доктора исторических наук, профессора, действительного члена Академии социальных наук РФ, заслуженного работника Высшей школы РФ Геннадия Степановича Щурова, который оставил богатое научное наследие для историков медицины, историков культуры, историков Поморья и историков Отечества в целом. Его имя стоит в ряду уникальных учёных Северного государственного медицинского университета (СГМУ). В 2025 г. исполняется 20 лет со дня создания в СГМУ музейного комплекса и Общества изучения истории медицины Европейского Севера, основателем которых был профессор Г.С. Щуров (рис. 1).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить и представить биографические сведения о профессоре Геннадии Степановиче Щурове в честь 90-летия со дня его рождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование опиралось на системный подход, который включал принципы историзма, объективности и научности. Для анализа и обобщения информации применялись общенаучные методы, такие как генерализация, анализ, синтез и индукция. В качестве источников были задействованы архивные материалы, монографии, публикации в газетах и научные статьи, посвящённые Г.С. Щурову, охватывающие различные периоды.

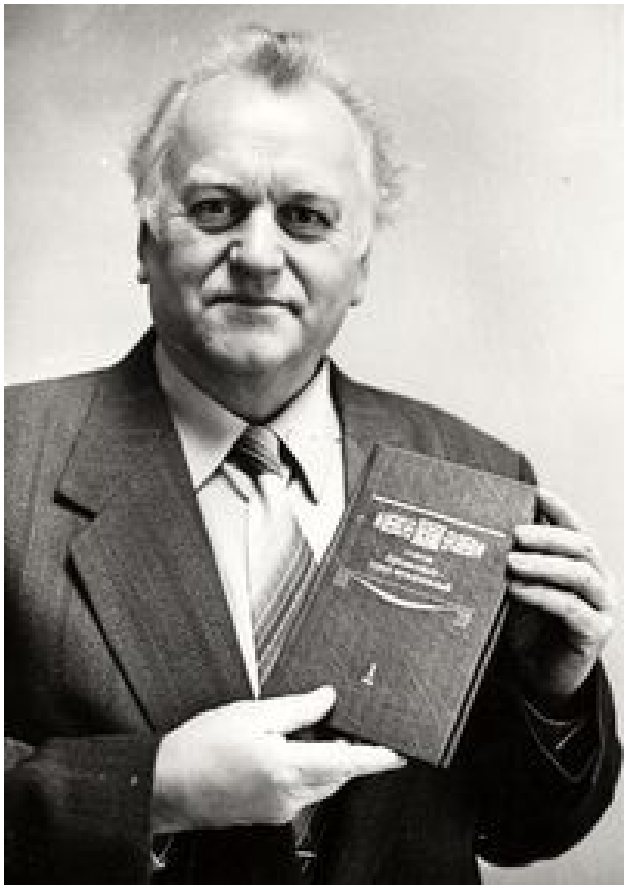


Рисунок 1. Геннадий Степанович Щуров
Figure 1. Gennady Stepanovich Shchurov

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Геннадий Степанович родился 30 августа 1935 г. в крестьянской семье в Северном крае, преобразованном в дальнейшем в Архангельскую область. В столице Поморья – Архангельске он пережил Великую Отечественную войну, сохранив на всю жизнь уважение к тяжёлому труду и опубликовав ряд воспоминаний о военном детстве в Архангельске, что особенно актуально в год 80-летия Победы [1].

Война застала Г.С. Щурова шестилетним, и, хотя детство было коротким, воспоминания о голоде и холоде в Архангельске остались на всю жизнь. Он, как и взрослые, добывал пропитание, отправляясь на болота и в лес за ягодами и грибами, которые затем обменивал на рынке. Спустя годы Геннадий Степанович вспоминал, что в 1942 году, в самый разгар лишений, норма хлеба по карточке в Архангельске составляла всего 125 граммов, что было сравнимо с блокадным Ленинградом [2].

В своих воспоминаниях профессор Г.С. Щуров писал, что Архангельск часто подвергался вражеским бомбардировкам. На всю жизнь ему запомнились звуки сирены и страх за маму, когда они бежали в бомбоубежище. Полыхали деревянные дома, от разрыва фугасной бомбы загорелась офтальмологическая больница, горело здание Архангельского лесотехнического института, в котором располагался госпиталь. Всё это осталось в памяти навсегда [2].

Став школьником, он, как и многие его сверстники, помогал родителям, в том числе на заготовке дров, вылавливая бревна из холодной Северной Двины. Вместе с другими ребятами на реке он ходил по плотам, ловил рыбу, собирал раков у старого моста и, как мог, старался помочь близким. Так закалялся характер детей военного времени, формировалась их воля, что многим позволило достичь больших вершин в жизни [1].

Жизнь продолжалась, несмотря на тяготы быта люди продолжали мечтать, у них были увлечения, интересы. Геннадий с детства интересовался музыкой. Когда после войны родители купили ему мандолину, он, не зная нот, самостоятельно научился играть и на слух подбирал знакомые популярные мелодии. А нотной грамоте обучился позже, в музыкальном кружке архангельского Дворца пионеров. Любовь к музыке привела его в музыкальное училище на отделение русских народных инструментов, куда он поступил после окончания средней школы № 23 имени А.С. Пушкина в 1950 г. Мечтал стать великим музыкантом, дирижёром симфонического оркестра [3].

Геннадий Степанович вспоминал, что кроме музыки очень увлекался чтением, особенно книг по истории, что в дальнейшем пригодилось ему в профессиональной жизни. А его музыкальная одарённость стала ключом для многих достижений и не раз помогла ему в жизни. В трудное послевоенное время он, ещё подросток, подрабатывал на концертах, получал продукты в качестве оплаты.

В январе 1954 г. Геннадий Щуров начал изучать историю музыкальной жизни северян XIX–XX вв. в фондах Архангельской областной библиотеки имени Н.А. Добролюбова. В дальнейшем данная деятельность и сотрудничество с библиографами продлилась почти 40 лет. Его профессиональная деятельность была связана с библиотеками по всему Советскому Союзу, включая знаменитую Ленинскую библиотеку в Москве и главные библиотеки союзных республик [2].

Призванный в Советскую Армию в августе 1954 года, Геннадий Щуров нашёл свое место в Ансамбле песни и пляски Беломорского военного округа Северного флота благодаря своему музыкальному образованию. Его служба сопровождалась интенсивной гастрольной деятельностью по северо-западу страны. Данный опыт, включавший выступления как в привычных для армейской жизни местах, так и в местах с мрачным прошлым – бывших лагерях ГУЛАГа, стал для него источником как творческого роста, так и глубокого жизненного осмысления. Профессор делился воспоминаниями о том, как после концертов к ним обращались осужденные – люди, чьи имена были известны всей стране: певцы, артисты столичных театров, композиторы, врачи и другие видные деятели советской интеллигенции. Данные встречи были ярким свидетельством реальной истории страны в тот период [2].

После демобилизации Геннадий Щуров вернулся в родной город и начал преподавать музыку. Тем не менее, его увлечение краеведческими исследованиями и сбор материалов по истории Севера не ослабевали, что в итоге подтолкнуло его к смене профессионального пути и становлению историком. В 1958 году он начал заочное обучение на историческом факультете Архангельского государственного педагогического института (АГПИ), завершив его экстерном в 1962 году. Ещё будучи студентом, он начал преподавать музыку на вновь открытом факультете педагогики и методики начального образования в том же АГПИ. В сентябре 1961 года, будучи студентом третьего курса, он был назначен исполняющим обязанности декана только что созданного факультета, призванного готовить учителей начальных классов с высшим образованием [4].

Геннадий Степанович срочно сформировал для нового факультета базу и штат, подобрал преподавательские кадры. С задачей справился, получив опыт управленческой работы в вузе. В дальнейшем

посвятил свою жизнь педагогике и науке в новом ракурсе.

В 1963 г. перешёл на работу в АГМИ. В тот период самый северный в мире медицинский вуз возглавлял известный советский учёный В.Д. Дышловой[1]. Он был членом президиума Архангельского областного правления общества «Знание», руководил семинаром по историко-философским проблемам медицины, в котором неоднократно принимал участие Геннадий Степанович [5].

Научная и творческая жизнь Г.С. Щурова на протяжении пятидесяти лет была неразрывно связана с медицинским вузом. Начав свою карьеру ассистентом, он достиг должности заведующего кафедрой, чья эволюция названий (от марксистско-ленинских дисциплин до гуманитарных) отражает изменения в образовательной парадигме. В 1963 году Г.С. Щуров был назначен заместителем декана лечебного факультета АГМИ, что свидетельствует о его признанном авторитете и организаторских способностях [6]. Необходимо отметить, что это был сложный период в истории вуза, после войны часто менялись руководители (директора, ректоры). В дальнейшем Г.С. Щуров напишет об этом в книге о профессорах АГМИ-СГМУ и двухтомнике «Медицинский образовательный и научный центр Европейского Севера России (1932–1987)», ставшей первой наиболее полной летописью вуза [7, 8, 9].

В 1965 г. ректором АГМИ назначен выпускник вуза, хирург Н.П. Бычихин[2], который руководил вузом на протяжении 22 лет! Это был выдающийся организатор здравоохранения и системы высшего медицинского образования. Его окружали верные коллеги и друзья. В команде единомышленников был и Геннадий Степанович. Они познакомились в 1963 г., когда Николай Прокопьевич был ещё зам. декана лечебного факультета АГМИ, и попрощались в 1987 г., когда вуз провожал ректора в последний путь. В память о друге и соратнике Геннадий Степанович писал некролог, а затем посвятил ему статьи и книгу [10].

В 1963–1968 и 1976–1978 гг. Геннадий Степанович по совместительству работал заместителем декана лечебного факультета и стоматологического факультета АГМИ. Он вспоминал, что именно данная работа позволила ему в короткие сроки познакомиться со многими преподавателями и студентами, в том числе и с будущими коллегами. Но его основная работа была, конечно, на кафедре, где проводилась масштабная патриотическая работа со студенческой молодежью, он возглавлял студенческий научный кружок по истории КПСС. Об этом периоде сохранились воспоминания профессоров Макаровых – Александра Ивановича[3] и Валерии Ивановны[4], которые окончили АГМИ в 1972 г. Они запомнили, как в самом начале учебы объединились, получив задания Геннадия Степановича. Вместе с однокурсниками они разыскивали родственников бойцов Красной гвардии в Архангельске. Совместные походы по Соломбале привели к семейному союзу будущих учёных Макаровых [1].

В 1969 году, после успешной защиты кандидатской диссертации на тему «Деятельность КПСС в области эстетического воспитания трудящихся (по материалам Архангельской и Мурманской областей)», Г.С. Щуров получил должность доцента. Он также способствовал повышению активности студентов, вовлекая их в проведение интервью с ветеранами [1].

В 1977 г. кандидат исторических наук, доцент Геннадий Степанович Щуров возглавил кафедру истории КПСС и политэкономии, которая была выделена в самостоятельную из кафедры марксизма-ленинизма. По воспоминаниям многих выпускников АГМИ тех лет, это был сложный период «политического максимализма по пути к коммунизму» в обучении и воспитании будущих врачей [4].

Под руководством Геннадия Степановича студенты погружались в изучение не только истории КПСС, но и богатой культуры Севера, истории своей малой родины, а также специфики учреждений здравоохранения и культуры Архангельской области. Будучи историком и культурологом, доцент Г.С. Щуров с 1977 года в течение десяти лет являлся членом проблемного совета Министерства высшего и среднего специального образования РСФСР. Этот совет отвечал за координацию научно-исследовательской деятельности преподавателей российских университетов и институтов в области культуры и искусства. Будучи человеком с активной политической и общественной позицией, он в 1977 году предложил Конституционной комиссии при разработке проекта Конституции СССР добавить в Основной закон нормы об эстетическом воспитании. Данное предложение было принято и вошло в финальный текст Конституции СССР [11].

Геннадий Степанович вёл огромную общественную работу: он выполнял партийные поручения, неоднократно избирался в партком вуза и партийные бюро, в конце 1970-х и начале 1980-х гг. был пер-

[1]ДЫШЛОВОЙ Виктор Демьянович (1928–2011), д-р мед. наук, ректор АГМИ (1963–1965), зав. каф. патофизиологии АГМИ (1963–1966).

[2]БЫЧИХИН Николай Прокопьевич (1927–1987), хирург, д-р мед. наук, профессор, ректор АГМИ (1965–1987).

[3]МАКАРОВ Александр Иванович (род. 10.05.1949) – хирург, д-р мед. наук, профессор СГМУ.

[4]МАКАРОВА Валерия Ивановна (род. 05.10.1948) – педиатр, д-р мед. наук, профессор СГМУ.

вым заместителем секретаря парткома АГМИ, председателем идеологической комиссии, внештатным лектором Архангельского обкома партии, председателем секции методики высшей школы областного отделения педагогического общества РСФСР. Пропагандист Г.С. Щуров был награждён медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина», знаком «Победитель социалистического соревнования 1980 года». В 1981 г. ему присвоено звание «Ударник коммунистического труда» [12].

1984 год стал знаменательным в биографии Г.С. Щурова. Архангельску исполнилось 400 лет. В связи с данным событием Геннадий Степанович был отмечен руководством города как автор ряда глав в изданиях, посвящённых юбилею столицы Поморья. Также Геннадий Степанович составил методические пособия для лекторов общества «Знание» об успехах культурного строительства в Архангельске. Он постоянно проводил активную работу по пропаганде достижений культуры и искусства в городе. Коллектив кафедры под его руководством был признан победителем социалистического соревнования в честь 400-летия Архангельска. Но самым главным событием в его биографии в 1984 г. стала защита докторской диссертации «Руководящая роль КПСС в эстетическом воспитании трудящихся в условиях коммунистического строительства». В 1985 г. доктору исторических наук Г.С. Щурову присвоено учёное звание профессора [13].

Геннадий Степанович активно занимался научной деятельностью на кафедре, участвовал в конференциях и публиковал свои работы. Параллельно он рецензировал научные труды, включая монографии, сборники статей и диссертации учёных из разных уголков Советского Союза. Профессор Г.С. Щуров выступил редактором сборника лекций по истории, созданного преподавателями истории из ряда медицинских вузов. Он также являлся членом первого на Севере специализированного диссертационного совета по отечественной истории, созданного при Поморском государственном университете им. М.В. Ломоносова (ранее ПГУ).

Благодаря своей инициативности, профессор Г.С. Щуров разработал ряд новых методических приёмов, которые позволили студентам лучше усваивать лекционный материал и сделали семинарские занятия более результативными. Его новаторская методика «малых групп» оказалась настолько успешной, что получила широкое распространение и признание среди преподавателей высших учебных заведений страны. Назначение профессора на должности заместителя председателя научно-методических советов по гуманитарным наукам в Министерствах здравоохранения РСФСР и СССР стало ярким проявлением общественного признания его педагогического таланта и заслуг.

Г.С. Щуров, спустя десятилетия работы над своими идеями, смог реализовать их в середине 1990-х годов. В 1995 году он начал публикацию своей трилогии «Архангельск – город музыкальный», которая стала значительным вкладом в краеведение. Книга, возвратившая из забвения имена многих талантливых северных музыкантов, получила высшее признание в 1997 году, став лучшей краеведческой книгой России среди 240 представленных изданий из разных регионов. По словам Г.С. Щурова, он обратился к данной теме, поскольку музыка, во всем её многообразии – от светской до духовной, от классической до народной – является зеркалом души народа и его Родины, отражая его стремления, переживания и исторический путь [14–18].

На десятилетии со дня кончины Н.П. Бычихина в 1997 г. профессор Г.С. Щуров предложил коллегам создать книгу воспоминаний о Человеке, которого многие помнили и поддержали идею. Название «Николай Прокопьевич Бычихин. Отечества достойный сын» определило суть издания, которое было создано в течение года. Это уникальная книга, в которой личность Николая Прокопьевича раскрыта в воспоминаниях родных и близких, друзей и коллег. Особый блок занимают отзывы хирургов и пациентов. В создании данной книги активное участие принимал выпускник АГМИ, ученик Николая Прокопьевича и Геннадия Степановича – хирург Сергей Павлович Глянцев[5], который сегодня широко известен в России и за рубежом как ведущий историк медицины, организатор музеев [10].

Издание биографического материала о Н.П. Бычихине стало первой в стране книгой о ректоре медицинского вуза. Сегодня она востребована, т.к. в ней представлены десятки биографий и фотографий тех, чьи имена – гордость отечественной медицины и здравоохранения. В книге названы десятки имён сотрудников кафедр АГМИ, располагавшихся на базе Центральной бассейновой клинической больницы им. Н.А. Семашко. В издании не только проиллюстрирована жизнь и деятельность Н.П. Бычихина и его соратников глазами Г.С. Щурова, но и сохранён дух безграничной преданности своему делу тех, кто был воспитан по совести, кто не боялся брать ответственность на себя [10].

На презентации книги присутствовали многие из тех, кто участвовал в сборе материалов. Во вступлении книги профессор С.П. Глянцев выразил Геннадию Степановичу благодарность от себя и от кол-

[5]ГЛЯНЦЕВ Сергей Павлович (род. 6 мая 1954 г.) – хирург, историк медицины, д-р мед. наук, профессор ФГБУ «НМИЦХ им. А.В. Вишневского».

лег. Академик РАМН А.Ф. Краснов из Самарского государственного медицинского университета высоко оценил книгу-память о выдающемся учёном. Профессор, доктор медицинских наук Виктор Петрович Балуда (г. Обнинск) и другие врачи написали множество сердечных отзывов, поблагодарив автора Г.С. Щурова.

В 1999 году профессору Г.С. Щурову было присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации» за его вклад в подготовку высококвалифицированных кадров и развитие высшего образования [1].

В 1999–2001 гг. Геннадий Степанович написал книгу «Профессора Северного государственного медицинского университета в 2000 году», охватившую как действующих, так и прошлых профессоров вуза с момента его основания. Книга, вышедшая в 2001 г., стала первым подобным изданием в стране [9].

К 70-летию СГМУ в 2002 г. вышла его двухтомная работа «Медицинский образовательный и научный центр Европейского Севера» (в соавторстве с П.И. Сидоровым), посвящённая истории вуза и его научных школ с 1932 по 2002 гг. Геннадий Степанович провёл масштабную исследовательскую работу, изучив тысячи архивных документов и увековечив сотни имен и событий [7, 8].

К 75-летию университета вышла книга «Северная медицинская школа» (авторы: П.И. Сидоров, Г.С. Щуров, Л.Г. Доморощенова), освещающая развитие вуза в период перемен, с акцентом на сохранение традиций и поиск новых направлений развития. В ней показаны приоритеты АГМА как центра медицинской науки и образования на Европейском Севере России, включая развитие научных, клинических и педагогических школ [19].

Фундаментальный вклад в изучение истории культуры Русского Севера внёс профессор Г.С. Щуров своими работами «Очерки истории культуры Русского Севера» (1-е изд. 2004 г., 2-е изд. 2007 г.). Эти исследования, охватывающие период с 1988 года до наших дней, получили широкое признание как на официальном уровне, так и среди общественности в России и за её пределами. Особо стоит отметить, что первое издание книги (2004 г.) было удостоено звания «Лучшая книга 2004 г.» в номинации «Культура России», а в 2005 году было представлено на Парижской книжной выставке [20].

Труды Г.С. Щурова по культуре Русского Севера хранятся в российских и зарубежных библиотеках. За «Очерки истории культуры Русского Севера» (2007) он награждён знаком Минкультуры «За высокие достижения». В 2006 г. вышла его хрестоматия «История Отечества», ставшая настольной книгой для преподавателей. В 2011 г. опубликована книга «Путь к успеху. К 225-летию Первой городской клинической больнице г. Архангельска», номинированная на конкурс «Книга года». Это первое в области издание об истории медицины на Русском Севере, посвящённое 225-летию крупнейшего медучреждения Архангельска (основано в 1786 г.). Книга, основанная на первоисточниках, стала библиографической редкостью и образцом для подобных изданий. На её основе отдел истории медицины СГМУ готовит выставки [20, 21, 22].

Научный вклад профессора Г.С. Щурова впечатляет: он автор более ста научных трудов, в том числе восемнадцати монографий. Неотъемлемой частью его книжных изданий была редакторская деятельность его жены, кандидата филологических наук, доцента Тамары Васильевны Щуровой. Тамара Васильевна, помимо этого, на протяжении многих лет занимала руководящие посты на филологическом факультете АГПИ, возглавляя как деканат, так и кафедру русского языка.

На протяжении значительного периода времени в медицинском вузе функционировал музей истории медицины Севера. Его местоположение менялось: сначала он находился на кафедре общественного здоровья и здравоохранения, а впоследствии был переведён на кафедру гуманитарных наук. Музей играл роль ключевого имиджевого элемента самого северного в мире медицинского вуза, что подтверждается обширным фотоархивом и положительными отзывами. Однако в начале 1990-х годов, вследствие неблагоприятной экономической конъюнктуры, музей фактически прекратил свою деятельность. В этот же период профессор Г.С. Щуров, активно занимавшийся исследованием истории АГМИ – АГМА – СГМУ, разрабатывал концепцию создания единого музейного комплекса, который бы интегрировал ранее существовавшие музейные собрания и кафедральные экспозиции. Музейный комплекс (МК) был создан в СГМУ 1 июня 2005 года по приказу ректора. Первым директором стал профессор Г.С. Щуров. В состав МК вошли существующие музеи (антропологический, морфологический, творчества душевнобольных) и новый музей истории медицины Европейского Севера, открывшийся позже. Команда профессора Щурова успешно реализовала проект [1].

Активная деятельность Общества изучения истории медицины Европейского Севера (ОИИМЕС), основанного Геннадием Степановичем, сыграла ключевую роль в создании нового музея. Геннадий Степанович, будучи первым председателем, посвятил много времени членам организации. Его открытость к диалогу по вопросам истории медицины способствовала плодотворному сотрудничеству между музейным комплексом и Обществом.

С 2005 года Геннадий Степанович Щуров является Почетным доктором Северного государственного медицинского университета (СГМУ) и профессором кафедры гуманитарных наук этого же вуза. Его богатый научно-педагогический опыт насчитывает более 50 лет. Основные направления научных исследований профессора Щурова охватывают отечественную историю, историю русской и северной культуры, а также краеведение [23, 24, 25].

Геннадий Степанович Щуров возглавлял МК СГМУ до апреля 2008 года, а Обществом руководил до конца своей жизни. Его дело продолжила его ученица, выпускница СГМУ Анна Владимировна Андреева, которая после него заняла пост руководителя МК СГМУ и расширила деятельность ОИИМЕС. Профессор Щуров ушёл из жизни 12 ноября 2012 года, в период проведения Итоговой научной сессии СГМУ, приуроченной к 80-летию его родного вуза и проходившей в рамках Ломоносовских чтений.

Музейный комплекс СГМУ теперь функционирует как отдел истории медицины. Его деятельность активно развивается в сотрудничестве с ОИИМЕС, что свидетельствует о продолжении дела профессора Щурова. Это достигается благодаря совместным усилиям преподавателей вуза, ветеранов, студентов и общественности. В честь 90-летия профессора Г.С. Щурова на кафедре гуманитарных наук СГМУ будет открыта аудитория его имени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всю свою профессиональную жизнь профессор Геннадий Степанович Щуров посвятил глубокому изучению истории Отечества, музыки, а также, что особенно важно, истории медицины родного края – Архангельской земли. За более чем полувековой научно-исследовательский и педагогический опыт, он написал более 100 научных трудов, 18 из них – монографии, многие из которых были признаны лучшими книгами разных лет, что подтверждает значимость работы, проводимой Геннадием Степановичем. Обладая хорошими организаторскими способностями, он создал музейный комплекс Северного государственного медицинского университета и Общество изучения истории медицины Европейского Севера, внёс свою лепту в финальный вариант Конституции СССР. За свои труды профессор Г.С. Щуров был удостоен многих наград и званий, что ставит его в один ряд с видными историками России XX–XXI вв.

Литература [References]

1 Андреева А.В., Чецкая Г.Б. Щуров Геннадий Степанович. Достояние Севера: доктора наук, профессора и почетные доктора АГМИ-АГМА-СГМУ (1932–2023): науч. биобиблиогр. справ. *Архангельск.* 2024:207. Andreyeva A.V., Chetskaya G.B. Shchurov Gennadiy Stepanovich. Dostoyaniye Severa: doktora nauk, professora i pochetn·yye doktora AGMI-AGMA-SGMU (1932-2023): nauch. biobibliogr. sprav. *Arkhangel'sk.* 2024:207 (In Russ).

2 Андреева А.В., Самбуров Г.О., Спасенникова М.Г. К 85-летию со дня рождения историка медицины, профессора Геннадия Степановича Щурова. *Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко.* 2020;3: 96-107. Andreyeva A.V., Samburov G.O., Spasennikova M.G. K 85-letiyu so dnya rozhdeniya istorika meditsiny, professora Gennadiya Stepanovicha Shchurova. *Byulleten' natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko.* 2020;3:96-107 (In Russ).

3 Спасенников Б.А. Памяти ученого. К 80-летию со дня рождения историка медицины, профессора Г.С. Щурова. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко.* 2015;4-5:270-282. Spasennikov B.A. Pamyati uchenogo. K 80-letiyu so dnya rozhdeniya istorika meditsiny, professora G.S. Shchurova. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko.* 2015;4-5:270-282 (In Russ).

4 Ашиток Л.О жизни историка в историческое время. Волна. 1998, 22 сент. Ashitok L. O zhizni istorika v istoricheskoye vremya. Volna. 1998, 22 sent. (In Russ).

5 Андреева А.В. 80 лет со дня рождения профессора Геннадия Степановича Щурова. Юбилейные и памятные даты медицины и здравоохранения Архангельской области на 2015 год. *Архангельск.* 2015; 2: 115-122. Andreyeva A.V. 80 let so dnya rozhdeniya professora Gennadiya Stepanovicha Shchurova. Yubileyn·yye i pamyatn·yye daty meditsiny i zdravookhraneniya Arkhangel'skoy oblasti na 2015 god. *Arkhangel'sk.* 2015;2:115-122 (In Russ).

6 Кучумов Д.Л., Мариева А.А., Самбуров Г.О. К юбилею уникального профессора – историка медицины и историка музыки Г.С. Щурова. Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием), посвященной 100-летию Факультетских клиник ИГМУ (1920-2020), Иркутск. 2020;1:56-60. Kuchumov D.L., Mariyeva A.A., Samburov G.O. K yubileyu unikal'nogo professora – istorika meditsiny i istorika muzyki G.S. Shchurova. Aktual'n·yye voprosy obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya na urovne sub"yekta Rossiyskoy Federatsii: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (s mezhdunarodnym uchastiyem), posvyashchennoy 100-letiyu Fakul'tetskikh klinik IGMU (1920-2020), Irkutsk. 2020;1:56-60 (In Russ).

7 Сидоров П.И., Щуров Г.С. Медицинский образовательный и научный центр Европейского Севера России (1988-2002). Том 2. Архангельск: Издательский центр СГМУ, 2002. 496 с. Sidorov P.I., Shchurov G.S. Meditsinskiy obrazovatel'nyy i nauchnyy tsentr Yevropeyskogo Severa Rossii (1988-2002). Tom 2. Arkhangel'sk: Izdatel'skiy tsentr SGMU, 2002. 496 s. (In Russ).

8 Щуров Г.С., Сидоров П.И. Медицинский образовательный и научный центр Европейского Севера России (1932–1987). Том 1. Архангельск: Издательский центр СГМУ, 2002. 520 с. Shchurov G.S., Sidorov P.I. Meditsinskiy obrazovatel'nyy i nauchnyy tsentr Yevropeyskogo Severa Rossii (1932–1987). Tom 1. Arkhangel'sk: Izdatel'skiy tsentr SGMU, 2002. 520 s. (In Russ).

9 Щуров Г.С. Профессора Северного государственного медицинского университета в 2000 году. Архангельск: Издательский центр СГМУ, 2001. 600 с. Shchurov G.S. Professora Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta v 2000 godu. Arkhangel'sk: Izdatel'skiy tsentr SGMU, 2001. 600 s. (In Russ).

10 Щуров Г.С. Николай Прокопьевич Бычихин. Отечества достойный сын. Архангельск: Издательство «Правда Севера». 1998. 385 с. Shchurov G.S. Nikolay Prokop'yevich Bychikhin. Otechestva dostoynyy syn. Arkhangel'sk: Izdatel'stvo «Pravda SeverA». 1998. 385 s. (In Russ).

11 Доморощенов С. Геннадий Щуров – историк России. Правда Севера. 1998, 5 дек. Domoroshchenov S. Gennadiy Shchurov – istorik Rossii. Pravda Severa. 1998, 5 dek. (In Russ).

12 Кринцун Л. Актуальное исследование. Правда Севера. 1983, 8 июля. Krintsun L. Aktual'noye issledovaniye. Pravda Severa. 1983, 8 iyulya (In Russ).

13 Орлова П. Система занятого человека. Правда Севера. 1986, 16 мая. Orlova P. Sistema zanyatogo cheloveka. Pravda Severa. 1986, 16 maya (In Russ).

14 Бала В. Святая к музыке любовь. АТК. 1996, 27 янв: 15. Bala V. Svyataya k muzyke lyubov'. ATK. 1996, 27 yanv: 15 (In Russ).
15 Дипломаты газеты «Музыкальное обозрение» 1997 года. Г. Щуров «Архангельск – город музыкальный» (в трех томах). Музыкальное обозрение. 1998; 2. Diplomaty gazety «Muzykal'noye obozreniYE» 1997 goda. G. Shchurov «Arkhangel'sk – gorod muzykal'nyY» (v trekh tomakh). Muzykal'noye obozreniye. 1998; 2 (In Russ).
16 Доморощенов С. «Книга года» – Геннадия Щурова. Правда Севера. 1997, 27 дек. Domoroshchenov S. «Kniga godA» – Gennadiya Shchurova. Pravda Severa. 1997, 27 dek. (In Russ).
17 Щуров Г.С. Архангельск – город музыкальный: в 3 т. Архангельск: Издательство «Правда Севера», 1995–1997. Shchurov G.S. Arkhangel'sk – gorod muzykal'nyy: v 3 t. Arkhangel'sk: Izdatel'stvo «Pravda SeverA», 1995–1997 (In Russ).
18 Андреева А.В., Беляева Р.И., Самбуров Г.О. [и др.]. Щуров Геннадий Степанович. "Для пользы общества коль радостно трудиться...". Лауреатам премии имени М. В. Ломоносова в медицине посвящается. Архангельск, 2023: 89-91. Andreyeva A.V., Belyayeva R.I., Samburov G.O. [i dr.]. Shchurov Gennadiy Stepanovich. "Dlya pol'zy obshchestva kol' radostno trudit'sya...". Laureatam premii imeni M. V. Lomonosova v meditsine posvyashchayetsya. Arkhangel'sk, 2023: 89-91 (In Russ).
19 Сидоров П.И., Щуров Г.С., Доморощенова Л.Г. Северная медицинская школа. К 75-летию АГМИ-АГМА-СГМУ. Архангельск: Издательский центр СГМУ, 2007. 328 с. Sidorov P.I., Shchurov G.S., Domoroshchenova L.G. Severnaya meditsinskaya shkola. K 75-letiyu AGMI-AGMA-SGMU. Arkhangel'sk: Izdatel'skiy tsentr SGMU, 2007. 328 s. (In Russ).
20 Щуров Г.С. Очерки истории культуры Русского Севера. 2-е изд. Архангельск: Издательство «Правда Севера», 2007. 480 с. Shchurov G.S. Ocherki istorii kul'tury Russkogo Severa. 2-e izd. Arkhangel'sk: Izdatel'stvo «Pravda SeverA», 2007. 480 s. (In Russ).
21 Щуров Г.С. Путь к успеху. Первой городской клинической больнице г. Архангельска 225 лет. 2-е изд. Архангельск: Изд-во «Правда Севера», 2011. 328 с. Shchurov G.S. Put' k uspekhu. Pervoy gorodskoy klinicheskoy bol'nitse g. Arkhangel'ska 225 let. 2-e izd. Arkhangel'sk: Izd-vo «Pravda SeverA», 2011. 328 s. (In Russ).
22 Щуров Г.С. История Отечества (1861–2005 гг.): учебное пособие для вузов. Архангельск: Издательство «Правда Севера», 2006. 519 с. Shchurov G.S. Istoriya Otechestva (1861–2005 gg.): uchebnoye posobiye dlya vuzov. Arkhangel'sk: Izdatel'stvo «Pravda SeverA», 2006. 519 s. (In Russ).
23 Чернобаев А.А. Щуров Георгий Степанович. Историки России: Кто есть кто в изучении отечественной истории: биобиблиогр. слов. Саратов, 1998: 423. Chernobayev A.A. Shchurov Georgiy Stepanovich. Istoriki Rossii: Kto yest' kto v izuchenii otechestvennoy istorii: biobibliogr. slov. Saratov, 1998: 423 (In Russ).
24 Щуров Геннадий Степанович. Поморская энциклопедия: в 5 т. Архангельск, 2001. Т. 1. История Архангельского Севера. С. 451. Shchurov Gennadiy Stepanovich. Pomorskaya entsiklopediya: v 5 t. Arkhangel'sk, 2001. T. 1. Istoriya Arkhangel'skogo Severa. S. 451 (In Russ).
25 Щуров Геннадий Степанович. Поморская энциклопедия: в 5 т. Архангельск, 2012. Т. 4. Культура Архангельского Севера. С. 605. Shchurov Gennadiy Stepanovich. Pomorskaya entsiklopediya: v 5 t. Arkhangel'sk, 2012. T. 4. Kul'tura Arkhangel'skogo Severa. S. 605 (In Russ).

Авторская справка

Андреева Анна Владимировна
Заведующая отделом истории медицины Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, Северный государственный медицинский университет.
ORCID 0000–0001–9699–5820; aandra@yandex.ru
Вклад автора: автор идеи, сбор информации, написание рабочего варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей.

Кобелев Иван Михайлович
Канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики отдела экстренных исследований клинико-диагностической лаборатории, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии.
ORCID 0000–0002–9414–4595; ivan_kobelev_2017@mail.ru
Вклад автора: написание рабочего варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка иллюстраций.

Самбуров Глеб Олегович
Специалист отдела истории медицины Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, Северный государственный медицинский университет.
ORCID 0000–0002–0742–9999; museumnsmu@mail.ru
Вклад автора: редактирование текста статьи, обработка архивных документов.

Чецкая Галина Борисовна
Главный библиограф по обеспечению НИР Научной библиотеки, Северный государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0003-1521-4645; gal7184@yandex.ru
Вклад автора: написание рабочего варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Author's reference

Anna V. Andreeva
Head of the Department of the History of Medicine, Institute of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University
ORCID 0000–0001–9699–5820; aandra@yandex.ru
Author's contribution: author of the idea, collection of information, writing the working version of the manuscript, responsible for the integrity of all parts of the article.

Ivan M. Kobelev
Cand. Sci. (Biol.), physician of clinical laboratory diagnostics, Department of Emergency Research, Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg State Healthcare Institution City Multidisciplinary Hospital №2; Senior Researcher, Laboratory of Age-Related Clinical Pathology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology.
ORCID 0000–0002–9414–4595; ivan_kobelev_2017@mail.ru
Author's contribution: writing the working version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of illustrations.

Gleb O. Samburov
Specialist, Department of History of Medicine, Institute of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University
ORCID 0000–0002–0742–9999; museumnsmu@mail.ru
Author's contribution: working with archived documents, working with archived documents.

Galina B. Chetskaya
Chief bibliographer for research support of the Scientific Library, Northern State Medical University.
ORCID 0000-0003-1521-4645; gal7184@yandex.ru
Author's contribution: writing the working version of the manuscript with bibliographiya.

Статья поступила 13.09.2025
Одобрена после рецензирования 25.11.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 13th 2025
Approwed after reviewing Novembe,r 25th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.2
УДК 616.5-006.81-036.22(470.43)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКРАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ (САМАРСКАЯ ОБЛАСТЬ)

Е.Ю. Неретин[1, 2], К.С. Титов[3, 4], Т.А. Якушева[3]

[1]Самарский областной клинический онкологический диспансер, ул. Солнечная, д. 50, г. Самара, 443029, Россия
[2]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия
[3]Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия
[4]Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

Резюме. *Актуальность* исследования заключается в том, что акральная меланома кожи представляет собой редкий подтип меланомы, который составляет около 3% среди всех случаев меланомы кожи с уникальными гистологическими, биологическими и эпидемиологическими особенностями. По мнению ряда авторов, она чаще встречается у лиц азиатского и африканского происхождения, характеризуется поздней диагностикой и высокой злокачественностью, что делает её изучение актуальным для улучшения скрининга и лечения, особенно в регионах с промышленной нагрузкой. *Целью исследования* было изучение особенностей акральной меланомы кожи на примере крупного промышленного региона (Самарская область) для выявления динамики заболеваемости, смертности и сравнения с меланомой кожи других локализаций. *Материалом и методами* послужили данные ретроспективного анализа о 218 пациентах с акральной меланомой кожи (локализация: ладони, подошвы, пальцы, ногтевое ложе, тыльные поверхности кистей и стоп), прошедших обследование и лечение в Самарской области за период с 2000–2022 годы. Из статистических методов был проведён расчёт абсолютных и относительных показателей, грубых показателей заболеваемости и смертности на 100 тысяч населения, анализ трендов (линейная и полиномиальная аппроксимация), сравнение с общими данными по меланоме кожи. *Результаты.* Были получены результаты, свидетельствующие, что абсолютное количество случаев акральной меланомы выросло с 65 (2000–2010 годы) до 153 (2011–2021 годы), темп прироста составил 135,38% (против 39,41% для меланомы кожи). Грубый показатель заболеваемости: 0,06–0,3 на 100 тысяч населения (против 5,17–8,36 для меланомы кожи). Удельный вес акральной меланомы – 3,01–4,98%. Смертность растёт (линейный тренд $y=0,025x + 0,0204$; $R^2=0,5501$). Соотношение заболевших мужчин и женщин – 1:2,53, умерших – 1:1,81, указывая на более агрессивное течение у женщин, заболевших акральной меланомы кожи. *Выводы.* Акральная меланома кожи – самостоятельный подтип с высоким темпом роста заболеваемости и смертности, требующий специализированных скрининговых программ. Результаты экстраполируемы на Российскую Федерацию, подчёркивая необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: акральная меланома кожи / acral melanoma [D008545 (Melanoma)]; эпидемиология / epidemiology [D004813]; заболеваемость / incidence [D015994]; смертность / mortality [D009026]; меланома кожи / skin melanoma [D008545 (Melanoma)]; Самарская область / Samara Region [–]; анализ тренда / trend analysis [D000704 (Analysis of Variance)*]; ладони / palms [D010163]; подошвы / soles [D005528 (Foot)]; ногтевое ложе / nail bed [D009262 (Nails)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Неретин Е.Ю., Титов К.С., Якушева Т.А. Эпидемиологические особенности акральной меланомы кожи в крупном промышленном регионе (Самарская область). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):146–154. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.2

© Неретин Е.Ю., Титов К.С., Якушева Т.А., 2025
✉ Неретин Евгений Юрьевич, evg.neretin2002@mail.ru

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ACRAL MELANOMA IN A LARGE INDUSTRIAL REGION (SAMARA REGION)

Evgeniy Yu. Neretin[1, 2], Konstantin S. Titov[3, 4], Tat'yana A. Yakusheva[3]

[1]Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Solnechnaya St., 50, Samara, 443029, Russia
[2]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia
[3]Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, 2-y Botkinskiy proezd, 5, Moscow, 125284, Russia
[4]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. *Relevance.* Acral melanoma of the skin is a rare subtype of melanoma, accounting for approximately 3% of all melanoma cases, with unique histological, biological, and epidemiological characteristics. It is more common in individuals of Asian and African descent, characterized by late diagnosis and high malignancy, making its study crucial for improving screening and treatment, particularly in industrially developed regions. *Objective.* To investigate the characteristics of acral melanoma of the skin in a large industrial region (Samara Region) by analyzing the dynamics of incidence, mortality, and comparison with melanomas of other localizations. *Materials and Methods.* A retrospective analysis was conducted on data from 218 patients with acral melanoma (localization: palms, soles, fingers, nail bed, dorsal surfaces of hands and feet) diagnosed and treated in the Samara Region from 2000 to 2022. Statistical methods included calculation of absolute and relative indicators, crude incidence and mortality rates per 100,000 population, trend analysis (linear and polynomial approximation), and comparison with general skin melanoma data. *Results.* The absolute number of acral melanoma cases increased from 65 (2000–2010) to 153 (2011–2021), with a growth rate of 135.38% (compared to 39.41% for other melanomas). Crude incidence rates ranged from 0.06 to 0.3 per 100,000 populations (compared to 5.17–8.36 for other melanomas). Acral melanoma accounted for 3.01–4.98% of all melanoma cases. Mortality increased (linear trend $y=0.025x + 0.0204$; $R^2=0.5501$). The male-to-female ratio of cases was 1:2.53, and for deaths, 1:1.81, indicating a more aggressive course in women. *Conclusions.* Acral melanoma is a distinct subtype with a high growth rate in incidence and mortality, necessitating specialized screening programs. The findings are extrapolatable to the Russian Federation, highlighting the need for further research.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Neretin E.Yu., Titov K.S., Yakusheva T.A. Epidemiological features of acral melanoma in a large industrial region (Samara region). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):146–154. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.2

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи (МК) – это злокачественное новообразование кожи, которое происходит при злокачественном перерождении меланоцитов, довольно редкое заболевание, с высокими показателями смертности [1, 2, 3].

По данным авторов МК в 2020 году во всем мире было зарегистрировано в общей сложности 325 000 новых случаев (174 000 мужчин, 151 000 женщин) и 57 000 смертей (32 000 мужчин, 25 000 женщин). Самые высокие показатели заболеваемости среди мужчин (42 на 100 000 человеко-лет) и женщин (31 на 100 000 человеко-лет) наблюдаются в Австралии/Новой Зеландии, за которой следует Западная Европа (19 на 100 000 человеко-лет для мужчин и женщин), Северная Америка (18 на 100 000 человеко-лет для мужчин, 14 на 100 000 человеко-лет для женщин) и Северная Европа (17 на 100 000 человеко-лет для мужчин, 18 на 100 000 человеко-лет для женщин); низкие показатели отмечаются в большинстве стран Африки и Азии, при этом уровень заболеваемости обычно составлял менее 1 на 100 000 [4].

Термин «акральная меланома» (АМ) многие авторы понимают по-разному: одни авторы считают, что это меланома кожи с локализацией на коже ладоней и подошв, пальцев и ногтевого ложа [5], однако другие авторы включают в этот термин тыльные поверхности кожи кисти и стоп [6–9].

Существует анатомическое определение АМ, которое обозначает меланому, локализующуюся на участках конечностей, не покрытых волосяным покровом (Всемирная организация здравоохранения) [10]. Акральная меланома довольно редкий подтип меланомы, составляя в структуре всех выявленных меланом кожи всего лишь около 3%; нечасто встречается у лиц европеоидного типа, обладает только ей свойственными гистологическими и биологическими особенностями, отличается по многим факторам от других локализаций меланом кожи, возникает преимущественно на ладонях, подошвах и ногтевых ложах [5, 10, 11–14].

АМ наиболее часто обнаруживается у пациентов азиатского или африканского происхождения и имеет тенденцию к более позднему развитию из-за задержек в диагностике [15]. Учитывая относительную редкость по сравнению с другими формами меланомы кожи, акральная меланома недостаточно изучена в современных проспективных клинических исследованиях [16].

АМ при визуальном осмотре на начальной стадии горизонтального роста представляет из себя коричневатое пятно, клинически очень похоже на акральный невус, на более поздних стадиях приобретает асимметрию с неровным краем, появляются дополнительные цвета – чёрные, коричневые, в центре пигментного новообразования может появиться экзофитный компонент. Если АМ локализуется в

подногтевом пространстве, то выглядит в виде продольной меланонихии [17], что представляет определённые сложности для диагностики врача первичного контакта [18].

Ранняя диагностика АМ кожи, несмотря на имеющиеся на сегодняшний момент знания о клинической и дерматоскопической картинах, по-прежнему остаётся сложной задачей, её трудно диагностировать, поскольку пигментация поражений иногда следует за кожными пятнами на ладонях и подошвах, что приводит к асимметричному внешнему виду и неравномерным границам как АЛМ, так и доброкачественных меланоцитарных невусов [19, 20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение некоторых статистических особенностей акральной меланомы кожи.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику абсолютного количества случаев акральной меланомы кожи в Самарской области за период 2000–2022 гг. с использованием линейной и полиномиальной аппроксимации трендов.

Проанализировать грубые показатели заболеваемости акральной меланомой кожи на 100 тысяч населения и сравнить их с показателями меланомы кожи других локализаций.

Определить удельный вес акральной меланомы в структуре всех случаев меланомы кожи и выявить темпы прироста заболеваемости за периоды 2000–2010 и 2011–2021 гг.

Изучить половозрастной состав заболевших и умерших от акральной меланомы кожи и сравнить с аналогичными показателями для меланомы кожи других локализаций.

Оценить динамику смертности от акральной меланомы кожи в Самарской области за 2000–2015 гг. и установить особенности её течения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Учитывая особенности терминологии АМ, настоящий опыт исследования в РФ, а также редкую встречаемость заболевания, в нашей работе в различных аспектах были изучены суммарно все зарегистрированные заболевания АМ, возникшие у пациентов с локализацией опухоли: на коже ладоней и подошв, пальцев, ногтевого ложа [5]; тыльных поверхностей кожи кисти и стоп [6–9].

Следует отметить, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра акральная меланома в отдельную локализацию, несмотря на свойственные только ей особенности, не выделена, и входит в локализацию меланомы кожи верхней и нижней конечностей со следующими кодами: С43.6 Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава; С43.7 Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава.

Анализируя доступные публикации по АМ и на основании выявленных особенностей течения заболевания в нашем исследовании, мы отдельно выделили эту группу пациентов для более тщательного её изучения, выявления причин, приводящих как к развитию данного заболевания, так и пути по дальнейшему улучшению ситуации по скринингу и ранней диагностике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Акральная меланома кожи встречается в практике врача онколога нечасто: детальный анализ показателей в Самарской области с населением более чем 3 000 000 человек даёт результат, что в течение отчётного года регистрируются лишь единичные случаи, однако количество их на протяжении 2000–2022 гг. постоянно растёт (рис. 1).

Как видно из представленных данных, в 2000–2005 годы регистрируются от 2 до 4 случаев заболевания, однако с 2006 года их количество резко увеличивается, и максимальное количество наблюдается в 2017 году – 21 случай. Направление тренда абсолютного количества пациентов описывается уравнением линейной аппроксимации вида $y=0{,}7302x + 1{,}3676$, коэффициент достоверности $R^2=0{,}6256$.

Следует отметить, что количество пациентов увеличивалось неравномерно, что описывается уравнением полиномиальной аппроксимации вида $y=3x^{10} - 05x^6 - 0{,}002x^5 + 0{,}0583x^4 - 0{,}8342x^3 + 5{,}8041x^2 - 16{,}252x + 14{,}234$; $R^2=0{,}7423$.

Акральная меланома кожи в Самарской области составляет небольшую долю из всех выявленных случаев меланомы кожи. С целью объективного изучения динамики этого показателя было выполнено укрупнение интервалов до 11-летних.

Проанализируем половой состав пациентов АМ и МК, выявленных за исследуемый период в Самарской области (табл. 1).

При анализе заболевших соотношение мужчин и женщин при акральной МК составила 1:2,53 а при МК пропорция заболевших мужчин/женщин 1:1,64, что является особенностью АМ.

С целью оценки тренда заболевших АМ общее их количество было разделено на два периода: 2000–2010 гг. и 2011–2021 гг. (табл. 2).

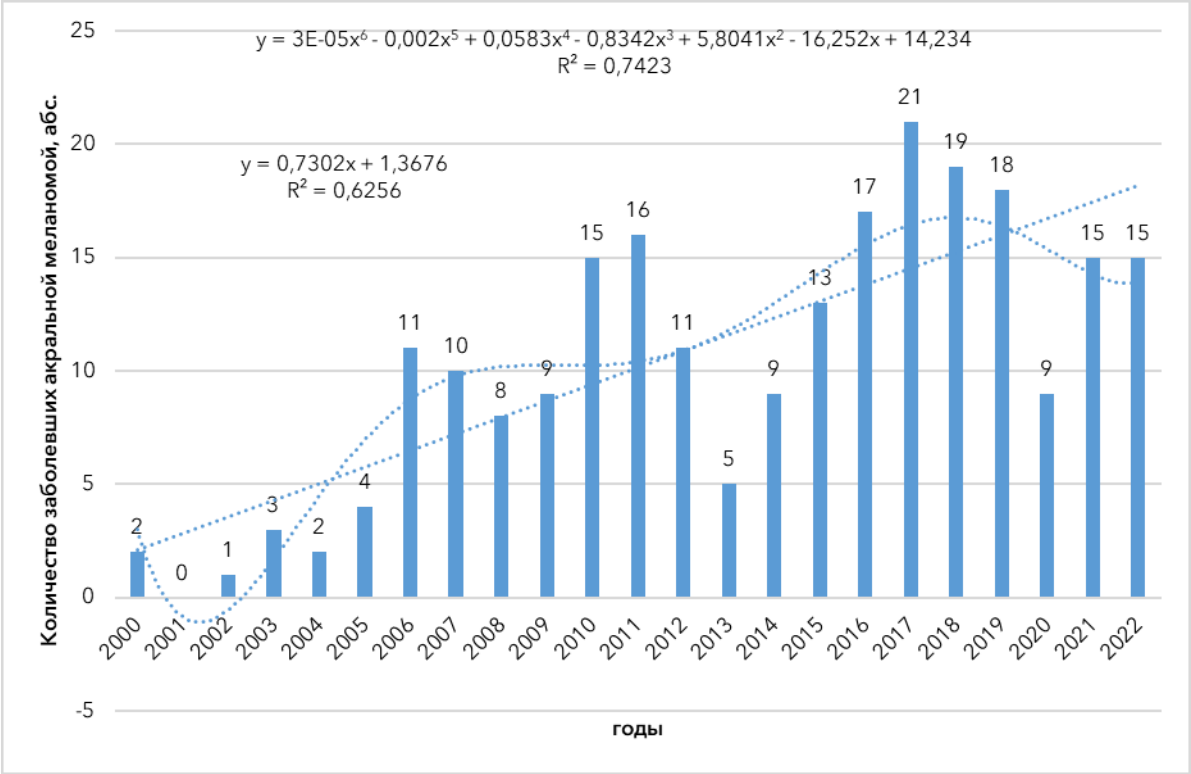


Рисунок 1. Абсолютное количество заболевших акральной меланомой кожи в Самарской области с 2000 по 2022 годы
Figure 1. The absolute number of cases of acral melanoma in the Samara region from 2000 to 2022

Таблица 1. Сравнительные данные полового состава МК и АМ в Самарской области за период с 2000 по 2022 годы
Table 1. Comparative data on the sex distribution of cutaneous melanoma and acral melanoma in the Samara region for the period from 2000 to 2022

Пол	Акральная меланома		Вся меланома кожи	
	абс. количество	доля, в%	абс. количество	доля, в%
Мужчины	66	28,33	1969	37,86
Женщины	167	71,67	3232	62,14
Итого	233	100	5201	100

Таблица 2. Сравнительные показатели заболевших акральной меланомой кожи в Самарской области за исследуемые периоды (2000–2010 гг. и 2011–2021 гг.), абсолютное количество
Table 2. Comparative indicators of cases of acral melanoma of the skin in the Samara region for the study periods (2000–2010 and 2011–2021), absolute number

Годы	2000–2010 годы	2011–2021 годы
Количество заболевших, абс. числа	65	153
Прирост показателя, в%	–	135,38%
Доля во всей МК, в%	3,01%	4,98%

Как видно из представленных данных, несмотря на то, что ежегодно регистрировались лишь единичные случаи заболевших, за период с 2000 по 2010 годы их общее количество составило 65 человек, а за 2011–2021 годы ещё более увеличилось и стало 153; доля акральной меланомы кожи (среди всех заболевших МК) при этом менялась от 3,01% до 4,98%.

Пациентов с меланомой кожи всех локализаций суммарно за исследуемые периоды с 2000 по 2010 годы и 2011–2021 годы было зарегистрировано 2096 и 2922 человек соответственно. Однако прирост абсолютного количества пациентов в процентах у пациентов с акральной меланомой кожи и меланомой кожи других локализаций отличался. Учитывая редкую встречаемость этой патологии и оценки динамики прироста/убыли показателя было произведено укрупнение интервалов с 2000–2010 годы и 2011 по 2021 годы (рис. 2).



Рисунок 2. Сравнительная динамика прироста показателя абсолютного количества пациентов меланомой кожи и акральной меланомы кожи за период с 2000–2010 годы и 2011–2021 годы. Самарская область, в процентах
Figure 2. Comparative dynamics of the increase in the absolute number of patients with melanoma of the skin and acral melanoma of the skin for the period from 2000–2010 and 2011–2021. Samara Region, in percent

Как видно из представленных данных, изменение показателя абсолютного количества пациентов с акральной меланомой кожи составило 135,38% и значительно превышает аналогичный показатель с МК других локализаций (39,41%).

Заболеваемость меланомой кожи на 100 тыс. населения («грубые показатели») в Самарской области менялась неравномерно (рис. 3, 4).

Отмечались периоды роста (2002–2003 годы; 2005–2006 годы; 2008–2011 годы; 2013–2015 годы), в остальное время отмечались периоды уменьшения; в 2001 году не было зарегистрировано ни одного заболевания.

Проведя анализ полученных данных, выявляем, что «грубый» показатель заболеваемости АМ в Самарской области находится на низком уровне, меняется в интервале от 0,06 на 100 тыс. населения до 0,3 на 100 тыс. населения Самарской области. С другой стороны, показатель МК всех остальных локализаций находится в интервале 5,17 до 8,36 на 100 тыс. населения. Проанализируем половозрастной состав умерших пациентов АМ за период с 2000–2015 годы (рис. 5).



Рисунок 3. Заболеваемость акральной меланомой кожи на 100 тыс. населения Самарской области за 2000–2015 годы, «грубые» показатели. Линейный и полиномиальный тренд
Figure 3. Incidence of acral melanoma per 100,000 population in the Samara region for 2000–2015, crude indicators. Linear and polynomial trend

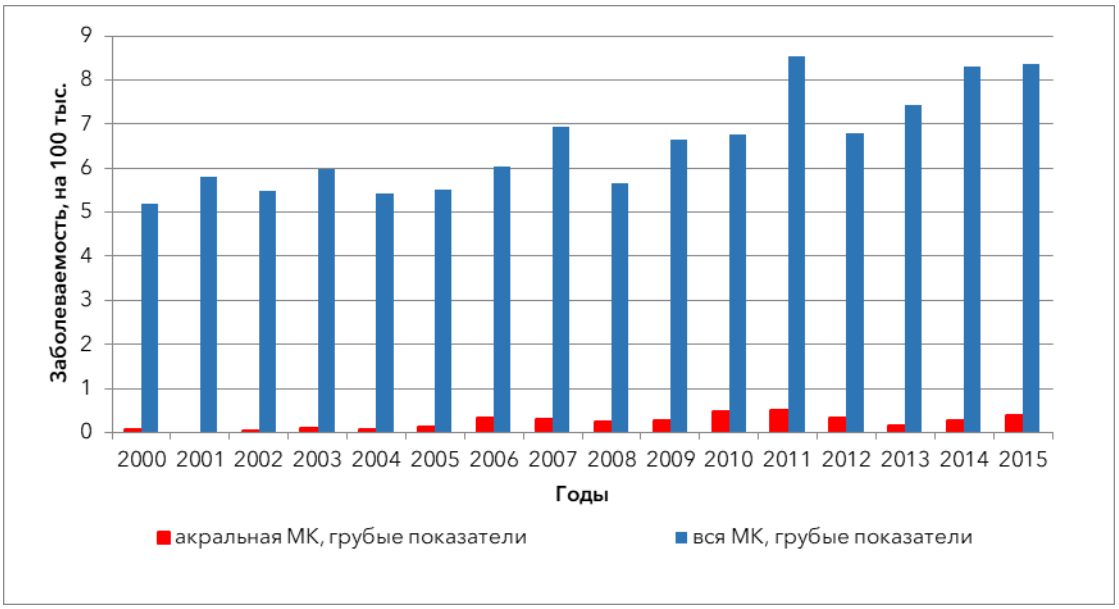


Рисунок 4. Заболеваемость акральной меланомой кожи в сравнении со всей МК на 100 тыс. населения Самарской области за 2000-2015 годы, «грубые» показатели
Figure 4. Incidence of acral melanoma of the skin in comparison with all melanoma of the skin per 100 thousand population of the Samara region for 2000-2015, "rough" indicators

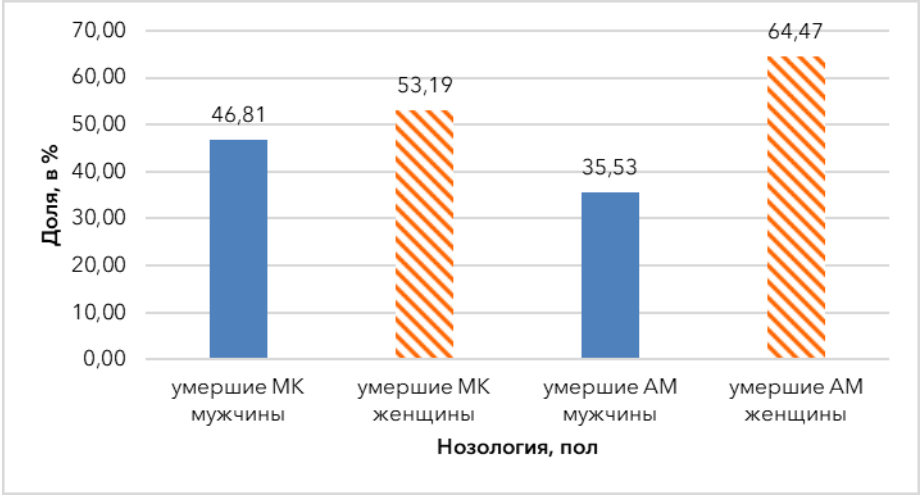


Рисунок 5. Сравнение показателей доли умерших пациентов от АМ и МК за период с 2000 по 2015 годы, в процентах
Figure 5. Comparison of the proportion of patients who died from acral melanoma and jelanoma of the skin for the period from 2000 to 2015, in percentages

Анализируя полученные данные, отмечаем различные показатели соотношения женского и мужского пола. Так, соотношение умерших от АМ и МК не соответствует количеству заболевших. Результат представлен в таблице 3. Так, умершие от АМ мужчины/женщины распределились в пропорции 1:1,81, однако для МК это соотношение составило примерно поровну 1:1,14. На основании представленных данных можно сделать вывод, что у женского пола АМ протекает более злокачественно, чем у мужского, в отличие от МК всех остальных локализаций, что является особенностью АМ.

Проанализируем смертность от АМ населения Самарской области за период с 2000 по 2015 год. Результат представлен на рисунке 6.

Как видно из представленных данных, «грубый» показатель смертности от АМ увеличивается, что описывается уравнением линейного тренда вида $y=0,025x+0,0204$; $R^2=0,5501$.

Таблица 3. Соотношение пациентов женского и мужского населения заболевших и умерших за период с 2000 по 2015 годы в Самарской области
Table 3. The ratio of female and male patients who fell ill and died in the period from 2000 to 2015 in the Samara region

Показатель	Всего выявлено	Всего умерло
Соотношение пациентов с МК мужской пол/женский пол	1:1,64	1:1,14
Соотношение пациентов с АМ мужской пол/женский пол	1:2,53	1:1,81

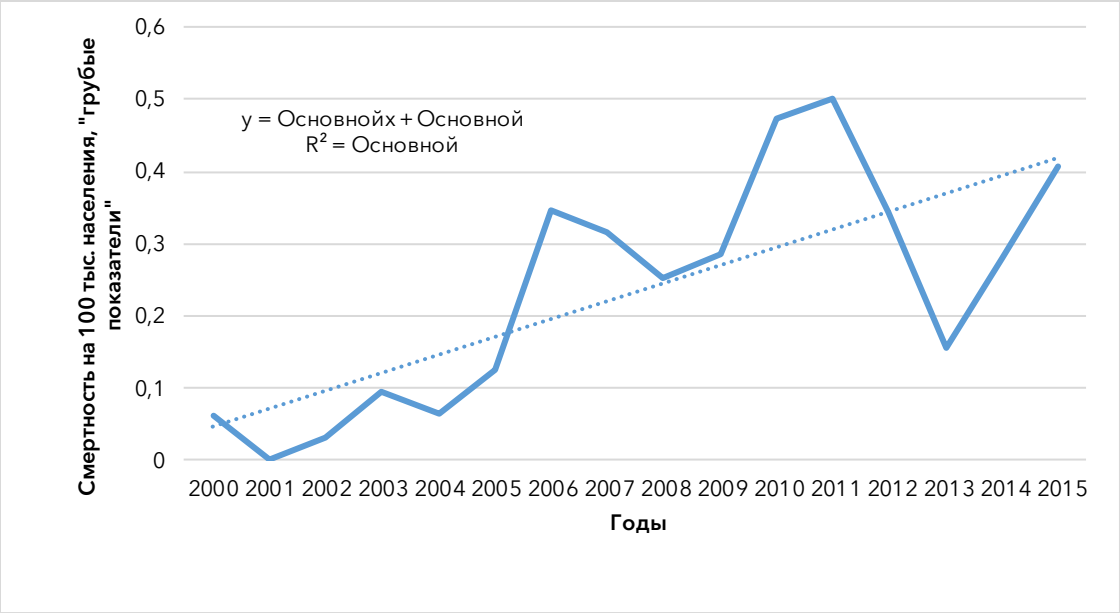


Рисунок 6. Показатель смертности акральной меланомой кожи на 100 тыс. населения Самарской области за 2000-2015 годы, «грубые» показатели. Линейный тренд
Figure 6. Mortality rate from acral melanoma per 100,000 population in the Samara region for 2000–2015, "crude" indicators. Linear trend

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании, основанном на анализе данных по акральной меланоме кожи (АМ) в Самарской области за период 2000–2022 гг., выявлены ключевые эпидемиологические особенности, которые подтверждают уникальность этого подтипа меланомы по сравнению с меланомой кожи (МК) других локализаций. Абсолютное количество случаев АМ демонстрирует устойчивый рост (линейный тренд y=0,7302x+1,3676; R^2=0,6256) с волнообразным характером (полиномиальный тренд R^2=0,7423), что коррелирует с глобальными тенденциями увеличения заболеваемости МК в промышленно развитых регионах [4]. Однако в отличие от общей МК, где прирост составил 39,41% за периоды 2000–2010 и 2011–2021 гг., для АМ этот показатель достиг 135,38%, что указывает на более динамичный рост, возможно, связанный с улучшением диагностики или изменением факторов риска, таких как травмы ногтевой фаланги или экспозиция химическими веществами [5, 10].

Грубые показатели заболеваемости АМ остаются низкими (0,06–0,3 на 100 тыс. населения), в то время как для общей МК они в 17–139 раз выше (5,17–8,36 на 100 тыс.), что согласуется с данными о редкости АМ (около 3% от всех МК) и её преобладании среди неевропеоидных популяций [11, 12]. Половая структура также отличается: соотношение мужчин/женщин среди заболевших АМ – 1:2,53 (против 1:1,64 для МК), а среди умерших – 1:1,81 (против 1:1,14), что предполагает более агрессивное течение у женщин, возможно, из-за задержек в диагностике на ладонно-подошвенных локализациях [18, 19]. Смертность от АМ растёт (линейный тренд y=0,025x + 0,0204; R^2=0,5501), подчёркивая её злокачественность, что отмечено и в работах Perez M.C. и соавт. (2023), где указывается на недостаточную изученность АМ в проспективных исследованиях [16].

Новые аспекты нашего анализа – это региональная специфика в крупном промышленном центре РФ, где АМ составляет в структуре всей МК от 3,01% до 4,98% с высоким темпом прироста, что отличает её от глобальных данных по редким популяциям [13]. Практическая значимость исследования подтверждает необходимость скрининговых программ для групп риска (промышленные работники, пожилые) с акцентом на более частое исследование цифровой дерматоскопии ногтевой пластины для ранней диагностики [20].

Акральная меланома кожи, в силу присущих только ей особенностей, является самостоятельным заболеванием: встречается довольно редко – около 3% в структуре всех заболевших МК, протекает более злокачественно, выявляется значительно хуже, чем МК.

Согласно различным исследованиям, нечасто встречается у лиц европейского происхождения, в то же время чаще регистрируется у лиц африканского и азиатского происхождения, обладает с уникальными гистологическими и биологическими характеристиками, отличается от других локализаций меланом кожи по многим факторам, возникает преимущественно на ладонях, подошвах и ногтевых ложах [5, 10, 11, 12, 13], мало изучена, по сравнению с другими формами МК в современных проспективных клинических исследованиях [16].

В терминологии АМ существуют противоречия: одна группа исследователей считает, что меланома кожи с локализацией на коже ладоней и подошв, пальцев и ногтевого ложа [5], другие авторы включают в этот термин тыльные поверхности кожи кисти и стоп [6–9], существует и третье мнение (ВОЗ), которое обозначает меланому, локализующуюся на участках конечностей, не покрытых волосяным покровом (Всемирная организация здравоохранения) [10].

В нашем исследовании мы приняли определение обоих групп исследователей и считаем, что АМ локализуется на коже ладоней и подошв, пальцев, ногтевого ложа и тыльных поверхностей кожи кисти и стоп.

Анализ данных по акральной меланоме кожи в Самарской области за 2000–2022 гг. подтверждает её статус как редкого, но агрессивного подтипа меланомы, с уникальными эпидемиологическими чертами: низкой заболеваемостью, высоким темпом прироста и худшей выявляемостью по сравнению с меланомой кожи остальных локализаций. Полученные результаты, включая рост абсолютного количества случаев и смертности, подчёркивают необходимость дифференцированного подхода к диагностике и профилактике АМ, особенно в регионах с высокой промышленной нагрузкой.

ВЫВОДЫ

Абсолютное количество заболевших акральной меланомой кожи в Самарской области демонстрирует устойчивый рост (линейный тренд с R^2=0,6256) и волнообразный характер (полиномиальный тренд с R^2=0,7423), с периодами подъёма и спада, что решает задачу оценки динамики заболеваемости.

Грубые показатели заболеваемости акральной меланомой (0,06–0,3 на 100 тыс. населения) значительно ниже, чем для меланомы кожи других локализаций (5,17–8,36 на 100 тыс.), с удельным весом АМ в структуре МК от 3,01% до 4,98%, что подтверждает её редкость и решает задачу сравнительного анализа эпидемиологии.

Темп прироста абсолютного количества пациентов с акральной меланомой за периоды 2000–2010 и 2011–2021 гг. составил 135,38%, превышая аналогичный для общей меланомы (39,41%), что указывает на динамичный рост и решает задачу оценки темпов изменений.

Грубый показатель смертности от акральной меланомы растёт по линейному тренду (y=0,025x + + 0,0204; R^2=0,5501), с более агрессивным течением у женщин (соотношение умерших мужчин/женщин 1:1,81), что решает задачу анализа летальности и половых различий.

Полученные данные позволяют экстраполировать результаты на РФ, подтверждая актуальность дальнейших исследований по скринингу и ранней диагностике акральной меланомы, решая задачу выявления региональных особенностей и рекомендаций.

Литература [References]

1 Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2020;30(4):291-297. https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454 PMID: 32894659.

2 Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):485-502. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8 Epub 2023 Jul 24. Erratum in: Lancet. 2023 Aug 5;402(10400):450. PMID: 37499671.

3 Anestopoulos I, Kyriakou S, Tragkola V, Paraskevaidis I, Tzika E, Mitsiogianni M, Deligiorgi MV, Petrakis G, Trafalis DT, Botaitis S, Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Targeting the epigenome in malignant melanoma: Facts, challenges and therapeutic promises. *Pharmacol Ther*. 2022 Dec;240:108301. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108301 Epub 2022 Oct 23. PMID: 36283453.

4 Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whiteman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022 May 1;158(5):495-503. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160 PMID: 35353115; PMCID: PMC8968696.

5 Basurto-Lozada P, Molina-Aguilar C, Castaneda-Garcia C, Vázquez-Cruz ME, Garcia-Salinas OI, Álvarez-Cano A, Martínez-Said H, Roldán-Marín R, Adams DJ, Possik PA, Robles-Espinoza CD. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021 Jan;34(1):59-71. https://doi.org/10.1111/pcmr.12885 Epub 2020 Jun 17. PMID: 32330367; PMCID: PMC7818404.

6 Kuchelmeister C., Schaumburg-Lever G., Garbe C. Acral cutaneous mela-noma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *J. Dermatol*. 2000;143:275–280.

7 Seiji M., Takematsu H., Hosokawa M., et al. Acral melanoma in Japan. *J. Invest Dermatol*. 1983;80:56-60.
8 Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013; 289 с. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevayemost' i smert-nost'). M.: FGBU «MNIOI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii. 2013; 289 c. (In Russ.)
9 Imyanitov E.N., Abysheva S.N., Iyevleva A.G., et al. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma. *Melanoma Res*. 2011;21:555–559.
10 Bernardes SS, Ferreira I, Elder DE, Nobre AB, Martínez-Said H, Adams DJ, Robles-Espinoza CD, Possik PA. More than just acral melanoma: the controversies of defining the disease. *J Pathol Clin Res*. 2021 Nov;7(6):531-541. https://doi.org/10.1002/cjp2.233 Epub 2021 Jul 2. PMID: 34213090; PMCID: PMC8503895.
11 Jung S, Johnson DB. Management of Acral and Mucosal Melanoma: Medical Oncology Perspective. *Oncologist*. 2022 Aug 5;27(8):703-710. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac091 PMID: 35640549; PMCID: PMC9355814.
12 Wang Y, Pan J, Wang M, Su J. Research hotspots and frontiers in acral melanoma: A bibliometric analysis from 1999 to 2023. *Heliyon*. 2023 Dec 19;10(1):e23720. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23720 PMID: 38226247; PMCID: PMC10788444.
13 Zhang J, Tian H, Mao L, Si L. Treatment of acral and mucosal melanoma: Current and emerging targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024 Jan;193:104221. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104221 Epub 2023 Nov 29. PMID: 38036156.
14 Zhang Y, Lan S, Wu D. Advanced Acral Melanoma Therapies: Current Status and Future Directions. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Oct;23(10):1405-1427. https://doi.org/10.1007/s11864-022-01007-6 Epub 2022 Sep 20. PMID: 36125617; PMCID: PMC9526689.
15 Goydos JS, Shoen SL. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:321-9. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_14 PMID: 26601870.
16 Perez MC, Messina JL, Karapetyan L, Neves RI, Sondak VK. Acral melanoma: clinical advances and hope for the future. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2023 Aug;21(8):400-409. PMID: 37530614.
17 Andre J, Sass U, Theunis A. Chapter 23: Diseases of the nails. In: McKee's Pathology of the Skin, Volume 2 (5th edn), E Calonje, T Brenn, A Lazar, et al. (Eds). Elsevier: Edinburgh, 2019; 1129–1155.
18 Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol*. 2011 Jan;38(1):25-34. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01174.x PMID: 21175752.
19 Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, Mun JH. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep;81(3):805-812. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.081 Epub 2019 Feb 5. PMID: 30731177.
20 Nakamura Y, Fujisawa Y. Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 Jun 27;19(8):42. https://doi.org/10.1007/s11864-018-0560-y PMID: 29951919.

Авторская справка

Неретин Евгений Юрьевич
Д-р мед. наук, врач-онколог высшей категории консультативного отделения № 1, Самарский областной клинический онкологический диспансер; профессор кафедры хирургических болезней с курсом онкологии, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-2316-7482; evg.neretin2002@mail.ru
Scopus Author ID: 57016832800; SPIN-код: 3064-8481;
AuthorID: 6237266.
Вклад автора: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала.

Титов Константин Сергеевич
Д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии имени академика В.П. Харченко, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.
ORCID 0000-0003-4460-9136; ks-titov@mail.ru
SPIN-код: 7795-6512;
Вклад автора: концепция и дизайн обзора.

Якушева Татьяна Александровна
Заведующая онкологическим отделением № 1 ЦАОП, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина.
ORCID 0009-0005-2715-3933; t.a.y.2017@mail.ru
Вклад автора: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала.

Author's reference

Evgeniy Yu. Neretin
Dr. Sci. (Med.), oncologist of the highest category, Advisory Department No. 1, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; Professor, Department of Surgical Diseases with a Course in Oncology, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-2316-7482; evg.neretin2002@mail.ru
Scopus Author ID: 57016832800; SPIN-code: 3064-8481;
AuthorID: 6237266.
Author's contribution: review of publications on the topic of the article, collection of materials.

Konstantin S. Titov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin; Professor, Department of Oncology and Roentgenology named after Academician V.P. Kharchenko, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID 0000-0003-4460-9136; ks-titov@mail.ru
SPIN: 7795-6512;
Author's contribution: review concept and design.

Tat'yana A. Yakusheva
Head of the Oncology Department No. 1, Central Asian Oncology Center, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin.
ORCID 0009-0005-2715-3933; t.a.y.2017@mail.ru
Author's contribution: review of publications on the topic of the article, collection of materials.

Статья поступила 02.10.2025
Одобрена после рецензирования 16.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received October, 2nd 2025
Approwed after reviewing December, 16th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.3
УДК 616.2-089:61:681.3(470.43)

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕГИОНАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

А.С. Бенян[1, 2], С.Ю. Пушкин[1, 2], Н.Ю. Абашкин[1], Р.Ш. Шамсудинов[3], А.В. Денчик[4], Е.А. Гаспарян[2], У.А. Крюкова[5]

[1]Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, ул. Ташкентская, д. 159, г. Самара, 443095, Россия
[2]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[3]Самарская городская больница № 6, ул. Советской Армии, д. 56, г. Самара, 443067, Россия
[4]Санаторий им. В.П. Чкалова, Барбошина поляна, 9 просека, 5 линия, д. 1, г. Самара, 443031, Россия
[5]Самарский областной медицинский информационно-аналитический центр, ул. Ташкентская, зд. 159, г. Самара, 443095, Россия

Резюме. *Введение.* Телемедицинские консультации (ТМК) в настоящее время являются неотъемлемой частью работы системы здравоохранения Российской Федерации. Преодолевая и сокращая такие известные факторы, как время и расстояние, ТМК тем самым обеспечивают повышение доступности медицинской помощи без потери её качества. Имплементация телемедицинского модуля в торакальной хирургии во многих странах характеризуется недостаточностью использования этого ресурса, несмотря на очевидные доказанные преимущества технологии. *Цель:* провести анализ годовых результатов использования ТМК при оказании медицинской помощи пациентам торакального хирургического профиля в Самарской области. *Материал и методы.* В основу данного анализа положен опыт работы имплементации и проведения ТМК в хирургическом торакальном отделении ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» в период с 1 января 2025 г. по 31 декабря 2025 г. В исследовании были применены следующие методы – описательный, статистический, социологический. Сравнительная часть построена на материалах баз данных PubMed, Medline, ELibrary. Обработка статистических данных проведена с помощью валидированного статистического пакета SPSS. При анализе результатов эффективности ТМК оценивали не только непосредственные лечебно-диагностические результаты и итоги пациентского сопровождения, но и качество технологических и логистических процессов при организации телекоммуникации. За указанный период было проведено 138 ТМК в формате «Врач–Врач» и 113 ТМК в формате «Врач–Пациент». *Результаты.* При разумном системном подходе к внедрению телемедицинских консультаций их эффективность во многих случаях не уступает эффективности аналогичных традиционных услуг при сравнимой безопасности и значительной экономии ресурсов как пациента, так и системы здравоохранения. Широкое внедрение ТМК в практику торакальной хирургической службы способствовало оптимизации графиков работы специалистов. Количество выездов в ЛПУ – заявителя ТМК сократилось на 28,6% – с 133 в 2023 г. до 95 в 2025 г. ($p<0,01$). Также на 15,6% уменьшилось количество повторных запросов на консультацию, что свидетельствует о полноте и качестве получаемых заключений и рекомендаций ($p<0,01$). В то же время проведение ТМК позволяет оценить качество предоставляемой медицинской помощи в ЛПУ первичной госпитализации. *Заключение.* ТМК в организации деятельности торакальной хирургической помощи Самарской области в настоящее время находятся на стадии устойчивого развития. Обеспечение высокого уровня доступности данного специализированного раздела достигается, в том числе, за счёт усовершенствования базовых модулей и повышения приверженности медицинского сообщества. Результаты лечения пациентов с применением ТМК делают ощутимый вклад в снижение смертности населения от управляемых причин.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: телемедицинские технологии / telemedicine technologies [D017216 (Telemedicine)]; торакальная хирургия/ thoracic surgery [D013903]; телемедицинские консультации / telemedicine consultations [D058996 (Remote Consultation)]; ЕМИАС / unified medical information system [D006751 (Hospital Information Systems)]; организация здравоохранения / healthcare organization [D006282 (Health Personnel)]; цифровое здравоохранение / digital health [D000071178 (Digital Health)]; Самарская область / Samara Region [–]; дистанционная медицина / remote medicine [D017216 (Telemedicine)]; специализированная медицинская помощь / specialized medical care [D013038 (Specialization)]; информационные технологии / information technologies [D016247 (Information Systems)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Соответствие норм этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Бенян А.С., Пушкин С.Ю., Абашкин Н.Ю., Шамсудинов Р.Ш., Денчик А.В., Гаспарян Е.А., Крюкова У.А. Телемедицинские технологии в организации деятельности региональной службы торакальной хирургии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):155–164. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.3

© Бенян А.С., Пушкин С.Ю., Абашкин Н.Ю., Шамсудинов Р.Ш., Денчик А.В., Гаспарян Е.А., Крюкова У.А., 2025
✉ Абашкин Николай Юрьевич, Abaschkin_samara91@mail.ru

TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN THE ORGANIZATION OF THE REGIONAL THORACIC SURGERY SERVICE

Armen S. Benyan[1, 2], Sergey Yu. Pushkin[1, 2], Nikolay Yu. Abashkin[1], Rasim Sh. Shamsudinov[3], Anton V. Denchik[4], Elena A. Gasparyan[2], Ul'yana A. Kryukova[5]

[1]Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Tashkentskaya st., 159, Samara, 443095, Russia
[2]Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia
[3]Samara City Hospital № 6, Sovetskaya Armiya St., 56, Samara, 443067, Russia
[4]Sanatorium named after V.P. Chkalov, Barboshina Glade, 9th Path, 5th Line, 1, Samara, 443031, Russia
[5]Samara Regional Medical Information and Analytical Center, Tashkentskaya St., 159, Samara, 443095, Russia

Abstract. *Background.* Telemedicine consultations (TMC) are currently an integral part of the Russian Federation's healthcare system. By overcoming and reducing such well-known factors as time and distance, TMC thereby increase the availability of medical care without losing its quality. The implementation of the telemedicine module in thoracic surgery in many countries is characterized by insufficient use of this resource, despite the obvious proven advantages of the technology. *Aim:* to analyze the annual results of using TMC in providing medical care to thoracic surgical patients in the Samara Region. *Materials and methods.* This analysis is based on the experience of implementing and conducting TMK in the surgical thoracic department of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin from January 1, 2025, to December 31, 2025. The following methods were used in the study: descriptive, statistical, and sociological. The comparative part is based on data from the PubMed, Medline, and ELibrary databases. Statistical data was processed using the validated statistical package SPSS. When analyzing the effectiveness of TMC, we evaluated not only the immediate medical and diagnostic results and the outcomes of patient support, but also the quality of technological and logistical processes in the organization of telecommunications. During this period, 138 TMC were conducted in the "Doctor–Doctor" module and 113 TMC were conducted in the "Doctor–Patient" module. *Results.* With a reasonable systematic approach to the implementation of telemedicine consultations, their effectiveness in many cases is not inferior to that of similar traditional services with comparable safety and significant resource savings for both the patient and the healthcare system. The widespread introduction of TMC into the practice of thoracic surgical services has helped optimize the work schedules of specialists. The number of visits to TMC applicant health facilities decreased by 28.6% from 133 in 2023 to 95 in 2025 ($p < 0,01$). The number of repeated consultation requests also decreased by 15.6%, which indicates the completeness and quality of the conclusions and recommendations received ($p < 0,01$). At the same time, conducting TMC allows for assessing the quality of medical care provided in the primary hospitalization facility. *Conclusion.* TMK in the organization of thoracic surgical care in the Samara region is currently at the stage of sustainable development. Ensuring a high level of accessibility to this specialized section is achieved, among other things, by improving the basic modules and increasing the commitment of the medical community. The results of treating patients using TMC make a significant contribution to reducing mortality from manageable causes.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Benyan A.S., Pushkin S.YU., Abashkin N.Yu., Shamsudinov R.Sh., Denchik A.V., Gasparyan E.A., Kryukova U.A. Telemedicine technologies in the organization of the regional thoracic surgery service. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):155–164. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.3

ВВЕДЕНИЕ

Телемедицинские консультации (ТМК) в настоящее время являются неотъемлемой частью работы системы здравоохранения Российской Федерации [1–3]. Преодолевая и сокращая такие известные факторы, как время и расстояние, ТМК тем самым обеспечивают повышение доступности медицинской помощи без потери её качества [4, 5]. Значимость и эффективность ТМК на этапах первичной медико-санитарной и специализированной помощи определяются сокращением сроков постановки диагноза, своевременным определением лечебной тактики и маршрутизации, объективизацией прогнозов и реабилитационного потенциала [6–8]. Внедрение ТМК, проходившее в рамках Национального проекта «Здравоохранение» и Федерального проекта «Создание единой государственной информационной системы здравоохранения» в 2019–2024 гг., позволило обеспечить бесшовную интеграцию различных звеньев медицинской помощи, а также приблизить ресурсы специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи уже с этапа амбулаторно-поликлинической помощи [9, 10]. Имплементация телемедицинского модуля в торакальной хирургии во многих странах характеризуется недостаточностью использования этого ресурса, несмотря на очевидные доказанные преимущества технологии [11, 12]. Особенностям и статусу раздела ТМК в функционировании службы торакальной хирургии Самарской области посвящено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ – провести анализ годовых результатов использования ТМК при оказании медицинской помощи пациентам торакального хирургического профиля в Самарской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу данного анализа положен опыт работы имплементации и проведения ТМК в хирургическом торакальном отделении ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (далее – СОКБ) в период с 1 января 2025 г. по 31 декабря 2025 г. В исследовании были применены следующие методы – описательный, статистический, социологический.

Дизайн исследования – ретроспективное нерандомизированное одноцентровое описательное исследование.

Критерии включения – все ТМК торакального хирурга, проведённые сотрудниками СОКБ и оформленные в ЕМИАС в течение 2025 года.

Критерии исключения – дистанционные консультации торакального хирурга, проведённые сотрудниками отделения экстренной и плановой консультативной помощи СОКБ без последующего оформления ЕМИАС в течение 2025 года; ТМК торакального хирурга, проведённые сотрудниками других медицинских организаций Самарской области в 2025 году.

Анализ литературных данных проведён с использованием материалов баз данных PubMed, Medline, ELibrary. Обработка статистических данных проведена с помощью валидированного статистического пакета SPSS. Использованы: показатель χ^2 (с поправкой Йетса); точный критерий Фишера (двусторонний); t-критерий Стьюдента.

Отделение торакальной хирургии, являясь структурной единицей хирургической службы СОКБ, в то же время выполняет функции областного консультационного центра по вопросам торакальной хирургии для всех медицинских организаций Самарской области (далее – МО). Все врачи – торакальные хирурги, работающие по основному месту в данном подразделении, кроме того, ещё являются врачами – внутренними совместителями отделения экстренной и плановой консультативной помощи («санитарной авиации»). Таким образом, традиционно, в течение многих лет осуществляется курация всех пациентов торакального профиля во всех звеньях медицинской помощи.

Начиная с 2020 года, с развитием Единой медицинской информационной аналитической системы (ЕМИАС) региона появилась возможность осуществления ТМК в форматах «Врач–Врач» и «Врач–Пациент». В период с 2020 по 2024 гг. происходило организационно-методическое слияние консультативного сегмента «санитарной авиации» и специализированных торакальных отделений, результатом которой стало погружение дистанционных телефонных консультаций в раздел «Телемедицины» ЕМИАС.

Организация проведения ТМК в СОКБ в настоящее время регламентируется Приказом МЗ РФ №193н от 11.04.2025 г. «Об утверждении Порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий», а также региональными внутриведомственными и внутрибольничными приказами. Ответственным за организацию телефонной коммуникации в случае экстренных и срочных консультаций является дежурный фельдшер «санитарной авиации». Ответственным за проведение консультации является дежурный торакальный хирург согласно графику дежурств подразделения. После вербальной коммуникации и принятия решения консультантом о диагностической и лечебной тактике во всех случаях медицинским работником медицинской организации – заявителя проводится оформление заявки на ТМК в ЕМИАС. Ответ консультанта – торакального хирурга СОКБ формируется и фиксируется в медицинской документации ЕМИАС при экстренных состояниях – в течение 2-х часов, при состояниях срочного характера – в течение 24 часов от момента подачи заявки. В случае необходимости проведения плановой ТМК приём и проведение консультации осуществляет заведующий отделением торакальной хирургии с формированием заключения и рекомендаций не позднее 48 часов от момента приёма заявки.

Всего в 2025 году было проведено 138 ТМК в формате «Врач-Врач» и 113 ТМК в формате «Врач-Пациент». Заявителями ТМК в формате «Врач-Врач» выступили медицинские работники 40 лечебно-профилактических учреждений (далее – ЛПУ) Самарской области, консультантами – 8 врачей-торакальных хирургов СОКБ и 1 врач-торакальный хирург Тольяттинской городской клинической больницы №5 (далее – ТГКБ). В структуре всех ТМК по профилю «Торакальная хирургия» объём СОКБ составляет 50,4%. Остальные ТМК выполняются Самарским областным клиническим противотуберкулёзным диспансером им. Н.В. Постникова (47,9%) и ТГКБ (1,7%). Результаты ТМК фтизиатрической службы не вошли в данное исследование, поскольку все консультации касались диагностики и лечебной тактики пациентов туберкулёзного профиля, носили плановый характер и не давали представления о деятельности торакальной службы в целом.

С целью оптимизации процессов подачи заявки и повышения качества последующей консультации группой специалистов СОКБ был разработан чеклист ключевых клинико-диагностических показателей для проведения ТМК торакального хирурга (рис. 1), который транслирован во все медицинские организации Самарской области и рекомендован для использования при формировании заявки на ТМК в разделе «Прикрепленные документы».

Показатели	Клинические	Сознание (шкала ком Глазго)	
		Температура тела	
		Частота дыхания	
		Сатурация	
		Частота сердечных сокращений	
		Артериальное давление	
		Отделяемое по плевральному дренажу (при наличии)	
	Лабораторные	Общий анализ крови: - эритроциты	
		Общий анализ крови: - гемоглобин	
		Общий анализ крови: - лейкоциты	
		Биохимический анализ крови: - С-реактивный белок	
		Гемостазиограмма	
	Инструментальные	Рентгенография	
		Компьютерная томография	
		Ультразвуковое исследование	
		Эндоскопия (ФБС, ФЭГДС)	
		FiO_2 (если пациент на ИВЛ)	
	Оценочные	Степень тяжести закрытой травмы (шкалы ISS, AIS)	
		Степень тяжести состояния (шкала SAPS II)	

Рисунок 1. Чек-лист ключевых клинико-диагностических показателей для проведения ТМК торакального хирурга
Figure 1. Checklist of key clinical and diagnostic indicators for performing TMC by a thoracic surgeon

При организации и проведении ТМК по профилю «Торакальная хирургия» одним из ключевых элементов взаимодействия является возможность удалённого просмотра рентгенологических изображений. В настоящее время на территории Самарской области в рамках единой государственной системы здравоохранения функционирует Центральный архив медицинских изображений (далее – ЦАМИ) с системой просмотра «Комета», ко которому подключены 294 аппарата по модальностям Рентген, КТ, МРТ. По состоянию на 31.12.2025 года в ЦАМИ хранится 8 975 866 исследований. В подавляющем большинстве ТМК (132 случая / 95,6%) проведение консультации было обеспечено возможностью визуального просмотра диагностического изображения/исследования в «Комете», что, безусловно, способствовало высокой доступности и качеству оценки данных (рис. 2).

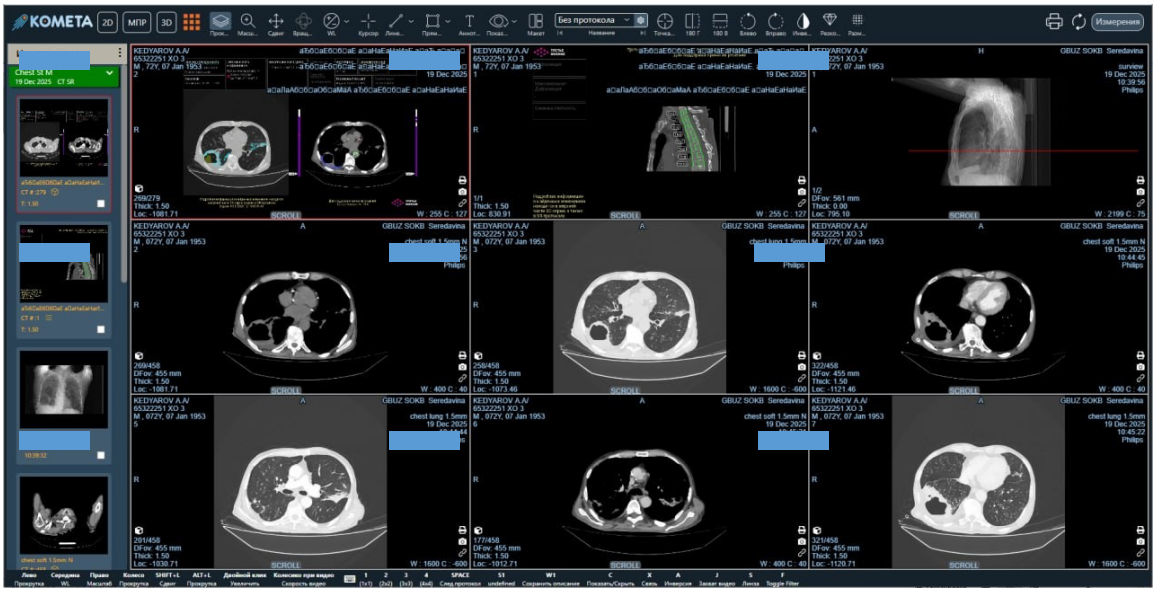


Рисунок 2. Компьютерная томография пациента К., 72 лет. Острый абсцесс нижней доли правого лёгкого. Двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония
Figure 2. Computed tomography of patient K., 72 years old. Acute abscess of the lower lobe of the right lung. Bilateral polysegmental destructive pneumonia

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов эффективности ТМК оценивали не только непосредственные лечебно-диагностические результаты и итоги пациентского сопровождения, но и качество технологических и логистических процессов при организации телекоммуникации.

Средний возраст пациентов, в программе лечения которых была проведена ТМК, составил 55±18,1 лет. Гендерное соотношение: мужчин – 83 (60,1%), женщин – 55 (39,9%). Из 138 ТМК в формате «Врач-Врач» заочная консультация проведена у 128 пациентов (92,8%), с применением видеосвязи – у 10 пациентов (7,2%). При проведении ТМК в формате «Врач-Пациент» все 113 консультаций проведены с использованием аудиосвязи. Вид ТМК определяется формой оказания медицинской помощи с соответствующими сроками предоставления заключения: экстренная – до 2 часов, неотложная – до 24 часов, плановая – до 72 часов (рис. 3).

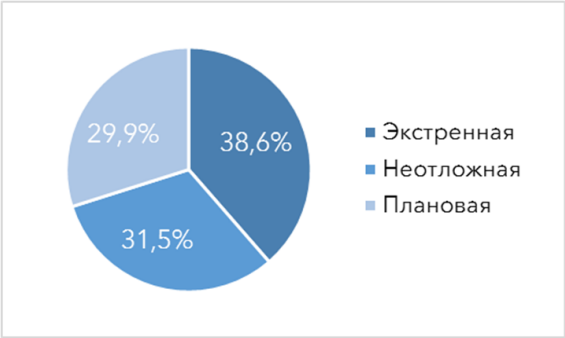


Рисунок 3. Структура видов ТМК по профилю «Торакальная хирургия»
Figure 3. Structure of types of TMC in the profile of "Thoracic surgery"

Более 2/3 запросов на ТМК были связаны с экстренными и неотложными состояниями, плановые консультации проведены в 29,9% случаев. Временные параметры оказания консультаций при экстренных и неотложных состояниях обеспечиваются режимом реального времени, при плановых – режимом отложенных консультаций.

Каналы поступления заявок на проведение ТМК в большинстве были представлены госпитальным звеном (135 случаев / 97,8%), при этом консультации требовались по вопросам оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной формах. Учитывая специализированный характер торакальной хирургической патологии, вопросы уточнения диагноза и определения лечебной тактики в большинстве случаев были сопряжены. Все ТМК со стационарами проведены в формате «Врач–Врач». Распределение пациентов по степени тяжести представлено в таблице 1. Очевидно, что основанием для проведения ТМК у пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии, была необходимость согласования лечебно-диагностической программы и возможности перевода для дальнейшего лечения в учреждениях верхнего уровня.

Таблица 1. Распределение пациентов по тяжести состояния при проведении ТМК торакального хирурга
Table 1. Distribution of patients by severity of condition during TMC performed by a thoracic surgeon

Тяжесть состояния	Врач-Врач	Врач-Пациент
Лёгкая	16 (11,6%)	107 (94,7%)
Средняя	70 (50,7%)	6 (5,3%)
Тяжёлая	45 (32,6%)	–
Крайне тяжёлая	7 (5,1%)	–

В то же самое время обращает на себя внимание низкая доля ТМК, заказанных из учреждений амбулаторно-поликлинического звена (3 случая / 2,2%). С одной стороны, это связано, с первичными направлениями на очную консультацию, с другой – низкой активностью врачей поликлиник и недостаточным взаимодействием со звеном специализированной помощи. При этом большая часть пациентов, выписанных после госпитализации, также может получать дистанционный мониторинг со стороны оперирующего хирурга. Это подтверждается проведением 113 консультаций в формате «Врач–Пациент», что составляет 7,2% от количества всех выписанных пациентов.

Нозологическая структура запросов на ТМК была представлена следующим распределением (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов по нозологии при проведении ТМК торакального хирурга
Table 2. Distribution of patients by nosology during TMC performed by a thoracic surgeon

Нозологическая группа		Количество пациентов	Процент
Заболевания	Болезни легких, плевры	84	60,9%
	Болезни пищевода	4	2,9%
	Болезни средостения	2	1,4%
	Болезни диафрагмы	2	1,4%
Травмы	Закрытая травма груди	41	29,8%
	Ранения груди	3	2,2%
Врожденные аномалии	Аномалии бронхолегочной системы	2	1,4%
Всего		138	100%

Чаще всего (84 случая / 60,9%) обращения были связаны с патологией бронхолегочной системы, что, безусловно, объясняется большей распространённостью заболеваний органов дыхания в сравнении с другими органами и системами, локализующимися в анатомо-топографических границах грудной клетки. Среди травм и ранений груди проведению ТМК подлежат все пострадавшие с тяжёлыми формами повреждений, их ведение осуществляется проактивно со стороны службы «санитарной авиации» с последующим приёмом заявки в ЕМИАС. Подтверждение консультантом диагнозов, выставленных в ЛПУ, имеют довольно высокую долю, достигающую в целом 88,4 %, при этом наилучшие результаты зарегистрированы у пациентов со спонтанным пневмотораксом (100%) и закрытой травмой груди с переломами рёбер (93,7%).

Результаты проведения ТМК представляют собой заключение консультанта по диагностической и лечебной программе (рис. 4).

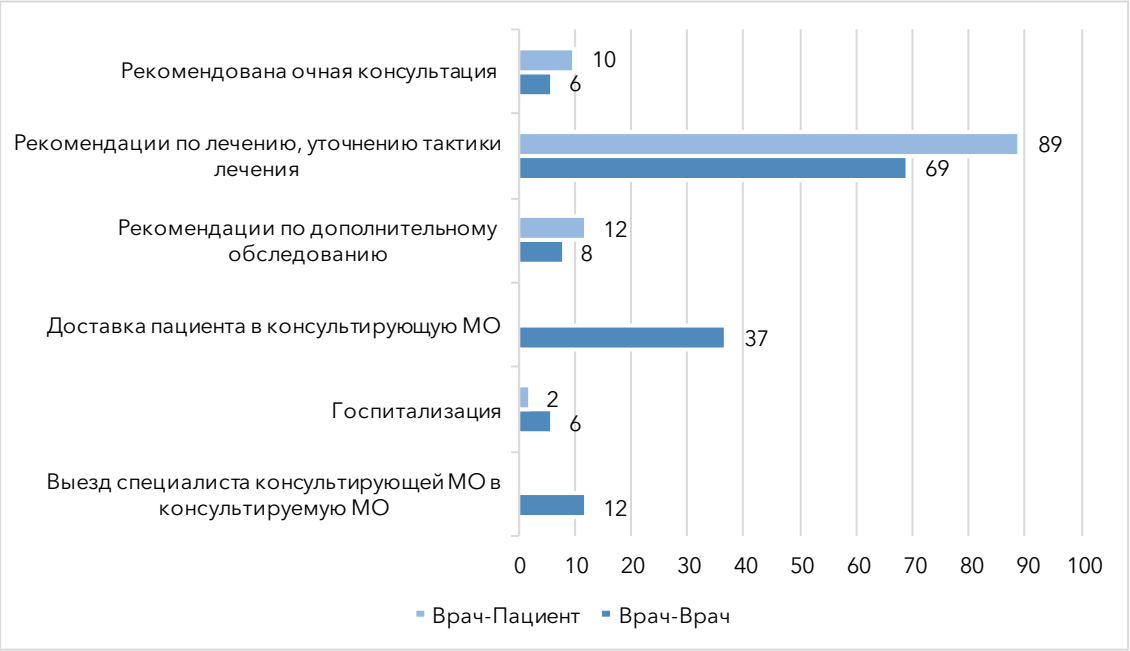


Рисунок 4. Результаты проведения ТМК по профилю «Торакальная хирургия»
Figure 4. Results of the TMC in the "Thoracic Surgery" profile

Лечебно-диагностическая тактика, рекомендованная консультантами при проведении ТМК, в форматах «Врач – Врач» и в отдельных вопросах была схожей, но, в то же время имела принципиальные отличия, связанные с целеполаганием самой консультации. Наибольшая доля приходится на рекомендации по лечению и уточнению тактики лечения – 78,8% при ТМК «Врач–Пациент» и 50% при ТМК «Врач–Врач». У 37 стационарных пациентов (26,8%) была организована последующая доставка и перевод в консультирующую МО. Рекомендации по дополнительному обследованию были назначены у 10,6% пациентов при ТМК «Врач–Пациент» и 5,8% пациентов при ТМК «Врач–Врач». Выезд специалиста в МО – заявителя ТМК был осуществлён в 12 случаях (10,6%). Назначение очной консультации произведено в 8,8% случаев при ТМК «Врач–Пациент» и 4,3% случаев ТМК «Врач–Врач».

Результаты лечения пациентов, которым была проведена ТМК в формате «Врач–Врач», были исследованы на основании изучения медицинской документации в ЕМИАС (табл. 3). Сравнение результатов проводили в двух подгруппах: а) пациенты, которым после ТМК было продолжено лечение в первичной МО; б) пациенты, переведённые для дальнейшего лечения в консультирующую МО.

Влияние ТМК на последующую тактику лечения предопределялось особенностью патологии, показаниями к хирургическим вмешательствам, возможностью оказания полноценного объема помощи на уровне первичной МО. Основными критериями для перевода в консультирующую МО помимо тяжести состояния были необходимость применения специализированных и высокотехнологичных методов лечения, проведение повторных операций, задействование резервных ресурсов интенсивной терапии (эфферентные методы, заместительная терапия). Этим объясняются и высокие значения хирургической активности (в том числе, из-за необходимости повторных вмешательств), и бóльшая про-

должительность госпитализации у пациентов после перевода в консультирующую МО. Частота осложнений и госпитальная летальность в обеих подгруппах были сопоставимы.

Оценку качества ТМК провели и на основании получения обратной связи от врачей, участвующих в процессах заявки и непосредственно консультации. Было проведено перекрестное анкетирование медицинского персонала: сотрудников ЛПУ – заявителей ТМК по вопросам трудоемкости заполнения заявки на ТМК, полноты и качества полученных заключений, а сотрудников, консультирующих ЛПУ, – на предмет достаточности предоставленных данных о пациенте и удобстве раздела ЕМИАС по заполнению заключения и рекомендаций (табл. 4). Валидация анкеты включала в себя лингвокультурную адаптацию, пилотное исследование, оценку конструктивной и прогностической достоверности. Надёжность анкеты, рассчитанная на основе вычисления коэффициента Кронбаха, была эквивалентна уровню хорошей надежности (α=0,812). Всего опрошено 38 респондентов: 30 специалистов – заявителей ТМК и 8 врачей – торакальных хирургов, ответственных за консультации.

Таблица 3. Непосредственные результаты и исходы лечения пациентов после проведения ТМК «Врач-Врач»
Table 3. Immediate results and outcomes of patient treatment after the Doctor-to-Doctor TMC

Показатель	Продолжение лечения в первичной МО		Перевод и дальнейшее лечение в консультирующей МО		Статистический показатель	p-значение
Количество пациентов	101		37		–	–
Хирургическая активность	52,5%		80,5%		χ^2=0,0044	p<0,01
Доля повторных операций	11,2%		34,4%		χ^2=0,0021	p<0,01
Выздоровление	65	64,4%	28	75,7%	χ^2=1,450	p>0,05
Улучшение	35	34,7%	8	21,6%		
Осложнения	12	11,9%	3	8,1%	χ^2=0,103	p>0,05
Летальность	1	0,9%	1	2,7%	p=0,429	p>0,05
Продолжительность госпитализации, койко-дни	11,4±3,8		15,1±3,4		t=5,21	p<0,0001

Таблица 4. Анкета обратной связи по качеству ТМК по профилю «Торакальная хирургия»
Table 4. Feedback questionnaire on the quality of TMC in the profile of "Thoracic surgery"

1. Считаете ли Вы достаточным содержание модуля для проведения ТМК?	**Да**	
	Нет	
2. Какие дополнительные разделы Вы считаете необходимыми для включения?	Добавить в предустановках профиля ТМК – графу «Торакальная хирургия»	
	Добавить в раздел «Прикрепленные документы» – Чек-лист ключевых клинико-диагностических показателей для проведения ТМК	
	Иметь возможность перехода в ЦАМИ по прямой ссылке на ID исследования	
	Другое (указать)	
	Нет необходимости в дополнительных разделах	
3. Насколько трудоемко оформление ТМК / заявки на ТМК в сравнении с другими модулями ЕМИАС?	Более трудоемко	
	Менее трудоемко	
	Одинаково	
4. Какие сложности Вы испытываете при оформлении ТМК / заявки на ТМК?	Большие временные затраты	
	Сложная конфигурация модуля	
	Недостаточность объективных данных	
	Другое (указать)	
	Нет сложностей	
5. Что, на Ваш взгляд, необходимо улучшить в организации проведения ТМК?	Быстродействие системы	
	Автоматизация регистрации структурированных электронных медицинских документов	
	Добавление и предустановка шаблонов	
	Прикрепление ключевых данных из ЕМИАС	
6. Насколько Вы удовлетворены качеством получаемых заявок на ТМК? (для консультантов)	25%	
	50%	
	75%	
	100%	
7. Насколько Вы удовлетворены качеством получаемых заключений и рекомендаций? (для заявителей)	25%	
	50%	
	75%	
	100%	

Анализ результатов анкетирования позволил выявить наиболее типичные направления для дальнейшего развития – максимально возможные предустановки и шаблонизация, обеспечение быстродействия и переходов по ссылке на интегрированные подсистемы ЕМИАС. Удовлетворенность качеством заявок составила 65,6%, удовлетворенность качеством полученных заключений и рекомендаций – 81,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Телемедицинские технологии наряду с традиционными порядками обеспечивают все виды и формы оказания медицинской помощи. Пандемия COVID-19 стала катализатором развития ТМК во всём мире [13, 14]. При разумном системном подходе к внедрению телемедицинских консультаций их эффективность во многих случаях не уступает эффективности аналогичных традиционных услуг при сравнимой безопасности и значительной экономии ресурсов как пациента, так и системы здравоохранения [2, 11]. Несмотря на то, что имеется достаточно богатый опыт использования телемедицинского оборудования как в России, так и заграницей, некоторые хирургические специальности (в особенности общая хирургия) страдают от дефицита данных и статистики по сравнению с терапевтическими направлениями [6, 12]. При этом, что касается пациентов с тяжёлыми формами заболеваний, своевременная консультация является ключевым фактором сокращения периода госпитализации [15]. К тому же, ТМК не только ускоряют лечение пациентов, но и повышают удовлетворенность врача. Наши данные по удовлетворенности качеством ТМК – 81,7% сопоставимы с данными, представленными L.Fadaizadeh и соавт. – 82,75% [4]. При этом остаётся неясным влияние проведения ТМК на показатели осложнений и госпитальной летальности, что обусловлено сложностью проведения рандомизированных проспективных исследований [16].

В работе торакальной хирургической службы, так же как и в других видах специализированной помощи, внешняя консультационная деятельность занимает важное место [17–19]. Специализированный характер профиля обусловливает концентрацию врачей торакальных хирургов в областных и крупных городских ЛПУ, соответственно, для всех остальных МО при необходимости консультации торакального хирурга осуществляется заявка на службу «санитарной авиации», которая выступает в роли диспетчера. Очевидно, что наибольшая доля заявок на ТМК торакального хирурга связана с экстренными и неотложными состояниями, что требует круглосуточного функционирования телемедицинского модуля. Это же, в свою очередь, обусловливает высокий процент экстренных госпитализаций в отделение торакальной хирургии СОКБ, достигающий 79,2%. Координация работы торакальных подразделений с остальными звеньями медицинской помощи позволяет обеспечить максимальные значения доступности данного вида специализированной помощи. Это, несомненно, будет способствовать повышению доли выписанных пациентов, впоследствии получивших ТМК лечащего врача – торакального хирурга. А в исследовании M. Sewell и соавт. было показано, что ТМК способствуют уменьшению количества визитов пациентов на амбулаторном этапе в рамках и предоперационного обследования [20]. Ещё один потенциал ТМК на уровне первичного звена заключён в повышении качества преабилитации пациентов, которым предстоят большие хирургические вмешательства на органах грудной клетки [21].

Учитывая, что подавляющее большинство ТМК связаны с патологией бронхолегочной системы, возможность доступа к ЦАМИ является ключевой. Значение этой опции повысилось при внедрении искусственного интеллекта для оценки компьютерной томографии органов грудной клетки. В перспективе необходимо создании цифровой базы данных эндоскопических исследований (фибробронхоскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия).

Широкое внедрение ТМК в практику торакальной хирургической службы способствовало оптимизации графиков работы специалистов. Количество выездов в ЛПУ – заявителя ТМК сократилось на 28,6% с 133 в 2023 г. до 95 в 2025 г. ($p<0,01$). Также на 15,6% уменьшилось количество повторных запросов на консультацию, что свидетельствует о полноте и качестве получаемых заключений и рекомендаций ($p<0,01$). В то же время проведение ТМК позволяет оценить качество предоставляемой медицинской помощи в ЛПУ первичной госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТМК в организации деятельности торакальной хирургической помощи Самарской области в настоящее время находятся на стадии устойчивого развития. Обеспечение высокого уровня доступности данного специализированного раздела достигается, в том числе, за счёт усовершенствования базовых модулей и повышения приверженности медицинского сообщества. Результаты лечения пациентов с применением ТМК делают ощутимый вклад в снижение смертности населения от управляемых причин.

Литература [References]

1 Кобякова О.С., Кадыров Ф.Н. Проблемы развития телемедицинских технологий в России сквозь призму зарубежного опыта. *Национальное здравоохранение*. 2021; 2(2): 13-20. Kobyakova O.S., Kadyrov F.N. Problems of development of telemedicine technologies in Russia through the prism of foreign experience. National Health. 2021; 2(2): 13-20. (In Russ.)

2 Мосин С.В., Курашинова Л.Т., Макарова О.К., Сажин А.В. Телемедицинские консультации в хирургии. Анализ результатов и перспективы развития. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (7): 74-82. Mosin S.V., Kurashinova L.T., Makarova O.K., Sazhin A.V. Telemedicine consultations in surgery. Analysis of results and development prospects. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2017; (7): 74-82. (In Russ.)

3 Шадеркин И.А. Уровни зрелости телемедицины. Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2021; 7(4): 63-68. Shaderkin I.A. Levels of telemedicine maturity. Russian Journal of Telemedicine and Electronic Healthcare. 2021; 7(4): 63-68. (In Russ.)

4 Fadaizadeh L., Shajareh E., Taheri M.J., Heydari G., Fazanegan B., Sistani M. Role of telemedicine in pace of consultation and physicians' satisfaction in thoracic surgery ICU. *Tanaffos.* 2018; 17(2): 117-121. PMID: 30627183

5 Kidholm K., Jensen L.K., Johansson M., Montori V.M. Telemedicine and the assessment of clinician time: a scoping review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023; 40(1): e3. PMID: 38099431 https://doi.org/10.1017/S0266462323002830

6 Фомин В.С., Степанов Д.В., Парфенов И.П., Крайнюков П.Е., Фомина М.Н. Роль и место телемедицинских технологий в хирургической практике в условиях пандемии COVID-19. Обзор литературы. *Московский хирургический журнал*. 2021; (2): 94-100. Fomin V.S., Stepanov D.V., Parfenov I.P., Kraynyukov P.E., Fomina M.N. The role and place of telemedicine technologies in surgical practice during the COVID-19 pandemic. Literature review. *Moscow Surgical Journal*. 2021; (2): 94-100. (In Russ.)

7 Harrington C.A., Hsu M., Tan K.S., Medina B., Boerner T., Adusumilli P.S., Bains M.S., Bott M.J., Isbell J.M., Park B.J., Sihag S., Rusch V.W., Jones D.R., Rocco G., Molena D. Translating telemedicine to thoracic surgical oncological care: performance analysis and patient perceptions during the COVID-19 Pandemic. *Ann Surg*. 2023; 278(1): e179-e183. PMID: 35786673 https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005525

8 Давыденко В.В., Галилеева А.Н., Гензик О.В., Монаенкова О.С., Хартахоева Г.Л. Использование телемедицины после амбулаторного хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2023; 20(2); 28-34. Davydenko V.V., Galileeva A.N., Genzik O.V., Monaenkova O.S., Hartakhoeva G.L. Use of telemedicine after outpatient surgical treatment of varicose veins of the lower extremities. *Outpatient surgery*. 2023; 20(2); 28-34. (In Russ.)

9 Шахова Т.Г., Ходакова О.В. Организация оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: нормативное правовое регулирование в Российской Федерации. *Национальное здравоохранение*. 2025; 6(1): 5-18. Shakhova T.G., Khodakova O.V. Organization of medical care using telemedicine technologies: regulatory framework in the Russian Federation. *National Healthcare*. 2025; 6(1): 5-18. (In Russ.)

10 Segal J.B., Dukhanin V., Davis S. Telemedicine in primary care: qualitative work towards a framework for appropriate use. *J Am Board Fam Med*. 2022; 35(3): 507-516. PMID: 35641038 https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.03.210229

11 Humer M.F., Campling B.G. The role of telemedicine in providing thoracic oncology care to remote areas of British Columbia. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19(8): 52. PMID: 28664469 https://doi.org/10.1007/s11912-017-0612-7

12 Mayer N., Sotiropoulos G., Novoa N., Daddi N., Batirel H., Asadi N. Digital Transformation in thoracic surgery: a survey among the European Society of Thoracic Surgeons. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2024; 39(1): 1-9. PMID: 38941504 https://doi.org/10.1093/icvts/ivae119

13 Nurida A., Chalidyanto D., Qomaruddin M.B. Analysis of factors affecting telemedicine use satisfaction: A literature review. *Afr J Reprod Health*. 2024; 28(10s): 460-463. PMID: 39641464 https://doi.org/10.29063/ajrh2024/v28i10s.47

14 Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Канушина М.А., Кашафутдинова Г.Т., Аймаханова А.Ш., Шаки Д.Т. Телемедицина в период пандемии COVID-19. *Наука и здравоохранение*. 2022; 24(4): 19-26. Aimbetova G.E., Baysugurova V.Yu., Kanushina M.A., Kashafutdinova G.T., Aimakhanova A.Sh., Shaki D.T. Telemedicine during the COVID-19 pandemic. *Science and Healthcare*. 2022; 24(4): 19-26. (In Russ.)

15 Крицкий В.Н., Молоткова Е.Ю. Телемедицина в ГАУЗ АО "АОКБ". *Вестник Амурской областной больницы*. 2021; 56: 7-9. Kritsky V.N., Molotkova E.Yu. Telemedicine in the State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region "Amur Regional Clinical Hospital". *Bulletin of the Amur Regional Hospital*. 2021; 56: 7-9. (In Russ.)

16 Patel P., Aucar J. Telemedicine in acute trauma care: a review of quantitative evaluations on the impact of remote consultation. *Am Surg*. 2024; 90(12): 3284-3293. PMID: 39037713 https://doi.org/10.1177/00031348241265146

17 Климов Ю.А. Основы применения технологий телемедицины в педиатрической практике. *Здоровье мегаполиса*. 2024; 5(4-1): 124-130. Klimov Yu.A. Fundamentals of the application of telemedicine technologies in pediatric practice. *Health of the metropolis*. 2024; 5(4-1): 124-130. (In Russ.)

18 Айдумова О.Ю., Гаранин А.А. Возможности телемедицины для наблюдения за пациентами с синдромом старческой астении. *Успехи геронтологии*. 2024; 37(4): 463-469. Aidumova O.Yu., Garanin A.A. Telemedicine capabilities for monitoring patients with frailty syndrome. *Advances in Gerontology*. 2024; 37(4): 463–469. (In Russ.)

19 Talyshinskii A., Naik N., Hameed B.M.Z., Khairley G., Randhawa P., Somani B.K. Telemedicine in endourology for patient management and healthcare delivery: current status and future perspectives. *Curr Urol Rep*. 2024; 25(11): 299-310. PMID: 38980521 https://doi.org/10.1007/s11934-024-01224-6

20 Sewell M., Mohammadi M., Kilbourne M., Grunkemeier G., Schipper P., Doberne J., Thanawala R. Extending the reach of thoracic surgical oncology with telehealth. *Ann Thorac Surg Short Rep*. 2025; 3(4): 1166-1170. PMID: 41425390 https://doi.org/10.1016/j.atssr.2025.04.003

21 Scheenstra B., van Susante L., Bongers B.C., Lenssen T., Knols H., van Kuijk S., Nieman M., Maessen J., Van't Hof A., Sardari Nia P.; DCC Trial Investigators. The effect of teleprehabilitation on adverse events after elective cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025; 85(8): 788-800. PMID: 39396714 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.064

Авторская справка

Бенян Армен Сисакович
Д-р мед. наук, доцент, заместитель главного врача по науке, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина.
ORCID 0000-0003-4371-7426; armenbenyan@yandex.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Пушкин Сергей Юрьевич
Д-р мед. наук, заведующий кафедрой хирургических болезней детей и взрослых, Самарский государственный медицинский университет; главный врач, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина.
ORCID 0000-0003-2206-6679; serpuschkin@mail.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, финальное редактирование.

Абашкин Николай Юрьевич
Врач – торакальный хирург хирургического торакального отделения, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина.
ORCID 0000-0003-1101-3563; abaschkin-samara91@mail.ru
Вклад автора: анализ данных.

Шамсудинов Расим Шамсудинович
Главный врач, Самарская городская больница №6.
ORCID 0000-0003-1484-3052; rasimshamsudinov@mail.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, анализ данных.

Денчик Антон Викторович
Генеральный директор, Санаторий им. В.П. Чкалова.
ORCID 0009-0004-9811-2728; denchik.av@yandex.ru
Вклад автора: анализ данных, статистическая обработка.

Гаспарян Елена Арменовна
Студентка 6 курса Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0009-0000-2045-1210; elenaa.benyan@yandex.ru
Вклад автора: обзор литературы.

Крюкова Ульяна Александровна
Начальник отдела сопровождения реализации национальных проектов, Самарский областной медицинский информационно-аналитический центр.
ORCID 0009-0008-6139-1515; uk.miac.mz.63@yandex.ru
Вклад автора: статистическая обработка.

Author's reference

Armen S. Benyan
Dr. Sci. (Med.), Docent, Deputy Chief Physician for Research, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin.
ORCID 0000-0003-4371-7426; armenbenyan@yandex.ru
Author contributions: study concept and design, writing the text.

Sergey Yu. Pushkin
Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases of Children and Adults, Samara State Medical University; Chief Physician, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin.
ORCID 0000-0003-2206-6679; serpuschkin@mail.ru
Author contributions: study concept and design, final editing.

Nikolay Yu. Abashkin
Thoracic Surgeon, Thoracic Surgery Department, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavina.
ORCID 0000-0003-1101-3563; abaschkin-samara91@mail.ru
Author contribution: data analysis.

Rasim Sh. Shamsudinov
Chief Physician, Samara City Hospital No. 6.
ORCID 0000-0003-1484-3052; rasimshamsudinov@mail.ru
Author contribution: study concept and design, data analysis.

Anton V. Denchik
General Director, V.P. Chkalov Sanatorium.
ORCID 0009-0004-9811-2728; denchik.av@yandex.ru
Author contribution: data analysis, statistical processing.

Elena A. Gasparyan
Sixth-year student, Institute of Pediatrics, Samara State Medical University.
ORCID 0009-0000-2045-1210; elenaa.benyan@yandex.ru
Author's contribution: literature review.

Ul'yana A. Kryukova
Head of the National Project Implementation Support Department, Samara Regional Medical Information and Analytical Center.
ORCID 0009-0008-6139-1515; uk.miac.mz.63@yandex.ru
Author's contribution: statistical analysis.

Статья поступила 16.11.2025
Одобрена после рецензирования 25.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 16th 2025
Approwed after reviewing December, 25th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.4
УДК 992

100 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИЗВЕСТНЫХ АРХАНГЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЗАСЛУЖЕННЫХ ВРАЧЕЙ РСФСР

А.В. Андреева, Р.И. Беляева, Г.О. Самбуров, Е.А. Титова, Г.Б. Чецкая

Северный государственный медицинский университет, Троицкий пр., д. 51, г. Архангельск, 163000, Россия

Резюме. *Актуальность.* В 2025 году исполнилось 100 лет со дня рождения ряда выдающихся организаторов здравоохранения Архангельской области – выпускников Архангельского государственного медицинского института (АГМИ), внёсших значительный вклад в развитие медицины и здравоохранения на Европейском Севере России. Сохранение исторической памяти о врачах-организаторах военного и послевоенного поколений является важной задачей современного медицинского образования и науки. *Цель работы*: увековечивание памяти о выдающихся организаторах здравоохранения Архангельской области – выпускниках Архангельского государственного медицинского института 1948 года, родившихся 100 лет назад. *Материал и методы.* Методологическую основу исследования составили системный подход, основанный на принципах историзма, объективности и научности, а также общенаучные методы (генерализация, анализ, синтез, индукция). Материалами послужили документы Государственного архива Архангельской области, газетные публикации, книжные издания, научные статьи, интервью с современниками. *Результаты.* Представлены биографии семи организаторов здравоохранения, родившихся в 1925 году и окончивших АГМИ в 1948 году: Л.А. Купсик (Кармановой), М.И. Горнушкиной, Ю.В. Шнейвейс (Пановой), К.Н. Грошевой, З.И. Кошевой, А.В. Спасенниковой (Коровиной), Г.Г. Шубиной. Все они в годы Великой Отечественной войны были тружениками тыла или участниками боевых действий. После окончания института работали в различных сферах здравоохранения: главными врачами больниц и роддомов, руководителями районных и городских отделов здравоохранения, заместителями заведующего областным отделом здравоохранения, депутатами различных уровней. Две героини статьи дожили до 100-летнего юбилея. Л.А. Купсик руководила восстановительным лечением, работая главным внештатным специалистом по физиотерапии. М.И. Горнушкина 53 года возглавляла Койнасскую участковую больницу. Ю.В. Шнейвейс создала Центральную бассейновую больницу водников имени Н.А. Семашко и возглавляла Севводздравотдел. К.Н. Грошева была заместителем заведующего Архангельским областным отделом здравоохранения, занималась распределением выпускников и развитием научных медицинских обществ. З.И. Кошева являлась единственным представителем АГМИ в Верховном Совете СССР, главным внештатным терапевтом города, участвовала в создании санатория «Беломорье». А.В. Спасенникова возглавляла городскую детскую клиническую больницу, развивала педиатрическую службу и санаторно-курортную систему региона. Г.Г. Шубина – участница Великой Отечественной войны, награжденная орденами Красного Знамени и Великой Отечественной войны II степени, возглавляла родильный дом имени К.Н. Самойловой. Все герои статьи удостоены звания «Заслуженный врач РСФСР», награждены орденами и медалями. *Заключение.* Организаторы здравоохранения Архангельской области – выпускники АГМИ 1948 года явили пример профессиональной верности избранному делу, готовности брать на себя ответственность в сложных условиях послевоенного времени. Под их руководством выросли тысячи медицинских специалистов, построены и модернизированы больницы, развиты санаторно-курортная система и реабилитационная служба региона. Работая в практическом здравоохранении, они внесли значительный вклад в развитие высшего и среднего медицинского образования на Европейском Севере России. Их судьбы и достижения являются достоянием Севера и примером для современного поколения медицинских работников.

Ключевые слова: история медицины, организаторы здравоохранения, Архангельский государственный медицинский институт, Архангельская область, Великая Отечественная война, заслуженные врачи РСФСР

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Андреева А.В., Беляева Р.И., Самбуров Г.О., Титова Е.А., Чецкая Г.Б. 100 лет со дня рождения известных архангельских организаторов здравоохранения, заслуженных врачей РСФСР. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):165–171. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.4

© Андреева А.В., Беляева Р.И., Самбуров Г.О., Титова Е.А., Чецкая Г.Б., 2025
✉ Андреева Анна Владимировна, museumnsmu@mail.ru

HEALTHCARE ORGANIZERS OF THE ARKHANGELSK REGION – GRADUATES OF THE ARKHANGELSK STATE MEDICAL INSTITUTE: TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THEIR BIRTH

Anna V. Andreeva, Raisa I. Belyaeva, Gleb O. Samburov, Elizaveta A. Titova, Galina B. Chetskaya

Northern State Medical University, Troitskiy st., 51, Arkhangelsk, 163000, Russia

Abstract. *Relevance*. In 2025, it is 100 years since the birth of a number of outstanding healthcare organizers of the Arkhangelsk region – graduates of the Arkhangelsk State Medical Institute (ASMI), who made a significant contribution to the development of medicine and healthcare in the European North of Russia. Preserving the historical memory of physician-organizers of the wartime and post-war generations is an important task of modern medical education and science. *The aim* of the study: perpetuation of the memory of outstanding healthcare organizers of the Arkhangelsk region – graduates of the Arkhangelsk State Medical Institute of 1948, born 100 years ago. *Material and methods*. The methodological basis of the study consisted of a systematic approach based on the principles of historicism, objectivity and scientificity, as well as general scientific methods (generalization, analysis, synthesis, induction). The materials included documents from the State Archive of the Arkhangelsk Region, newspaper publications, books, scientific articles, and interviews with contemporaries. *Results*. Biographies of seven healthcare organizers born in 1925 and graduated from ASMI in 1948 are presented: L.A. Kupsik (Karmanova), M.I. Gornushkina, Yu.V. Shneyveys (Panova), K.N. Grosheva, Z.I. Kosheva, A.V. Spasennikova (Korovina), G.G. Shubina. During the Great Patriotic War, all of them were home front workers or participants in military operations. After graduation, they worked in various areas of healthcare: chief physicians of hospitals and maternity hospitals, heads of district and city health departments, deputies of the regional health department, deputies at various levels. Two heroines of the article lived to celebrate their 100th anniversary. L.A. Kupsik supervised rehabilitation treatment, working as chief freelance specialist in physiotherapy. M.I. Gornushkina headed the Koynas district hospital for 53 years. Yu.V. Shneyveys created the Central Basin Hospital for Water Transport Workers named after N.A. Semashko and headed the Northern Water Transport Health Department. K.N. Grosheva was deputy head of the Arkhangelsk Regional Health Department, engaged in the distribution of graduates and development of scientific medical societies. Z.I. Kosheva was the only representative of ASMI in the Supreme Soviet of the USSR, chief freelance therapist of the city, participated in creating the sanatorium "Belomorie". A.V. Spasennikova headed the city children's clinical hospital, developed pediatric services and the sanatorium-resort system of the region. G.G. Shubina – participant of the Great Patriotic War, awarded the Order of the Red Banner and the Order of the Patriotic War of the II degree, headed the maternity hospital named after K.N. Samoilova. All heroes of the article were awarded the title "Honored Doctor of the RSFSR" and decorated with orders and medals. *Conclusion*. Healthcare organizers of the Arkhangelsk region – graduates of ASMI of 1948 demonstrated professional loyalty to their chosen cause and readiness to take responsibility in the difficult conditions of the post-war period. Under their leadership, thousands of medical specialists were trained, hospitals were built and modernized, and the sanatorium-resort system and rehabilitation service of the region were developed. While working in practical healthcare, they made a significant contribution to the development of higher and secondary medical education in the European North of Russia. Their destinies and achievements are the heritage of the North and an example for the modern generation of healthcare workers.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Andreeva A.V., Kobelev I.M., Samburov G.O., Chetskaya G.B. Healthcare organizers of the arkhangelsk region – graduates of the arkhangelsk state medical institute: to the 100th anniversary of their birth. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(6):165–171. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.OZOZ.1

ВВЕДЕНИЕ

В 2025 году исполнилось 100 лет со дня рождения ряда организаторов здравоохранения, чьи имена вошли в историю медицины Архангельской области. Они родились в разных регионах Российской Советской Федеративной Социалистической Республики, которая была самой крупной по площади, населению и экономической мощи в составе СССР. Вне зависимости от происхождения и первоначального образования всех наших героев объединило то, что они окончили Архангельский государственный медицинский институт (АГМИ), самый северный в стране и мире медицинский вуз, после окончания Великой Отечественной войны. В военные годы все судьбы были тяжёлые, большинство были признаны тружениками тыла, а некоторые – участниками войны. В послевоенный период они участвовали в восстановлении страны, народного хозяйства, медицинских учреждений и других организаций. Их главным достижением было успешное лечение и реабилитация северян. Все, кому посвящается эта статья, являются Заслуженными врачами РСФСР. Некоторые из них были долгожителями, а одна из них проживает уже более 100 лет, другая скоро отметит вековой юбилей. Вне зависимости от возраста и стажа, своим трудом врачи и организаторы здравоохранения внесли вклад в развитие медицины в Архангельской области, что увековечили студенты и сотрудники Северного государственного медицинского университета (СГМУ) в исследованиях по истории медицины.

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилось увековечивание памяти о выдающихся организаторах здравоохранения Архангельской области – выпускниках Архангельского государственного медицинского института.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологической основой исследования стал системный подход, основанный на принципах историзма, объективности и научности, а также общенаучные методы (генерализация, анализ, синтез, индукция). Материалами для исследования послужили

документы из Государственного архива Архангельской области, газетные статьи, книжные издания, научные статьи и пр.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди тех организаторов здравоохранения, кто родился 100 лет назад, первым в списке стоит имя Лидии Александровны Купсик (Кармановой), которая единственная дожила до векового юбилея. Она родилась 1 января 1925 года в г. Котельнич (Котельнический уезд, Спасская волость, д. Кармановое Вятской губернии (в н. вр. – Кировская обл.). Училась в Котельнической средней школе, затем в Вологде. В 1938 г. семья переехала в Архангельск, училась в средней школе № 3, которую окончила с отличием. В 1943 г. поступила на лечебный факультет АГМИ без экзаменов. Много внимания уделяла изучению химии и неврологии. Активно участвовала в общественной жизни вуза. По распоряжению городских руководящих органов и администрации АГМИ вместе с другими студентами участвовала в выполнении оборонных заданий в годы Великой Отечественной войны, в т. ч. в госпиталях, на заготовке сырья для аптек и овощей для столовой АГМИ, на выкатке дров, на заготовке торфа и других работах.

В 1948 г. Лидия Александровна с отличием окончила АГМИ по специальности «лечебное дело», присвоена квалификация врача. По окончании клинической ординатуры с 1951 г. работала в больнице Архангельского областного здравотдела, исполняла обязанности главного внештатного специалиста по физиотерапии, руководила восстановительным лечением первых лиц региона. В 1991 г. вышла на заслуженный отдых, но ещё несколько лет работала в физкультурном диспансере. Имеет медали, многочисленные награды, грамоты и благодарственные письма. К её вековому юбилею студенты – будущие врачи под руководством сотрудников отдела истории медицины СГМУ подготовили о ней ряд публикация с поздравлениями в городских и в вузовской газетах, что стало сюрпризом для всех, кто её знал и помнит. В настоящее время Лидия Александровна проживает в г. Архангельске, охотно общается с молодежью, делится воспоминаниями, что позволяет студентам писать о ней статьи [1].

27 октября 2025 г. исполняется 100 лет со дня рождения Марии Ивановны Горнушкиной, заслуженного врача РСФСР (1961), ветерана труда. Она родилась в деревне Кеслома Мезенского уезда Архангельской губернии в многодетной крестьянской семье. В 1943 г. с отличием по ускоренному двухлетнему курсу окончила Архангельский медтехникум и без экзаменов поступила в АГМИ.

После окончания института в 1948 г. Мария Ивановна направлена работать в Баунтовскую районную больницу (п. Багдарин, Бурятия). С 1954 г. и до 2007 г. была главным врачом Койнасской участковой больницы Лешуконского района Архангельской области. Под её руководством были построены новые здания стационара и амбулатории, открыт аптечный пункт, рентген-кабинет, лаборатория и физиокабинет. Расширение коечного стационарного фонда позволило оказывать медицинскую помощь большему количеству населения. Впервые в истории района в 1960-е гг. была приобретена санитарная машина, появился оборудованный стоматологический кабинет. С 1959 г. она неоднократно избиралась депутатом Сульского сельского совета, Лешуконского райсовета и Архангельского областного совета.

М.И. Горнушкина работала врачом до 82 лет! В честь её 90 и 95-летия благодарные земляки писали о ней статьи в лешуконской газете «Звезда» и областных СМИ. Сегодня рядом с ней дети, внуки, правнуки [2, 3].

Обе наши героини, дожившие до 100 лет, убеждены, что им в жизни помогла закалка деревенского детства и военной юности, когда они прошли то, что сегодня страшно вспоминать, но необходимо помнить всегда. Их однокурсницами – выпускницами АГМИ 1948 года были Юлия Васильевна Шнейвейс, Клавдия Николаевна Грошева, Александра Васильевна Спасенникова и другие известные врачи, удостоенные звания Заслуженный врач РСФСР и других наград.

Юлия Васильевна Шнейвейс (Панова) родилась 22 июля 1925 г. в селе Литвиново Старобельского района Луганской области Украинской ССР, в семье служащих. В 1930-х годах семья переехала в Архангельск, где Юлия Панова в 1943 г. окончила школу № 6 имени М. Горького. Военные годы стали важной частью её биографии. Будучи школьницей, она помогала в госпиталях Архангельска – ухаживала за ранеными, также она работала в порту Бакарица, где участвовала в разгрузке транспортов союзных морских конвоев. Сразу после школы она поступила в Архангельский мединститут. Уже на первом и втором курсах Юлия Васильевна вместе с однокурсниками участвовала в оборонных работах; заготавливала дрова, убирала урожай, трудилась на лесобирже, на заготовке торфа, проводила противоэпидемические мероприятия в городе. Затем она до самого окончания АГМИ подрабатывала медсестрой в эвакогоспиталях и в больнице для моряков и рыбаков имени Н.А. Семашко, с которой будет связана её дальнейшая трудовая биография.

После окончания института в 1948 г. она работала санитарным инспектором и эпидемиологом в Приморском и Ломоносовском районах г. Архангельска, затем – главным врачом портовой санитар-

но-эпидемиологической станции. Ю.В. Шнейвейс отвечала за санитарную безопасность морских перевозок, организовывала карантинные мероприятия и профилактику инфекций на судах.

С 1963 по 1969 гг. Ю.В. Шнейвейс возглавляла Севводздравотдел — структуру, координирующую всю систему здравоохранения водного транспорта в северной части РСФСР. Именно тогда она предложила пересмотреть подход к медицинскому обеспечению плавсостава и создать специализированную больницу бассейнового типа. Эту идею удалось реализовать в 1969 г., когда её назначили главным врачом Центральной бассейновой больницы водников имени Н.А. Семашко (в н.вр. — Северный медицинский центр им. Н.А. Семашко). Под её руководством был построен новый четырёхэтажный корпус больницы на берегу Северной Двины, организованы ключевые отделения, внедрена санитарная авиация и выездные медицинские бригады, обслуживающие суда в пути. В этот период в больнице стала развиваться реабилитационная служба для моряков и рыбаков, а также для членов их семей.

Помимо практической медицины, Юлия Васильевна активно участвовала в общественной и научной жизни. Она была депутатом Архангельского городского Совета, секретарём областного научного общества социал-гигиенистов, активно сотрудничала с кафедрой общественного здоровья АГМИ. За свою работу она была награждена орденом «Знак Почёта» (1966), званием «Заслуженный врач РСФСР» (1973), медалями «За доблестный труд», «За добросовестный труд в годы войны», а также знаками «Отличник здравоохранения», «Почётный работник морского флота» и «Почётный полярник».

Юлия Васильевна ушла из жизни в 2020 г. Она похоронена в Архангельске на Жаровихинском кладбище. В больнице им. Семашко есть стенд с её фотографиями – тихая, но прочная память о человеке, который работал на благо северного здравоохранения. Информация о главном враче Ю.В. Шнейвейс представлена в изданиях по истории СМЦ имени Н.А. Семашко и истории АГМИ-АГМА-СГМУ [4, 5].

Однокурсницей Юлии Васильевны была Клавдия Николаевна Грошева, которая также стала известным советским организатором здравоохранения. Она родилась 10 августа 1925 г. в д. Побережье Пинежского района Архангельской губернии. В начале Великой Отечественной войны она трудилась в колхозе, перенеся все тяготы того периода. В 1943 г. семья нашла возможность отправить её на обучение в АГМИ, где она стала старостой группы, потом – курса, активным членом бюро ВЛКСМ.

После окончания АГМИ в 1948 г. К.Н. Грошева назначена главным врачом Вожегорской больницы, через два года – заведующей Лешуконским райздравотделом Архангельской области. В 1951 г. она вернулась в Архангельск, где работала сначала терапевтом в амбулатории, а в 1953 г. возглавила Первомайский райздравотдел. В 1960 г. Клавдия Николаевна стала главным врачом Архангельской городской СЭС, с 1963 г. – заместителем заведующего Архангельским областным отделом здравоохранения. Она неоднократно избиралась депутатом районных и Архангельского городского Советов депутатов трудящихся.

К.Н. Грошева на протяжении многих лет была ответственной за распределение выпускников мединститута не только по Архангельской области, но и за её пределами, решая вопросы на уровне министерств РСФСР. На протяжении многих лет она работала под руководством видного организатора здравоохранения, участника войны В.И. Шубина[1]. Один из их последователей, выпускник АГМИ С.Д. Эммануилов[2] вспоминал, что в 1970–1980-е гг. студенты АГМИ и молодые врачи имели всесторонние перспективы и гарантии. Как активный стройотрядовец он вспоминал, что при поддержке Архоблздравотдела они участвовали в строительстве многих объектов, в т.ч. и медицинского назначения. Руководство доверяло студенческой молодежи ответственные задания. Об этом и по другим вопросам Клавдия Николаевна опубликовала несколько исследовательских работ, из которых сохранились те, что посвящены научным медицинским обществам Архангельска и области, которые она курировала в 1960–1970-е гг. Она выступала с докладами на научных сессиях АГМИ, на конференциях и съездах. По настоянию профессора Р.В. Банниковой[3] она занялась историей медицины, писала статьи по истории больниц и об известных врачах и организаторах здравоохранения. В последние годы жизни активно сотрудничала с Государственным архивом Архангельской области, помогала формировать фонды в отделе здравоохранения.

За свою деятельность в должности заместителя заведующего Архоблздравотделом К.Н. Грошева награждена орденом Трудового Красного Знамени (1971), медалью «За доблестный труд. В ознамено-

[1]ШУБИН Вениамин Ильич (1926–2006) – заведующий Архангельским областным отделом здравоохранения (1963–1986), Заслуженный врач РСФСР.

[2]ЭММАНУИЛОВ Сергей Дмитриевич (1952–2024) – руководитель департамента здравоохранения администрации Архангельской области в 1990–2008 гг., депутат Архангельского областного Собрания депутатов. Заслуженный врач РФ (2000).

[3]БАННИКОВА Раиса Васильевна (1926–2003) – д-р мед. наук, профессор, социал-гигиенист, организатор здравоохранения, историк медицины, заведующая кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения АГМИ (1968–1996), заслуженный работник высшей школы РФ (1999), почетный доктор АГМА (1997).

вание 100-летия со дня рождения В.И. Ленина» (1970). Клавдия Николаевна скончалась в 2002 г., похоронена в Архангельске. В память о ней написал статьи профессор Р.Н. Калашников[4], который будучи проректором по учебной работе АГМИ, взаимодействовал и дружил с Клавдией Николаевной на протяжении нескольких десятилетий [2, 6, 7].

В октябре 2025 г. исполняется 100 лет со дня рождения Зинаиды Ивановны Кошевой – единственного представителя АГМИ в Верховном Совете СССР в 1970-е гг. Она родилась 12 октября 1925 г. в д. Максимовской Шенкурского уезда Архангельской губернии. Во время обучения в АГМИ ей была назначена Сталинская стипендия. После окончания мединститута с 1948 г. обучалась в клинической ординатуре на кафедре госпитальной терапии АГМИ под руководством профессора Н.И. Дьякова[5].

В дальнейшем почти 40 лет З.И. Кошева трудилась на кафедре факультетской терапии АГМИ. В 1960 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Динамика функциональных нарушений при лечении новокаином больных язвенной болезнью».

В 1960–1978 гг. З.И. Кошева исполняла обязанности главного внештатного терапевта Архгорздравотдела. В этот период она организовывала бесплатные курсы усовершенствования врачей, занималась улучшением качества терапевтической службы г. Архангельска. Доцент Кошева активно содействовала проведению плановой специализации врачей-терапевтов, организации работы городского кардиоревматологического кабинета, биохимической лаборатории, эндокринологического отделения первой городской больницы, тромбоэмболической бригады при городской станции «Скорой помощи».

Доцент З.И. Кошева вместе с коллегами участвовала в создании санатория «Беломорье». В экспериментальных условиях ею было изучено действие на функции желудка местной минеральной воды. Она являлась председателем курортной комиссии при Архоблздравотделе, что было важнейшем фактором в организации реабилитации северян. По её инициативе были обследованы все санатории Архангельской области и усовершенствована их деятельность, изданы брошюры обо всех курортах Севера.

В 1969–1970 гг. З.И. Кошева была депутатом Октябрьского районного Совета народных депутатов, в 1970–1974 гг. – депутатом Верховного Совета СССР (члена комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению). К сожалению, активная общественная и политическая деятельность не позволили Зинаиде Ивановне защитить докторскую диссертацию. Как отмечали её коллеги, она собрала материал по проблемам курортологии для диссертационного исследования, но не хватило времени на его защиту.

Зинаида Ивановна награждена орденом «Знак Почета», медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина». Скончалась 15.07.1989 г., похоронена на Жаровихинском кладбище г. Архангельска. Имя З.И. Кошевой было занесено в Книги Почёта области, города и 1-й городской клинической больницы г. Архангельска [2, 7].

Ещё одной известной выпускницей АГМИ 1948 года была Александра Васильевна Спасенникова (Коровина), внёсшая значимый вклад в развитие педиатрической службы г. Архангельска и Архангельской области. Она родилась 23 ноября 1925 г. в Пинежском районе Архангельской губернии. Её Родина – деревня Сура, где родился всемирно известный православный пастырь, причисленный к лику святых, праведный Иоанн Кронштадский, являвшийся ей двоюродным дедом. С 1930 г. она жила в Архангельске, где с отличием окончила соломбальскую школу № 49, которую представляла в лагере «Артек» накануне Великой Отечественной войны. За работу в военные годы признана тружеником тыла.

После окончания АГМИ в 1948 г. Александра Васильевна работала терапевтом, затем – главным врачом Исакогорской линейной больницы Севводздравотдела. В 1953 г. она назначена заведующей Исакогорского районного отдела здравоохранения. С 1957 г. – заведующая Архангельским городским отделом здравоохранения; одновременно возглавляла комиссию по здравоохранению Архангельского городского Совета депутатов. Была членом Учёного совета АГМИ, одновременно преподавала на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения АГМИ.

В 1961–1972 гг. – главный врач городской детской клинической больницы г. Архангельска. Сыграла важную роль в строительстве новой детской больницы, которую из городской преобразовали в областную. А.В. Спасенникова была ответственной за специализацию врачей по педиатрии, которые приезжали со всей области и обучались на базе больницы и кафедры педиатрии АГМИ. Она неоднократно публиковала в городских и областных газетах статьи о медицинском обслуживании населения. В 1972 г. назначена на должность председателя Архангельского территориального совета по управле-

[4]КАЛАШНИКОВ Роберт Николаевич (1934–2022) – д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, кавалер ордена «Знак почета», зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии АГМИ-АГМА-СГМУ (1981–2001), проректор АГМИ по учебной работе (1973–1989). Почетный доктор СГМУ.
[5]ДЬЯКОВ Николай Николаевич (1875–1954) – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМИ в 1936–1953 гг.

нию курортами профсоюзов, которую занимала до конца 1978 г. Развила возможности работы санатория «Солониха» с патологией опорно-двигательной, гинекологической и урологической систем. С её участием построен профсоюзный пансионат «Беломорье», чем она внесла свой вклад в развитие реабилитации северян.

В 1997 г. возглавила Совет ветеранов здравоохранения при Архангельском городском отделе здравоохранения. Первая среди организаторов здравоохранения Архангельской области получила высшую квалификационную категорию врача-организатора здравоохранения. Награждена медалью «За трудовую доблесть», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «Ветеран труда». Отмечена званием «Отличник здравоохранения», «Отличник курортов профсоюзов» и др. Ушла из жизни 16 мая 2012 г., похоронена в Архангельске. Информация о её деятельности представлена в нескольких изданиях [8].

Особое внимание среди юбиляров – организаторов здравоохранения заслуживают участники Великой Отечественной войны. Они уходили на фронт подростками, а образование получали после войны. Одна из героических личностей – заслуженный врач РСФСР Галина Георгиевна Шубина, которая известна как главный врач архангельского родильного дома.

Галина Георгиевна родилась 5 июня 1925 г. в Петродворце Ленинградской области. С началом войны добровольно записалась в ряды армии. В качестве санинструктора служила на Сталинградском, Северо-Западном, 2-м Украинском фронтах, неоднократно была ранена. Награждена орденами Великой Отечественной войны II степени, Красного Знамени, многими медалями, в т.ч. «За отвагу», «За боевые заслуги».

После демобилизации Г.Г. Шубина окончила фельдшерскую школу, затем – АГМИ. В 1955 г. по распределению была направлена в Ленский район Архангельской области, где работала заведующей акушерско-гинекологическим отделением Яренской ЦРБ. В 1959–1970 гг. являлась главным врачом родильного дома им. К.Н. Самойловой г. Архангельска. Под её руководством в роддоме было открыто гинекологическое отделение на 60 коек, отделение для недоношенных, кабинеты по лечению бесплодия и др. В 1970–1984 гг. она преподавала в Архангельском медучилище, готовила акушерок для работы на селе. Галина Георгиевна скончалась в 2008 г., похоронена в Архангельске. Её супруг В.И. Шубин на протяжении многих лет возглавлял Архоблздравотдел, уделял большое внимание реабилитации ветеранов войн, что позволило организовать крупный госпиталь. Информация о Шубиных представлена в комнате боевой славы СГМУ, в изданиях по истории вуза и в Поморских энциклопедиях [2, 9, 10, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные биографии являются примером верности делу, которому посвящали себя советские врачи, не боявшиеся брать ответственность на себя. Под их руководством выросли тысячи специалистов разного профиля высокого уровня, прославивших АГМИ – СГМУ, медицину и здравоохранение Архангельской губернии – Северного края – Архангельской области. Работая в практическом здравоохранении, они внесли свой вклад в развитие высшего и среднего медицинского образования. Они – Достояние Севера.

Литература [References]

1 Титова Е. К вековому юбилею выпускницы АГМИ. Газета «Медик Севера». 2025; 3: 15. Titova E. K vekovomu yubileyu vypusknicy AGMI. Gazeta «Medik Severa». 2025; 3: 15. (In Russ).

2 Юбилейные и памятные даты медицины и здравоохранения Архангельской области на 2015 год. Т. 1. Архангельск, 2015. 289 с. Yubilejnye i pamyatnye daty mediciny i zdravoohraneniya Arhangel'skoj oblasti na 2015 god. T. 1. Arhangel'sk, 2015. 289 s. (In Russ).

3 Елукова Л. «Есть женщины в русских селеньях...»: [исполнилось 90 лет Марии Ивановне Горнушкиной, заслуженному врачу РСФСР из лешуконского села Койнас]. Газета «Звезда». 2015;48:9. Elukova L. «Est' zhenshchiny v russkih selen'yah...»: [ispolnilos' 90 let Marii Ivanovne Gornushkinoj, zasluzhennomu vrachu RSFSR iz leshukonskogo sela Kojnas]. Gazeta «Zvezda». 2015;48:9. (In Russ).

4 90 лет со дня рождения Юлии Васильевны Шнейвейс // Юбилейные и памятные даты медицины и здравоохранения Архангельской области на 2015 год. Т. 1. Архангельск, 2015; 151-152. 90 let so dnya rozhdeniya Yulii Vasil'evny Shnejvejs // Yubilejnye i pamyatnye daty mediciny i zdravoohraneniya Arhangel'skoj oblasti na 2015 god. T. 1. Arhangel'sk, 2015; 151-152. (In Russ).

5 Шнейвейс Юлия Васильевна. Надежное поколение // ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко 100 лет. История в лицах / авт.-сост.: Т.С. Попова, Е.В. Казакевич. Архангельск, 2022; 311-313. Shnejvejs Yuliya Vasil'evna. Nadezhnoe pokolenie // FGBUZ SMKC im. N.A. Semashko 100 let. Istoriya v licah / avt.-sost.: T.S. Popova, E.V. Kazakevich. Arhangel'sk, 2022; 311-313. (In Russ).

6 Калашников Р.Н. Грошева Клавдия Николаевна // Поморская энциклопедия. Т. 4: Культура Архангельского Севера. Архангельск, 2012; 154. Kalashnikov R.N. Grosheva Klavdiya Nikolaevna // Pomorskaya enciklopediya. T. 4: Kul'tura Arhangel'skogo Severa. Arhangel'sk, 2012; 154. (In Russ).

7 Достояние Севера: АГМИ-АГМА-СГМУ / под ред. Л.Н. Горбатовой. Архангельск : Изд-во СГМУ, 2017. 399 с. Dostoyanie Severa: AGMI-AGMA-SGMU / pod red. L.N. Gorbatovoj. Arhangel'sk : Izd-vo SGMU, 2017. 399 s. (In Russ).

8 Андреева А.В., Самбуров Г.О., Спасенников Б.А. История создания Северной научной педиатрической школы (к 110-летию со дня рождения профессора Марии Владимировны Пиккель). *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко.* 2021; 1: 92-99. Andreeva A.V., Samburov G.O., Spasennikov B.A. Istoriya sozdaniya Severnoj

nauchnoj pediatricheskoj shkoly (k 110-letiyu so dnya rozhdeniya professora Marii Vladimirovny Pikkel'). *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2021; 1: 92-99. (In Russ).
9 Воронцова В.А., Санников А.Л. Шубина Галина Георгиевна // Поморская энциклопедия. Т. 4: Культура Архангельского Севера. Архангельск, 2012; 602. Voroncova V.A., Sannikov A.L. Shubina Galina Georgievna // Pomorskaya enciklopediya. T. 4: Kul'tura Arhangel'skogo Severa. Arhangel'sk, 2012; 602. (In Russ).
10 Андреева А.В. Попов Е.И. К 90-летию старейшего родовспомогательного учреждения на Европейском Севере России. *Известия Русского Севера*. 2013;6:35-37. Andreeva A.V. Popov E.I. K 90-letiyu starejshego rodovspomogatel'nogo uchrezhdeniya na Evropejskom Severe Rossii. *Izvestiya Russkogo Severa*. 2013;6:35-37. (In Russ).
11 История северной школы акушеров-гинекологов: 90-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМИ-АГМА-СГМУ посвящается / А.В. Андреева, А.Н. Баранов, П.П. Ревако [и др.]. Архангельск : ЛОЦИЯ, 2024. 478 с. Istoriya severnoj shkoly akusherov-ginekologov: 90-letiyu kafedry akusherstva i ginekologii AGMI-AGMA-SGMU posvyashchaetsya / A.V. Andreeva, A.N. Baranov, P.P. Revako [i dr.]. Arhangel'sk : LOCIYa, 2024. 478 s. (In Russ).
12 Поморская энциклопедия. Т.4: Культура Архангельского Севера / гл. ред. Т. С. Буторина. Архангельск, 2012. 663 с. Pomorskaya enciklopediya. T.4: Kul'tura Arhangel'skogo Severa / gl. red. T. S. Butorina. Arhangel'sk, 2012. 663 s. (In Russ).

Авторская справка

Андреева Анна Владимировна
Заведующая отделом истории медицины Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, Северный государственный медицинский университет.
ORCID 0000–0001–9699–5820; aandra@yandex.ru
Вклад автора: автор идеи, сбор информации, написание рабочего варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей.

Беляева Раиса Иосифовна
Канд.т соц. наук, специалист отдела истории медицины, Северный государственный медицинский университет.
Вклад автора: анализ и интерпретация данных.

Самбуров Глеб Олегович
Специалист отдела истории медицины, Северный государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-0742-9999
Вклад автора: редактирование текста статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Титова Елизавета Андреевна
Студентка лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет.
Вклад автора: сбор информации, проведение интервью.

Чецкая Галина Борисовна
Главный библиограф по обеспечению НИР НБ Северного государственного медицинского университета.
ORCID 0000-0003-1521-4645
Вклад автора: сбор информации, подготовка списка литературы.

Author's reference

Anna V. Andreeva
Head of the Department of the History of Medicine, Institute of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University
ORCID 0000–0001–9699–5820; aandra@yandex.ru
Author's contribution: author of the idea, collection of information, writing the working version of the manuscript, responsible for the integrity of all parts of the article.

Raisa I. Belyaeva
Candidate of Sociological Sciences, specialist of the Department of History of Medicine of Northern State Medical University.
Author's contribution: data analysis and interpretation.

Gleb O. Samburov
Specialist of the Department of History of Medicine of Northern State Medical University.
ORCID 0000-0002-0742-9999
Author's contribution: editing the text of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Elizaveta A. Titova
Student of the medical faculty of Northern State Medical University.
Author's contribution: collecting information, conducting interviews.

Galina B. Chetskaya
Chief Bibliographer for R&D Support of the Scientific Library of Northern State Medical University.
ORCID 0000-0003-1521-4645
Author's contribution: collecting information, preparing a list of references.

Статья поступила 15.07.2025
Одобрена после рецензирования 25.10.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received July, 15th 2025
Approwed after reviewing October, 25th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
CASE DESCRIPTION

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.1
УДК 616.24-002.5-036.12-085:616.24-007.272+616.24-003.66

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У КУРЯЩЕГО ПАЦИЕНТА С РАСПРОСТРАНЁННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ И ПНЕВМОКОНИОЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.В. Чумоватов[1], Р.В. Тарасов[1, 2, 3], Н.А. Черных[1], М.А. Багиров[1, 3], А.С. Хозиков[1]

[1]Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза, ул. Яузская аллея д. 2, г. Москва, 107564, Россия
[2]Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, 107564, Россия
[3]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

Резюме. Актуальной проблемой современной фтизиатрии является рост числа больных туберкулёзом лёгких с сопутствующими заболеваниями и значимыми факторами риска. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и табакокурение входят в пятерку наиболее значимых факторов риска развития туберкулёза. Пневмокониозы, включая силикоз лёгких, также являются важным профессиональным фактором риска, при котором присоединение туберкулёзной инфекции регистрируется почти в 40% случаев. Сочетание данных факторов создаёт значительные трудности в диагностике и лечении туберкулёза лёгких. *Цель:* продемонстрировать особенности клинического течения и эффективность комплексного лечения у курящего больного с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких в сочетании с ХОБЛ и пневмокониозом. *Материалы и методы.* Представлено клиническое наблюдение пациента 54 лет, шахтёра по профессии, с длительным стажем табакокурения (30 лет, индекс курильщика 60). Использованы ретроспективное наблюдение, клинический анализ, рентгенография, МСКТ органов грудной клетки, микробиологические исследования мокроты, бронхоскопия, спирометрия. Установлен диагноз: инфильтративный туберкулёз лёгких в фазе распада и обсеменения с множественной лекарственной устойчивостью (HR) в сочетании с ХОБЛ и буллёзной эмфиземой лёгких. Лечение включало противотуберкулёзную химиотерапию по режиму МЛУ, терапию ХОБЛ, никотинзаместительную терапию и хирургическое вмешательство (комбинированная резекция левого лёгкого). *Результаты.* Благодаря комплексному подходу через 2 месяца лечения достигнута положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика: прекращение бактериовыделения, нормализация маркеров воспаления, частичное рассасывание инфильтративных изменений. Пациент полностью отказался от табакокурения. Через 3 месяца выполнена успешная операция. Патогистологическое исследование подтвердило туберкулёзную этиологию с признаками пневмокониоза (множественные кониотические узелки в лёгком и лимфоузлах). Послеоперационный период протекал без осложнений, достигнуто клиническое излечение. *Заключение.* Комплексный подход в лечении, включающий коррекцию сопутствующей патологии (ХОБЛ, табакокурение), правильно подобранную противотуберкулёзную терапию и своевременное хирургическое лечение, позволил добиться клинического излечения пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом в сочетании с ХОБЛ и пневмокониозом в кратчайшие сроки.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: туберкулез легких / pulmonary tuberculosis [D014397]; комплексное лечение / complex treatment [D003131 (Combined Modality Therapy)]; табакокурение / tobacco smoking [D012907]; пневмокониоз / pneumoconiosis [D011009]; ХОБЛ / COPD [D029424]; хирургическое лечение / surgical treatment [D013514 (Surgical Procedures, Operative)]; силикоз / silicosis [D012829]; деструктивный туберкулез / destructive tuberculosis [D014397 (Tuberculosis, Pulmonary)]; множественная лекарственная устойчивость / multidrug resistance [D024901]; профессиональные заболевания / occupational diseases [D009784].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Чумоватов Н.В., Тарасов Р.В., Черных Н.А., Багиров М.А., Хозиков А.С. Особенности клинического течения и лечебной тактики у курящего пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких и пневмокониозом: клиническое наблюдение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):172–180. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.1

© Чумоватов Н.В., Тарасов Р.В., Черных Н.А., Багиров М.А., Хозиков А.С., 2025
✉ Тарасов Руслан Вячеславович, etavnai@yandex.ru

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND THERAPEUTIC TACTICS IN A SMOKING PATIENT WITH WIDESPREAD DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH COPD AND PNEUMOCONIOSIS: CLINICAL OBSERVATION

Nikita V. Chumovatov[1], Ruslan V. Tarasov[1, 2, 3], Natal'ya A. Chernykh[1], Mamed A. Bagirov[1, 3], Andrey S. Khozikov[1]

[1]Central Research Institute of Tuberculosis, Yauzskaya alley str., 2, Moscow, 107564, Russia
[2]Moscow Medical University "Reaviz", Krasnobogatyrskaya str., 2, building 2, Moscow, 107564, Russia
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Moscow, 125993, Russia

Abstract. *Background.* An urgent problem in modern phthisiology is the increasing number of patients with pulmonary tuberculosis accompanied by concomitant diseases and significant risk factors. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and tobacco smoking are among the five most significant risk factors for tuberculosis development. Pneumoconioses, including pulmonary silicosis, are also important occupational risk factors, with tuberculosis infection occurring in almost 40% of cases. The combination of these factors creates significant difficulties in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. *Objective.* To demonstrate the clinical course features and effectiveness of comprehensive treatment in a smoking patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis combined with COPD and pneumoconiosis. *Materials and methods.* A clinical case of a 54-year-old male patient, a miner by profession, with a long history of tobacco smoking (30 years, smoking index 60) is presented. Retrospective observation, clinical analysis, radiography, MSCT of the chest, microbiological sputum examination, bronchoscopy, and spirometry were utilized. The diagnosis was established as infiltrative pulmonary tuberculosis in the phase of cavitation and dissemination with multidrug resistance (HR) combined with COPD and bullous pulmonary emphysema. Treatment included anti-tuberculosis chemotherapy for MDR-TB, COPD therapy, nicotine replacement therapy, and surgical intervention (combined resection of the left lung). *Results.* Through a comprehensive approach, positive clinical, laboratory, and radiological dynamics were achieved after 2 months of treatment: cessation of bacterial excretion, normalization of inflammatory markers, and partial resolution of infiltrative changes. The patient completely quit smoking. After 3 months, successful surgery was performed. Pathohistological examination confirmed tuberculous etiology with signs of pneumoconiosis (multiple coniotic nodules in the lung and lymph nodes). The postoperative period was uncomplicated, and clinical cure was achieved. *Conclusion.* A comprehensive treatment approach including correction of concomitant pathology (COPD, tobacco smoking), properly selected anti-tuberculosis therapy, and timely surgical treatment enabled clinical cure of a patient with widespread destructive tuberculosis combined with COPD and pneumoconiosis in the shortest possible time.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sources of financing. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Chumovatov N.V., Tarasov R.V., Chernykh N.A., Bagirov M.A., Khozikov A.S. Eatures of the clinical course and therapeutic tactics in a smoking patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis in combination with COPD and pneumoconiosis: clinical observation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):172–180. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой в современной фтизиатрии является рост числа пациентов с туберкулёзом лёгких и сопутствующими заболеваниями, а также значимыми факторами риска. Несомненно, крайне важными факторами риска в развитии более тяжёлого течения туберкулёза является табакокурение и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) табакокурение входит в пятерку наиболее значимых факторов риска развития туберкулёза среди населения [2], а распространённость ХОБЛ варьируется от 10 до 16% в различных странах мира [3]. Кроме того, табакокурение является одной из главных причин развития ХОБЛ [4].

Также значимым фактором риска развития туберкулёза являются профессиональные заболевания, а именно пневмокониозы лёгких. Силикоз лёгких считается одной из форм пневмокониоза, развивающегося при постоянном вдыхании фиброгенной пыли, содержащей диоксид кремния [5]. Имеются данные, что у больных силикозом присоединение туберкулёзной инфекции регистрируется почти в 40% случаев [6]. При этом, возникновение туберкулёза ассоциируется со степенью выраженности пневмофиброза. Ряд авторов демонстрируют необходимость проведения ежегодных профилактических осмотров у работников, контактирующих с пылью [5, 6]. Сочетание данных факторов в диагностике и лечении туберкулёза лёгких создаёт значительные трудности как в подборе противотуберкулёзной химиотерапии, так и патогенетической терапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: продемонстрировать особенности течения и эффективность проводимого комплексного лечения у курящего пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких в сочетании с ХОБЛ и пневмокониозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для данной исследовательской работы были использованы ретроспективное наблюдение, методы клинического анализа. В процессе была изучена история болезни пациента с деструктивным туберкулёзом лёгких в сочетании с ХОБЛ и пневмокониозом лёгких, также сбор данных основывался на клиническом осмотре, рентгенографии ОГК, компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), микробиологических исследованиях мокроты для выявления возбудителя и определения спектра

лекарственной устойчивости. Дополнительно проведена бронхоскопия для оценки состояния трахеобронхиального дерева с забором диагностического материала. Учитывая наличие факта табакокурения, проведена диагностика статуса курения с последующим применением антитабачной программы в виде никотинзаместительной терапии.

Лечение включало хирургическое вмешательство, также применение консервативных методов.

Оценка эффективности терапии проводилась на основе клинических показателей, динамики выздоровления.

Информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации от пациента было получено.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент мужчина, 54 лет, образование среднее специальное, по профессии шахтёр и разнорабочий. Ранее туберкулёзом не болел, контакт с больным туберкулёзом отрицает. Предыдущее ФЛГ обследование около 10 лет назад. Хронические заболевания отрицает. На протяжении 10 лет пациента беспокоит кашель с выделением мокроты. Больше 20 лет работал на угольной шахте, в настоящее время работает строителем, имеет постоянный контакт с пылью и частицами тяжёлых металлов. Ухудшение состояния отмечает с марта 2024 года, когда стал замечать появление кашля с гнойной мокротой, одышку при нагрузке, повышение температуры тела до 38 °С. Лечился противовирусными и муколитическими препаратами в домашних условиях, за медицинской помощью не обращался. Отмечал временное улучшение самочувствия, однако сохранялся кашель с выделением мокроты. Обратился к пульмонологу в частную клинику, выполнена КТ ОГК от 09.04.2024 г. (представлено описание), где выявлена массивная полость распада с наличием очагово-инфильтративных изменений в обоих лёгких, признаки эмфиземы, бронхоэктазы в нижних отделах. Рекомендована консультация фтизиатра. Самостоятельно обратился в ФГБНУ ЦНИИТ. При обследовании в анализах мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, проба с АТР «Диаскинтест» – папула 15 мм. Госпитализирован в ФГБНУ ЦНИИТ в апреле 2024 года с целью дообследования и лечения.

На момент поступления: жалобы на одышку при нагрузке (mMRC 2), кашель с выделением гнойной мокроты до 100 мл в сутки, повышение температуры тела до 37,5 °С. Рост 185 см, вес 65 кг, ИМТ – 19. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. Пальпируются шейные лимфоузлы, не спаяны, безболезненные, без признаков воспаления. Отёков нет. Грудная клетка симметрична, втянутой формы. При аускультации дыхание жёсткое, сухие хрипы во всех отделах лёгких. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16/мин. SpO_2 95%. Тоны сердца ясные ритмичные. ЧСС=PS=85 уд. в мин., артериальное давление (АД) 125/85 мм рт. ст.

В общем анализе крови – повышение уровня СОЭ – 54 мм/ч, что свидетельствовало об активном воспалительном процессе, другие показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи без выраженных патологических изменений.

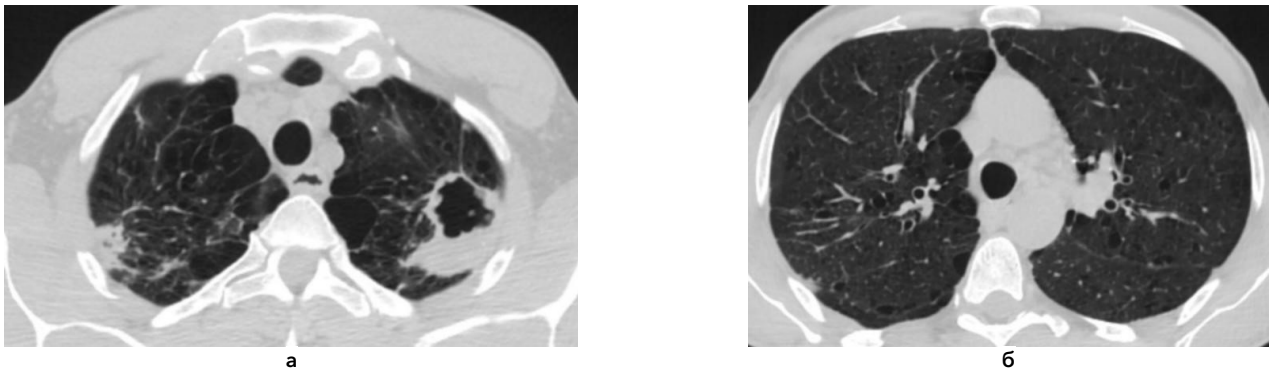
В биохимическом анализе крови – повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – 35 мг/л, что свидетельствовало об активном воспалительном процессе, другие показатели в пределах нормы.

В коагулограмме – состояние гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 4,55 г/л.

В мокроте методом люминесцентной микроскопии (15.04.2024) кислотоустойчивые микобактерии обнаружены (+). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК микобактерии туберкулёза обнаружены. Методом тест-системы «СИНТОЛ» мокроты – установлена лекарственная устойчивость микобактерии к рифампицину (R) и изониазиду (H). Анализ мокроты на неспецифическую флору – рост не выявлен.

По данным спирометрии (15.04.2024): жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) – 95,0%, объём форсированного выдоха (ОФВ1) – 57,5%, мИТ 0,60 – снижение вентиляционной способности лёгких по обструктивному типу, достаточное насыщение крови O_2.

При проведении МСКТ ОГК-В S1 и S2 левого лёгкого субплеврально определяется воздушная полость неправильной формы с толстыми неровными стенками, до 3,5 см в диаметре, небольшим количеством патологического содержимого вдоль стенок. Вдоль заднего контура полости определяется крупная перифокальная зона консолидации, частично сливающаяся со стенкой полости, содержащая в толще единичные мелкие воздушные полости и единичные мелкие кальцинаты. К полости подходят отдельные субсегментарные бронхи, заполненные патологическим содержимым. В апикальных отделах S1 правого лёгкого, субплеврально определяются участки консолидации, с видимыми просветами субсегментарных бронхов – соответствует воспалительным изменениям. В обоих лёгких, в том числе вдоль междолевой плевры, определяются многочисленные мелкие очаги. Отмечаются выраженные эмфизематозные изменения обоих лёгких в виде парасептальной и буллёзной эмфиземы (рис. 1).



а б

Рисунок 1. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, легочное окно: **а** – S1 и S2 левого лёгкого, субплеврально определяется воздушная полость неправильной формы с толстыми неровными стенками; **б** – в обоих лёгких определяются многочисленные мелкие очаги, выраженные эмфизематозные изменения обоих лёгких в виде эмфиземы
Figure 1. Axial CT scans of the chest organs, pulmonary window: **а** – S1 and S2 of the left lung, an irregularly shaped air cavity with thick uneven walls is determined subpleurally; **б** – numerous small foci are detected in both lungs, pronounced emphysematous changes in both lungs in the form of emphysema

Учитывая, что пациент является курильщиком с длительным стажем табакокурения, проведена оценка статуса курения по разработанной методике [7]. Пациент выкуривал 40 сигарет в день, стаж курения 30 лет. Индекс курящего (ИК) человека составил 60. Установлена высокая степень никотиновой зависимости согласно тесту Фагерстрема, отмечалось наличие симптомов отмены (раздражительность, возбудимость, нервозность), установлена высокая мотивация к отказу от табакокурения согласно тесту Прохаска. Пациент положительно отреагировал на возможность отказа от табакокурения, в связи с чем была предложена антитабачная программа с применением никотинзаместительной терапии в виде трансдермальных пластырей и жевательной резинки.

Учитывая наличие бронхообструктивных нарушений (по данным спирометрии), проведена консультация пульмонолога. Пульмонологом установлен диагноз: ХОБЛ, преимущественно эмфизематозный фенотип, с невыраженными симптомами и редкими обострениями, нарушение бронхиальной проводимости I степени, вне обострения. Буллёзная эмфизема лёгких. Даны рекомендации и развернута терапия (см. далее)

При проведении фибробронхоскопии установлен «Диффузный двусторонний атрофический бронхит».

Установлен клинический диагноз: «Инфильтративный туберкулёз лёгких в фазе распада и обсеменения МБТ (+). МЛУ МБТ (HR). ХОБЛ, преимущественно эмфизематозный фенотип, с невыраженными симптомами и редкими обострениями, нарушение бронхиальной проводимости I степени, вне обострения. Буллёзная эмфизема лёгких».

Назначено комплексное лечение в следующем объёме.

Противотуберкулёзная химиотерапия по режиму МЛУ туберкулёза в объёме: Бедаквилин по схеме, Линезолид 0,6 г в сутки, Моксифлоксацин 0,4 г в сутки, Циклосерин 0,75 г в сутки, Пиразинамид 1,5 г в сутки, Амикацин 1,0 г в/м в сутки.

Терапия ХОБЛ в объёме: ингаляционная терапия: Беродуал 20 капель 3 раза в день через небулайзер, Амброксол 2 мл 2 раза в день через небулайзер в течении 14 дней. 2. Олодатерол 2,5 мг + Тиотропий 2,5 мг (Спиолто-респимат) по 1 вдоху 1 раз в день ежедневно.

Никотинзаместительная терапия в объёме: Схема 1 включала 3 этапа лечения: 1 этап – пластырь 25 мг 4 недели, Жевательная резинка 2 мг 5–6 раз в сутки 4 недели; 2 этап – пластырь 15 мг 4 недели, Жевательная резинка 2 мг по необходимости; 3 этап – пластырь 10 мг 4 недели, Жевательная резинка 2 мг по необходимости.

Пациент полностью отказался от табакокурения с 1-го дня применения терапии. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Динамика через 2 месяца лечения

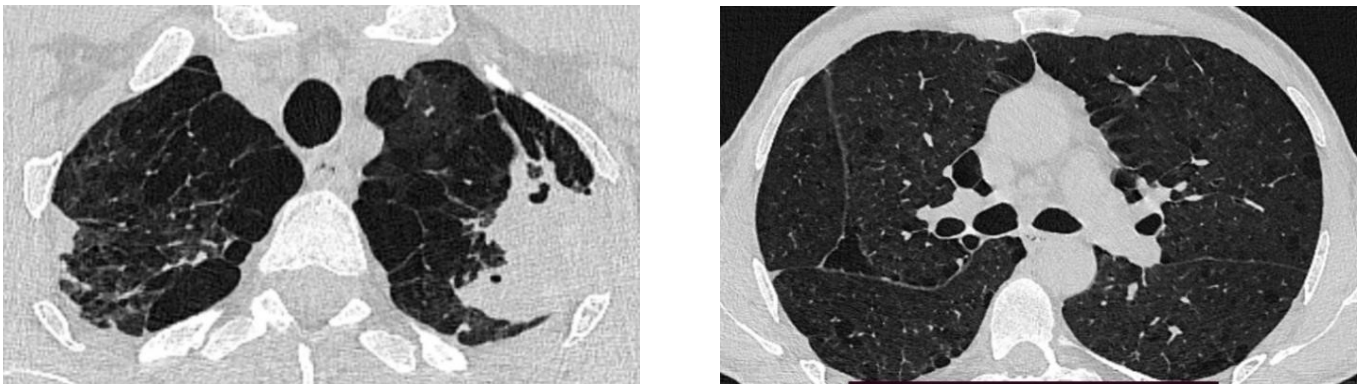
Состояние пациента оценивалось как удовлетворительное. Отмечал прекращение кашля с выделением мокроты, уменьшение одышки при нагрузке, повышение температуры тела не отмечалось.

В общем анализе крови отмечалось нормализация показателя СОЭ – 18 мм/ч. В общем анализе мочи, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено. В коагулограмме сохранялась тенденция к гиперкоагуляции.

В анализах мокроты – ДНК МБТ не обнаружена, КУМ не обнаружены, получен отрицательный рост МБТ методом посева на жидкие питательные среды.

При спирометрии – сохраняется снижение вентиляционной способности лёгких по обструктивному типу, однако наблюдается прирост показателей: ОФВ1 – с 57,5% до 63,5%, ФЖЕЛ – с 95,0% по 97,8%, мИТ – с 0,6 до 0,65.

На контрольной КТ ОГК – положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в обоих лёгких, определяется зона консолидации неоднородной жидкостной плотности на месте ранее определявшейся воздушной полости – в большей степени соответствует заполнению полости патологическим содержимым (рис. 2).



а б

Рисунок 2. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, лёгочное окно: **а** – зона консолидации неоднородной жидкостной плотности на месте ранее определявшейся воздушной полости; **б** – частичное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в обоих лёгких
Figure 2. Axial CT scans of the chest organs, pulmonary window: **а** – a zone of consolidation of heterogeneous liquid density at the site of the previously determined air cavity; **б** – partial resorption of focal infiltrative changes in both lungs

Комплексное лечение было продолжено в прежнем объёме с удовлетворительной переносимостью. Продолжалась бронхолитическая терапия и никотинзаместительная терапия, пациент полностью отказался от табакокурения.

Учитывая положительную клинико-лабораторную и рентгенологическую динамику, а также формирование зоны консолидации в верхней доле левого лёгкого, пациент консультирован фтизиохирургом, рекомендовано хирургическое лечение.

Спустя 3 месяца проводимого комплексного лечения (24.07.2024) пациенту проведена комбинированная резекция левого лёгкого (S1-S2, S6).

Течение операции. При ревизии: плевра не изменена. Лёгкое выделено из многочисленных спаек на всем протяжении интраплеврально. Лёгкое эмфизематозно, содержит многочисленные буллы и многочисленные мелкие очаги. В S1-2 с частью S3 уплотнение, на периферии S6 фиброзные изменения. Учитывая локализацию уплотнения решено провести атипичную резекцию указанного участка. На междолевую борозду между S6 и S2 с захватом фиброзно изменённой части S6 наложен аппарат УО-40. На S1-2 с частью S3 наложен аппарат СОМИ-80, и указанный участок лёгкого с фиброзно измененной частью S6 удален. По ходу выделения удалены чёрные, плотные лимфоузлы нижней лёгочной связки и прикорневые. В оставшихся отделах буллезные изменения и очаги. Механические швы на лёгком укреплены ручным атравматическим швом пролен 3. При раздувании до аппаратного значения 40 и проведении подводной пробы – выраженных дефектов лёгочной ткани не обнаружено, лёгкое расправляется и занимает большую часть плевральной полости.

Длительность операции составила 140 минут, кровопотеря 100 мл.

Макроскопически материал (рис. 3) представлен фрагментом лёгкого размерами 9,0×6,8×4,2 см с наличием на разрезах плотного сероватого очага с черноватыми участками размерами 5,5×5,0×3,0 см с фокусами распада. Также отмечались мелкие черновато-серые очажки, и, кроме того, буллы протяжённостью до 1,5–1,7 см.

При микробиологическом исследовании операционного материала методом люминисцентной микроскопии обнаружены КУМ +. Методом ПЦР обнаружены ДНК МБТ, Методом СИНТОЛ подтверждена лекарственная устойчивость возбудителя к изониазиду и рифампицину.

При патогистологическом исследовании операционного материала в лёгочной ткани обнаружены немногочисленные разнокалиберные очаги эозинофильного некроза (рис. 4а), часть из которых с неравномерно выраженной лейкоцитарной реакцией. Также отмечались макрофагально-гигантоклеточные гранулёмы, в том числе в стенках бронхиол. Кроме того, выявлены эмфизематозные изменения лёгочной ткани в виде субплеврально расположенных тонкостенных полостных образований – булл (рис. 4б). Вместе с тем в лёгком и лимфатических узлах (внутрилёгочном и внутригрудных) были обнаружены множественные очажки гипоклеточной фиброзной ткани слоистого строения с отложениями угольного пигмента – кониотические узелки (рис. 4в, рис. 4г).



а б

Рисунок 3. Макропрепарат операционного материала: **а** – из операционной после удаления; **б** – нарезка материала для парафиновых блоков: фрагменты лёгкого размерами с наличием на разрезах плотного сероватого очага с черноватыми участками, также мелкие черновато-серые очажки, и, кроме того, буллы

Figure 3. Macro-preparation of the surgical material: **а** – from the operating room after removal; **б** – cutting of the material for paraffin blocks: fragments of light size with the presence of a dense grayish focus with blackish areas on the incisions, as well as small blackish-gray foci, and, in addition, bullae

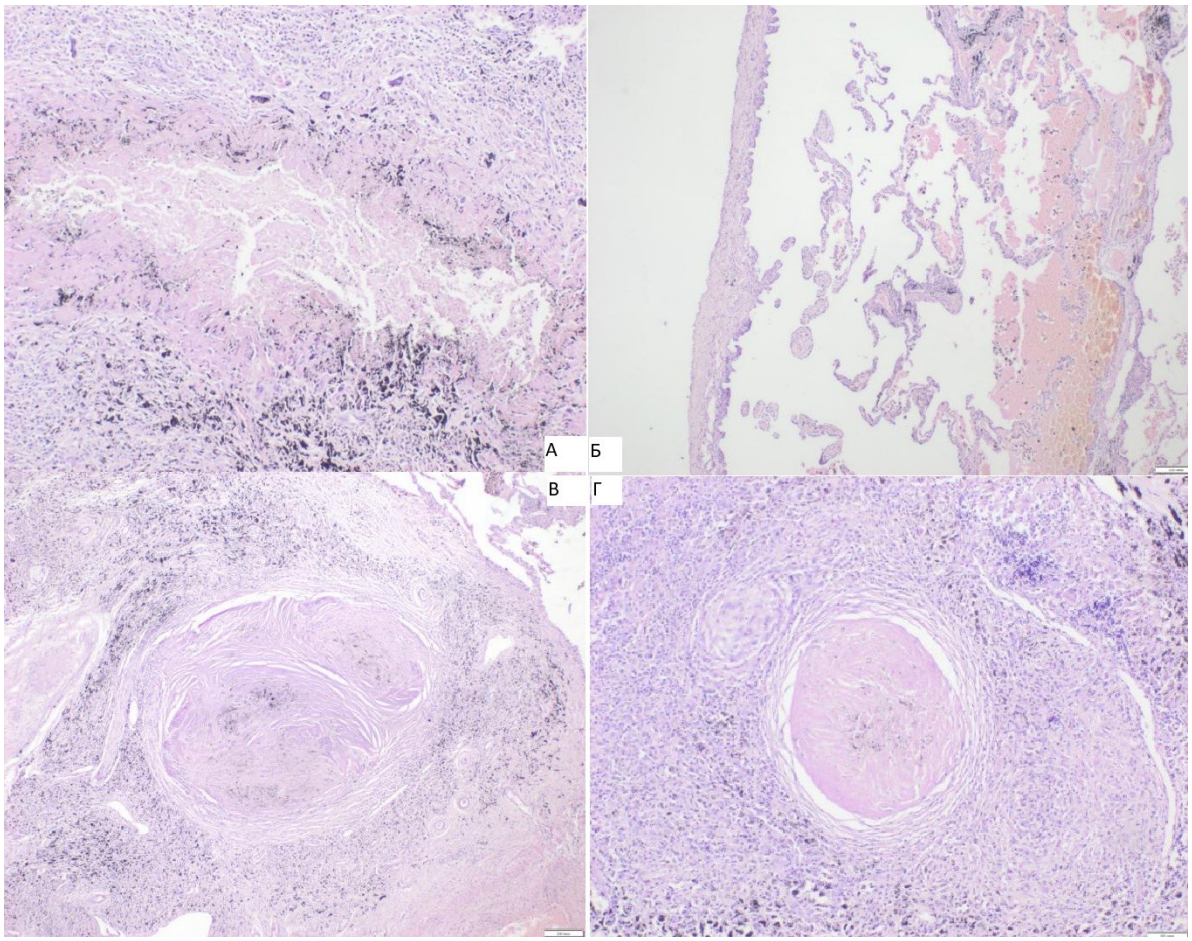


Рисунок 4. Патогистологическое исследование: **А.** Инкапсулированный очаг рыхлого эозинофильного некроза в лёгком. В капсуле и некротических массах – отложения угольного пигмента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×40. **Б.** Буллёзная эмфизема лёгкого. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×40. **В.** Кониотический очажок в лёгком. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100. **Г.** Кониоз внутрилёгочного лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Figure 4. Pathohistological examination: **A.** Encapsulated focus of loose eosinophilic necrosis in the lung. There are deposits of charcoal pigment in the capsule and necrotic masses. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×40. **Б.** Bullous emphysema of the lung. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×40. **В.** Coniotic lesion in the lung. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100. **Г.** Coniosis of the intrapulmonary lymph node. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100

Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажи удалены по срокам. Комплексное лечение было продолжено в прежнем объёме с удовлетворительной переносимостью.

Динамика через 3 месяца лечения и 1 месяц после оперативного этапа лечения.

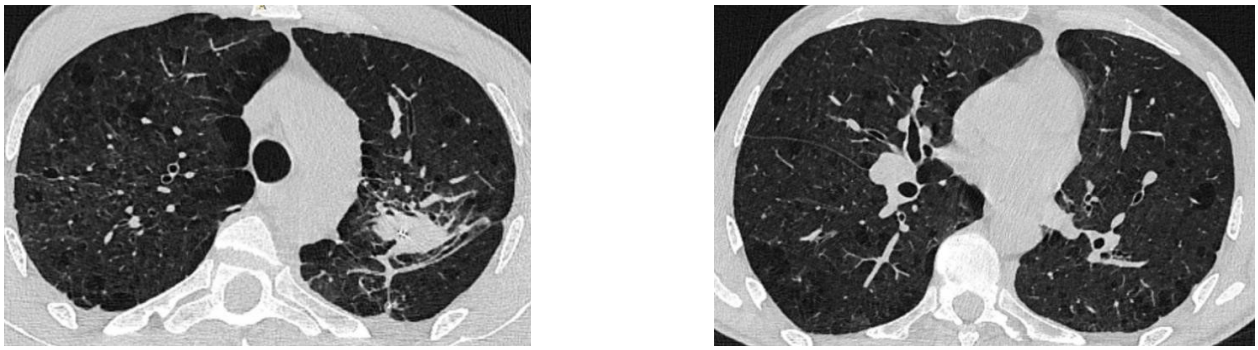
Состояние больного оценивалось как удовлетворительное, жалоб не предъявлял.

В общем анализе крови, в общем анализе мочи, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено. В коагулограмме сохраняется тенденция к гиперкоагуляции;

В анализах мокроты – ДНК МБТ не обнаружена, КУМ не обнаружены, получены отрицательные росты МБТ методом посева на жидкие питательные среды.

При спирометрии – сохраняется снижение вентиляционной способности лёгких по обструктивному типу. В динамике: снижение ОФВ1 – с 63,5% до 62,4%, ФЖЕЛ – с 97,8% до 89,7%, увеличение мИТ – с 0,65 до 0,68.

На контрольной КТ ОГК (25.07.2024) – апикальная плевра деформирована плевропульмональными спайками. «Свежих» очаговых изменений не выявлено. Левое лёгкое уменьшено в объёме из-за хирургического лечения. В прикорневой зоне на фоне утолщённого междолькового интерстиция прослеживаются цепочки металлических швов в локальном участке уплотнения со сближенными и деформированными просветами бронхов, с локальным утолщением костальной и междолевой плевры с незначительным количеством плеврального выпота паракостально. В апикальном отделе S1 правого лёгкого сохраняется субплевральный участок консолидации с видимыми просветами бронхов в структуре (рис. 5).



а б

Рисунок 5. Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, лёгочное окно: **а** – левое лёгкое уменьшено в объёме из-за хирургического лечения. В прикорневой зоне на фоне утолщенного междолькового интерстиция прослеживаются цепочки металлических швов; **б** – на фоне выраженных фиброзных и буллезно-дистрофических изменений визуализируются множественные мелкие очаги вдоль междолевой плевры обоих лёгких

Figure 5. Axial CT scans of the chest organs, pulmonary window: **a** – the left lung is reduced in volume due to surgical treatment. In the basal zone, chains of metal sutures are traced against the background of a thickened interlobular interstitium; **b** – against the background of pronounced fibrous and bullous-dystrophic changes, multiple small foci are visualized along the interlobular pleura of both lungs

Пациент был выписан в ПТД по месту жительства для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Стоит отметить, что больной полностью отказался от потребления табака.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

В современных условиях работы противотуберкулёзной службы актуальной проблемой является рост больных туберкулёзом с сопутствующими заболеваниями и значимыми факторами риска. К наиболее значимым относится табакокурение и ХОБЛ, которые имеют широкую распространённость среди пациентов с туберкулёзом лёгких, вызывая трудности в ведении и лечении данной категории больных. Кроме того, табакокурение является важнейшей причиной развития ХОБЛ и способствует неуклонному прогрессированию заболевания. В связи с чем лечение данной категории пациентов должно содержать комплексный характер, который направлен на купирование бронхообструктивных нарушений и отказ от табакокурения.

Кроме того, к факторам риска развития туберкулёза необходимо отнести профессиональные заболевания, к которым относятся пневмокониозы. Пневмокониозы – неизлечимое фиброзное заболевание лёгких, вызываемое дозозависимым воздействием вдыхаемой пыли. Обычно заболевание проявляется через десятилетия после воздействия, но высокие дозы воздействия могут привести к ускоренному заболеванию и дыхательной недостаточности в течение 1–2 лет. По данным различных авторов, при наличии пневмокониоза риск развития туберкулёза лёгких повышается от 2 до 5 раз [8, 9, 10]. Кроме того, данное заболевание является частой причиной развития ХОБЛ. Наличие нескольких значимых факторов у одного пациента может

приводить к повышению риска развития активного туберкулёзного процесса, что было продемонстрировано в данной работе.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность комплексного подхода в лечении курящего больного туберкулёзом лёгких с ХОБЛ и пневмокониозом лёгких. При поступлении у пациента наблюдалась выраженная респираторная симптоматика и синдром интоксикации, рентгенологически отмечался распространённый двусторонний туберкулёзный процесс с бактериовыделением в мокроте. Учитывая отягощённый профессиональный анамнез, у больного диагностирован пневмокониоз лёгких с формированием буллезной эмфиземы лёгких. Также отягощающим фактором являлся длительный стаж табакокурения, в связи с чем больному проведена диагностика статуса курения и предложена антитабачная программа в виде никотинзаместительной терапии, которая способствовала отказу от табакокурения и повлияла на прирост функциональных показателей лёгких.

Благодаря применению комплексного подхода уже через 2 месяца лечения наблюдалась выраженная положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика в виде прекращения бактериовыделения, снижение системных воспалительных маркеров, а также рассасывания очагово-инфильтративных изменений в лёгочной ткани.

Несомненно, выполнение хирургического вмешательства у пациентов с выраженными эмфизематозными изменениями сопряжено с высоким риском длительного воздухотечения в послеоперационном периоде и развитие в дальнейшем спонтанного пневмоторакса при перерастяжении и без того изменённой лёгочной ткани [11–15]. Благодаря применению хирургического этапа лечения у пациента ликвидирован очаг туберкулёзной инфекции в лёгочной ткани. При патогистологическом исследовании операционного материала выявлена картина гранулематозно-некротического воспаления лёгочной ткани по туберкулёзному типу с признаками слабо выраженного прогрессирования и бронхогенной диссеминации. На этом фоне отмечены умеренные эмфизематозные изменения в виде булл. Кроме того, в лёгком, внутрилёгочном и внутригрудных лимфатических узлах были обнаружены множественные кониотические узелки, что подтверждает сочетание туберкулёза и пневмокониоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях роста больных туберкулёзом с сопутствующими заболеваниями и значимыми факторами риска существует необходимость разработки комплексного подхода в лечении данной категории пациентов. Данное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность применения комплексного подхода, направленного на лечение туберкулёзной инфекции, ХОБЛ и табакокурения у пациента с отягощённым профессиональным анамнезом.

Литература [References]

1 Багишева Н. В., Мордык А. В., Мордык Д. И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.1):135-140. agisheva N. V., Mordyk A.V., Mordyk D. I. COPD and tuberculosis: is there a connection? *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019;14(1.1):135-140. (In Russ.) https://doi.org/–https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070

2 Akalu TY, Clements ACA, Liyew AM, Gilmour B, Murray MB, Alene KA. Risk factors associated with post-tuberculosis sequelae: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;77:102898. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102898

3 Buist A. S., McBurnie M. A., Vollmer W. M. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-750.

4 Gegia M., Magee M.J., Kempker R.R., et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(6):390-399. https://doi.org/10.2471/BLT.14.147439

5 Jamshidi P, Danaei B, Arbabi M, Mohammadzadeh B, Khelghati F, Akbari Aghababa A, Nayebzade A, Shahidi Bonjar AH, Centis R, Sotgiu G, Nasiri MJ, Migliori GB. Silicosis and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2024;31(1):2416791. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.05.001

6 Сенкевич Н.А. под. ред. проф. Рашевской А.М. Клинические формы силикоза и силикотуберкулеза. М.: Медицина; 1974. Senkevich N.A. edited by Prof. Rashevskaya A.M. Clinical forms of silicosis and silicotuberculosis. Moscow: Medicine; 1974. (In Russ.)

7 Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Черных Н.А., Романов В.В., Эргешов А.Э., Русакова Л.И. Анализ эффективности отказа от табакокурения у пациентов с туберкулезом легких в условиях стационара. *Пульмонология*. 2022;32(6):869–875. Chumovatov N.V., Antonov N.S., Sakharova G.M., Chernykh N.A., Romanov V.V., Ergeshov A.E., Rusakova L.I. Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with pulmonary tuberculosis in a hospital setting. *Pulmonology*. 2022;32 (6):869–875. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-869-875

8 Howlett P, Mousa H, Said B, Mbuya A, Kon OM, Mpagama S, Feary J. Silicosis, tuberculosis and silica exposure among artisanal and small-scale miners: A systematic review and modelling paper. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(9):e0002085. https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002085

9 Ehrlich R, Akugizibwe P, Siegfried N, Rees D. The association between silica exposure, silicosis and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2021 May 20;21(1):953. https://doi.org/10.1186/s12889-021-10711-1

10 Орницан Э.Ю., Улановская Е.В., Куприна Н.И. К вопросу о позднем силикотуберкулезе. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(8):551-553. Ornitan E.Yu., Ulanovskaya E.V., Kuprina N.I. On the issue of late silicotuberculosis. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2020; 60(8):551-553. (In Russ.) https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-8-551-553

11 Вершинина М. В., Гринберг Л. М., Нечаева Г. И. и др. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов. *Пульмонология*. 2011;6:43–47. Vershinina M. V., Grinberg L. M., Nechaeva G. I. and others. Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: phenotypic features of patients. *Pulmonology*. 2011;6:43–47. (In Russ.)

12 Пичуров А. А., Оржешковский О. В., Петрунькин А. М., и др.Спонтанный пневмоторакс. Анализ 1489 случаев. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2013;172(5):82–88. Pichurov A. A., Orzheshkovsky O. V., Petrunkin A.M., and others.Spontaneous pneumothorax. Analysis of 1,489 cases. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*. 2013;172(5):82–88. (In Russ.)
13 Li X., Wang X., Zhang H. et al. Unilateral single–port thoracoscopic surgery for bilateral pneumothorax or pulmonary bullae. *J. Cardiothorac. Surg.* 2019;14:71–72.
14 Горбунков С. Д., Черный С. М., Акопов А. Л. и др. Хирургическое лечение дыхательной недостаточности у пациентов молодого возраста с диффузной эмфиземой легких. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* 2012;171(6):27–31. Gorbunkov S. D., Cherny S. M., Akopov A. L. and others. Surgical treatment of respiratory failure in young patients with diffuse pulmonary emphysema. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov*. 2012;171(6):27–31. (In Russ.)
15 Тарасов Р.В., Лепеха Л.Н., Садовникова С.С., Красникова Е.В., Баркова Д.С., Чесалина Я.О., Багиров М.А. Сложности комплексного лечения пациента с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких на фоне выраженной буллёзной дистрофии лёгких после экзогенного воздействия мелкодисперсных частиц угольной пыли в анамнезе. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):142–152. Tarasov R.V., Lepekha L.N., Sadovnikova S.S., Krasnikova E.V., Barkova D.S., Chesalina Ya.O., Bagirov M.A. Complexities of complex treatment of a patient with widespread destructive pulmonary tuberculosis on the background of severe pulmonary bullous dystrophy after exogenous exposure to fine particles of coal dust in the anamnesis. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):142–152. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CASE.5

Авторская справка

Чумоватов Никита Владимирович
Канд. мед. наук, врач-фтизиатр, научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза.
ORCID 0000-0001-8745-7940; necro5412@mail.ru
Вклад автора: анализ литературных источников по теме исследования, интерпретация данных.

Тарасов Руслан Вячеславович
Канд. мед. наук, врач-торакальный хирург, научный сотрудник отдела хирургии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; доцент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз»; ассистент кафедры торакальной хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
ORCID 0000-0001-9498-1142; etavnai@yandex.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Черных Наталья Александровна
Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза.
ORCID 0000-0001-6787-2362; natadok@inbox.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Багиров Мамед Адилович
Д-р мед. наук, врач-торакальный хирург, главный научный сотрудник отдела хирургии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; профессор кафедры торакальной хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
ORCID 0000-0001-9788-1024; bagirov60@gmail.com
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования.

Хозиков Андрей Сергеевич
Врач-патологоанатом, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза.
ORCID 0000-0003-0308-9592; hozikov96@mail.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Author's reference

Nikita V. Chumovatov
Cand. Sci. (Med.), TB specialist, research fellow in the Department of Phthisiology, Central Research Institute of Tuberculosis.
ORCID 0000-0001-8745-7940; necro5412@mail.ru
Author's contribution: literature review and data interpretation.

Ruslan V. Tarasov
Cand. Sci. (Med.), thoracic surgeon, research fellow in the Department of Surgery, Central Research Institute of Tuberculosis; Associate Professor in the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"; Assistant Professor in the Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
ORCID 0000-0001-9498-1142; etavnai@yandex.ru
Author's contribution: data acquisition, analysis, and interpretation.

Natal'ya A. Chernykh
Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Phthisiology, Central Tuberculosis Research Institute.
ORCID 0000-0001-6787-2362; natadok@inbox.ru
Author contributions: data acquisition, analysis, and interpretation.

Mamed A. Bagirov
Dr. Sci. (Med.), thoracic surgeon, chief researcher, Department of Surgery, Central Research Institute of Tuberculosis; professor, Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
ORCID 0000-0001-9788-1024; bagirov60@gmail.com
Author contributions: study concept and design.

Andrey S. Khozikov
Pathologist, Central Research Institute of Tuberculosis.
ORCID 0000-0003-0308-9592; hozikov96@mail.ru
Author contributions: data acquisition, analysis, and interpretation.

Статья поступила 24.09.2025
Одобрена после рецензирования 05.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 24th 2025
Approwed after reviewing December, 5th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
CASE DESCRIPTION

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.2
УДК 616.13-007.64-002.5:616.329-007.253

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРЕТИЧНОГО СИФИЛИСА: РАЗРЫВ АНЕВРИЗМЫ НИСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТО-ПИЩЕВОДНОГО СВИЩА

Н.Р. Черная[1], В.В. Лосева[2], Н.С. Горшков[1], В.С. Селяев[1], Е.Б. Николаева[1], Л.С. Коков[1]

[1]Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия

Резюме. *Актуальность.* У 30% пациентов, заражённых сифилисом и не получающих лечение, спустя длительный период течения болезни выявляются осложнения, характеризуемые как третичный сифилис. Сосудистые поражения чаще всего манифестируют спустя 15–30 лет после установления носительства инфекции. Аневризма аорты – одно из редких проявлений кардиоваскулярного сифилиса. Ввиду того, что аневризма аорты является редко встречаемым осложнением у пациентов с сифилисом, важными являются своевременные диагностика и лечение. *Цель исследования:* проанализировать особенности диагностики, тактику хирургического лечения пациентов с сифилитической аневризмой аорты. *Материалы и методы.* Описано клиническое наблюдение пациента с сифилитической аневризмой нисходящего отдела грудной аорты с признаками разрыва и формирования аорто-пищеводного свища. Анализ данных клинического наблюдения выполнен ретроспективно. *Результаты.* Пациент П. доставлен в клинику в апреле 2024 года по экстренным показаниям. В течение двух недель пациента беспокоил кашель и ноющие боли в эпигастральной области. По результатам обследования установлен диагноз – аневризма грудной части аорты разорванная (I71.1). Пациенту выполнено сонно-подключичное шунтирование слева, эндопротезирование грудной аорты. При повторной госпитализации спустя полгода по данным эндоскопических исследований и компьютерной томографии установлено наличие аорто-пищеводной фистулы. *Выводы.* Выявление больных с сосудистыми осложнениями на фоне течения сифилиса представляет сложность. Отличительной особенностью сифилитической аневризмы аорты является её длительное бессимптомное течение, что затрудняет раннее выявление патологии и своевременное лечение.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: аневризма грудной аорты / thoracic aortic aneurysm [D017545]; третичный сифилис / tertiary syphilis [D013590 (Syphilis)]; разрыв аневризмы / ruptured aneurysm [D017542 (Aortic Rupture)]; аортопищеводный свищ / aortoesophageal fistula [D016577 (Vascular Fistula)]; сосудистые осложнения / vascular complications [D014652]; эндоваскулярная коррекция / endovascular repair [D057510 (Endovascular Procedures)]; гематома средостения / mediastinal hematoma [D006406 (Hematoma)]; кардиоваскулярный сифилис / cardiovascular syphilis [D013592 (Syphilis, Cardiovascular)]; стент-графт / stent graft [D015607 (Stents)]; сифилитический аортит / syphilitic aortitis [D001025 (Aortitis)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Черная Н.Р., Лосева В.В., Горшков Н.С., Селяев В.С., Николаева Е.Б., Коков Л.С. Кардиоваскулярные осложнения третичного сифилиса: разрыв аневризмы нисходящего отдела грудной аорты с последующим формированием аорто-пищеводного свища. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):181–193. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.2

© Черная Н.Р., Лосева В.В., Горшков Н.С., Селяев В.С., Николаева Е.Б., Коков Л.С., 2025
✉ Лосева Валерия Владимировна, valeria_0315@mail.ru

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF TERTIARY SYPHILIS: RUPTURE OF THE ANEURYSM OF THE DESCENDING THORACIC AORTA, FOLLOWED BY THE FORMATION OF AN AORTOESOPHAGEAL FISTULA

Natal'ya R. Chernaya[1], Valeriya V. Loseva[2], Nikita S. Gorshkov[1], Vladislav S. Selyaev[1], Elena B. Nikolaeva[1], Leonid S. Kokov[1]

[1]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow, 129090, Russia
[2]Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Pirogov University), Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia

Abstract. *Relevance.* 30% patients who infected syphilis during the long time have got complications characterized as tertiary syphilis. Vascular complications often manifest after 15–30 years. An aortic aneurysm is one of the rare cardiovascular syphilis manifestation. Due to the fact that it is a rare complication, timely diagnosis and the correct treatment choice for such patients are important. *The aim of the study.* To analyze the diagnosis' features and surgical treatment tactics for patients with syphilitic aortic aneurysm. *Materials and methods.* This paper describes a clinical case of a patient with ruptured syphilitic descending thoracic aortic aneurysm and signs of aortoesophageal fistula formation. The data analysis was performed retrospectively. *Results.* Patient P. was admitted to the clinic in April 2024. For two weeks he had been complaining of cough and epigastric pain. The examination revealed ruptured thoracic aortic aneurysm (I71.1). The patient underwent left carotid subclavian bypass surgery and thoracic endovascular aortic aneurysm repair. Six months later according to endoscopic examinations and computer tomography an aortoesophageal fistula was established. *Conclusion.* Identification of patients with syphilitic vascular complications is difficult. A syphilitic aortic aneurysm feature is its long-term asymptomatic course, which makes it difficult to early detection and treatment.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Chernaya N.R., Loseva V.V., Gorshkov N.S., Selyayev V.S., Nikolayeva E.B., Kokov L.S. Cardiovascular complications of tertiary syphilis: rupture of the aneurysm of the descending thoracic aorta, followed by the formation of an aortoesophageal fistula. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):181–193. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.2

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения численность заболевших сифилисом в мире составляет более 8 миллионов человек в возрасте от 15 до 49 лет. Последние опубликованные данные, собравшие статистику по России, сообщают о более чем 2500 заболевших в год. Ежегодно число носителей инфекции увеличивается, что требует внимания со стороны системы здравоохранения в вопросах диагностики и лечения основного заболевания и его осложнений.

В ряде случаев сифилис может протекать бессимптомно, что впоследствии становится причиной тяжёлых осложнений спустя 10–15 лет с момента попадания возбудителя в организм человека. Вместе с этим более 30% лиц с установленным диагнозом сифилиса являются ВИЧ-позитивными, что также усугубляет течение болезни и ещё больше снижает уровень иммунной защиты [1].

Установлено, что среди лиц с первичным сифилисом у 10% заболевание долгое время остаётся невыявленным. При отсутствии лечения это ведёт к осложнениям со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем [1]. Аневризма аорты – одно из редких проявлений кардиоваскулярного сифилиса. Она встречается у трети пациентов с сосудистыми осложнениями в результате персистенции возбудителя сифилиса в организме. Сосудистые поражения чаще всего манифестируют спустя 15–30 лет после установления наличия инфекции. Помимо возникновения аневризмы аорты могут быть выявлены стенозы магистральных сосудов шеи (10–20%), а также поражения сердечных клапанов (20–30%) [1, 2].

Основной сложностью диагностики сифилитических аневризм аорты является их бессимптомное течение. Проявления заболевания возникают чаще всего только при достижении аневризмой размера более 10–15 см в диаметре [3]. Причиной формирования патологического расширения аорты служит тропность спирохет к vasa vasorum, а также к слою адвентиции, что вызывает хроническое воспаление сосудистой стенки и ведёт к формированию локальных очагов некроза [3–5]. Ишемия среднего слоя сосудистой стенки становится причиной гибели мышечных клеток и потери тканью эластических свойств, а иммунный ответ в виде диффузного лимфоцитоидного и плазмоцитоидного воспаления ведёт к развитию фиброза, формированию кальцификатов и расширению диаметра сосудов [6]. Ввиду большого размера и тонкой стенки, не способной к сопротивлению току крови при большом давлении, формируются гигантские аневризмы аорты, склонные к разрывам [3, 7]. Особенности молекулярного профиля клеток, формирующих разные отделы аорты, обусловливают тот факт, что тропность возбудителя сифилиса к тканям в различных участках сосуда меняется. Увеличению объёма поражения дополнительно способствует гематогенное распространение инфекции, а также присоединение условно-

патогенной флоры к воспалительному процессу в условиях выраженной иммуносупрессии.

Чаще аневризма формируется в области дуги аорты (35%) и затрагивает нисходящий отдел грудной аорты (50%). Крайне редко поражаются брюшная аорта и отходящие от неё ветви, питающие органы брюшной полости [4, 5, 8]. Прогрессирование заболевания приводит к последующему формированию недостаточности аортального клапана и клиническим проявлениям острого коронарного синдрома [2, 9].

В исследовании учёных из Тайваня была проведена статистическая оценка базы данных более 28 000 пациентов с установленным диагнозом сифилиса. В расчёт были включены пациенты с осложнениями на фоне течения основного заболевания. В сравнении с данными более 20 000 пациентов с сосудистыми заболеваниями, но не имеющими в анамнезе сифилитической инфекции, было установлено, что инфицированные больные имеют статистически значимый больший риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У таких больных в несколько раз выше частота развития инфаркта миокарда, аортальной недостаточности, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта ($p<0,001$, $a=95\%$), однако риск развития аневризмы аорты у пациентов старшей возрастной группы одинаков, независимо от наличия или отсутствия инфекции [9].

Ввиду того, что аневризма аорты является тяжёлым и редко встречаемым осложнением у пациентов с сифилисом, важными являются своевременная диагностика и корректный выбор тактики лечения таких больных. При достижении больших размеров аневризма вызывает сдавление рядом расположенных органов и проявляется затруднением дыхания, глотания, сухим кашлем и синдромом сдавления верхней полой вены [10]. Отличительной особенностью сифилитической аневризмы аорты является то, что для неё не характерно расслоение сосудистой стенки ввиду выраженного фиброза [11], поэтому основной причиной гибели пациентов с указанным диагнозом является именно разрыв аорты. По мнению многих авторов, течение сосудистых осложнений третичного сифилиса непредсказуемо [2], что заставляет обращать на себя внимание врачей в плане настороженности к выявлению инфекции.

Летальность пациентов с данным диагнозом составляет 80% за период двухлетних наблюдений [6]. На текущий момент стандартом для определения наличия инфекции являются лабораторные методы диагностики (выявление антител к Treponema pallidum), однако по результатам нескольких крупных исследований было выявлено, что серологические тесты у пациентов с сосудистыми осложнениями чаще отрицательны [12]. Причины снижения чувствительности лабораторных маркеров к сифилису при наличии сосудистой патологии не выявлены, однако это говорит о том, что для установления точного диагноза предпочтительно использовать комбинацию лабораторных и инструментальных методов исследования [13, 14]. При проведении компьютерной томографии (КТ) на генез аневризмы аорты, связанный с сифилисом, может указывать значительное утолщение стенки, формирование множественных гематом, а также переход воспаления и патологического расширения на более мелкие ветви сосудов, отходящих непосредственно от аорты [13]. По данным китайских исследований, при обнаружении мешотчатых аневризм во время проведения инструментальных исследований прогноз для жизни пациента может быть более неблагоприятным [15].

Безусловно, пациентам с сифилитической аневризмой аорты требуется проведение оперативного вмешательства. На данный момент дискуссионным является вопрос выбора типа операции. Многократно описано сочетание консервативной терапии, направленной на лечение основного заболевания, и хирургических методик с целью коррекции сосудистых осложнений. Не менее эффективным способом коррекции сифилитической аневризмы аорты являются гибридные методы хирургического вмешательства, требующие протезирования корня и восходящего отдела аорты. В результате прогрессирования сифилитического аортита аневризма аорты часто сочетается с недостаточностью аортального клапана. В таком случае оправданным является применение гибридной хирургии. Текущие возможности сочетания как эндоваскулярной, так и открытой хирургии позволяют комбинировать различные способы вмешательств для достижения положительных результатов лечения таких пациентов [5].

Различные варианты вмешательства, в первую очередь, обусловлены факторами пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Также значимым критерием при выборе открытого, эндоваскулярного вмешательства или их сочетания является оценка тяжести состояния пациента при поступлении в стационар, данных лабораторных и инструментальных исследований [6, 16]. Показатель выживаемости пациентов с сифилитической аневризмой аорты низкий, но, вероятно, эти данные могут быть улучшены при большем внимании к описываемому инфекционному заболеванию и более частом наблюдении в динамике пациентов с подтверждённым диагнозом для раннего выявления осложнений и их своевременного лечения [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: проанализировать особенности диагностики и тактики хирургического лечения больных с сифилитической аневризмой аорты на примере демонстрации клинического наблюдения пациента с указанным диагнозом.

ЗАДАЧИ

1. Выполнить ретроспективный анализ клинического наблюдения пациента с сифилитической аневризмой нисходящей части грудной аорты с признаками разрыва (I71.1) с последующим формированием аорто-пищеводного свища.

2. Изучить литературные данные, рассматривающие вопросы диагностики кардиоваскулярных осложнений третичного сифилиса, и подходы к лечению таких пациентов.

3. Проанализировать применяемые тактики оперативного лечения больных с сифилитической аневризмой аорты, а также пациентов с осложнениями в виде формирования патологического сообщения между аортой и пищеводом на основе опубликованных международных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе рассмотрен вопрос выбора тактики ведения пациентов с сифилитической аневризмой аорты и её осложнениями. Изучены статистические данные о частоте выявления инфекции и её перехода в третичный сифилис, вызывающий осложнения со стороны не только иммунной системы, но и других систем и органов. Рассмотрены современные мнения о механизмах патогенеза аневризмы аорты при попадании в организм T. pallidum, а также механизмы повреждения сосудистой стенки.

Описано клиническое наблюдение пациента с аневризмой нисходящего отдела аорты с признаками разрыва и формированием медиастинальной гематомы. По данным лабораторных исследований у пациента выявлены антитела (IgG, IgM) к T. pallidum. Ранее диагноз сифилиса не был установлен. При повторной госпитализации у пациента выявлены признаки формирования аорто-пищеводного свища. Анализ данных клинического наблюдения выполнен ретроспективно.

Литературные данные, рассмотренные в работе, преимущественно опубликованы в период с 2020 по 2025 гг. Поиск информации осуществлён в российских и международных базах данных – в публикациях, включённых в Российский индекс научного цитирования, а также в работах, размещённых на PubMed (MEDLINE), Elsevier, Scopus, Cochrane Library, Research Gate, с использованием ключевых слов «thoracic aortic aneurysm», «tertiary syphilis», «mediastinal haematoma», «aneurysm rupture», «vascular complications», «TEVAR». Для отбора наиболее подходящих под запрос публикаций в базе данных PubMed (MEDLINE) применены алгоритмы поиска с использованием терминов MeshTerms – «aortic aneurysm/diagnostic imaging» [MeSH], «aortic aneurysm/microbiology» [MeSH], «syphilis, cardiovascular/complications» [MeSH], «syphilis, cardiovascular/surgery» [MeSH], «heart disease risk factors» [MeSH].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент П., 36 лет, был доставлен в клинику в апреле 2024 года с жалобами на затруднение дыхания и глотания. До этого в течение двух недель предъявлял жалобы на сухой кашель. К врачу по поводу указанной жалобы не обращался, самостоятельно принимал различные препараты от кашля, улучшения состояния при этом не наблюдалось. За два дня до госпитализации пациент стал ощущать боли в эпигастральной области ноющего характера, не связанные с приёмом пищи. В связи с этим пациент обратился в поликлинику по месту жительства, назначена консервативная терапия, назвать препараты больной затрудняется.

Вечером в день, предшествующий госпитализации, пациент употреблял крепкие алкогольные напитки. Ночью почувствовал отёчность в горле, затруднение дыхания. Самостоятельно была вызвана скорая медицинская помощь, пациент госпитализирован по экстренным показаниям. При обследовании в стационаре выявлены признаки синдрома системной воспалительной реакции (лейкоциты – $18{,}62*10^9$/л, С-реактивный белок – 192,4 мг/л).

Установлен диагноз:

Основной: аневризма грудной части аорты разорванная (I71.1).

Хронические заболевания: хронический гастродуоденит.

Жалобы при поступлении: отёчность в горле, затруднённое дыхание, глотание, сухой кашель, ноющие боли в эпигастральной области, не связанные с приёмом пищи.

Объективно: общее состояние пациента тяжёлое, обусловлено основной диагностированной патологией. Сознание ясное. Температура тела 36,6 °С. Дыхание самостоятельное, с ингаляцией кислорода объёмом 6 л/мин. Дыхание регулярное, частота дыхательных движений (ЧДД) составила 16/мин., SpO_2=96%, аускультативно – дыхание проводится равномерно во все отделы лёгких, хрипов нет. Гемодинамика со склонностью к гипертензии, артериальное давление (АД)=103/68 мм рт.ст. Пульс – 76 уд./мин., умеренного наполнения, ритм не нарушен. Живот не вздут, в дыхании участвует, при пальпации – мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Индекс массы тела (ИМТ) – 19,8 кг/м^2. Мочеиспускание осуществ-

ляется по катетеру. Жалобы на своё состояние пациент активно не предъявлял на фоне инфузии морфина (доза на приём – 20 мг).

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: эритроциты – $3,72*10^{12}$/л, тромбоциты – $331,0*10^{9}$/л, гемоглобин – 102,0 г/л, лейкоциты – $15,20*10^{9}$/л, лимфоциты – 5,7%, моноциты – 2,5%, нейтрофилы – 91,2%, эозинофилы – 0,5%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 75,82 г/л, креатинин – 93,87 мкмоль/л, мочевина – 9,83 ммоль/л, Cl- – 93,09 ммоль/л, Na+ – 134,77 ммоль/л, K+ – 5,37 ммоль/л, глюкоза – 9,98 ммоль/л, общий билирубин – 4,35 мкмоль/л, АСТ – 33,74 ед/л, АЛТ – 8,06 ед/л, КФК – 1214,92 ед/л.

Коагулограмма: концентрация протромбина – 66,9%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,28, протромбиновое время – 15,2 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 21,6 с, концентрация фибриногена – 6,24 г/л.

Антитела IgG, IgM к T. pallidum – положительный результат.

При ультразвуковом исследовании выявлен неокклюзионный тромбоз внутренней яремной вены слева. Показатели скорости кровотока во внутренних сонных артериях с двух сторон снижены.

При ультразвуковом исследовании вен верхних конечностей обнаружены ЭХО-признаки гематомы мягких тканей шеи слева по типу геморрагического пропитывания.

При выполнении обзорной рентгенографии органов грудной клетки лёгочные поля без свежих и инфильтративных теней, корни лёгких структурные, не расширены. Диафрагма чёткая. Тень средостения не смещена, несколько расширена на уровне сосудистого пучка. Тень сердца не расширена. Аорта расширена на уровне дуги.

При проведении эндоскопического исследования трахеи и бронхов в просвете бронхиального дерева визуализируется небольшое количество слизистой мокроты. Левый главный бронх щелевидно сужен до 0,1*1,5 см за счёт сдавления извне гематомой.

По данным КТ, выполненной при поступлении, по правому контуру аорты визуализирован затёк контрастного препарата размерами 17*24 мм с формированием медиастинальной гематомы с распространением в ретрофарингеальное пространство общими размерами 72*49*200 мм.

После проведения полного обследования пациент был экстренно подан в операционную. Выполнено сонно-подключичное шунтирование слева с последующим эндопротезированием аорты.

Ход операции: под эндотрахеальным наркозом надключичным доступом с левой стороны выделены левая общая сонная артерия (ОСА) и левая подключичная артерия (ПА). Отмечено выраженное имбибирование кровью мягких тканей и мышц вследствие разрыва грудной аорты. Артерии не изменены. Диаметр ОСА – 7 мм, ПА – 6 мм. Левая ПА выделена в дистальном направлении, сосуд лигирован в проксимальном отделе и от устья левой внутригрудной артерии. Мобильность левой ПА ограничена, сосуд расположен глубоко, ввиду чего было принято решение воздержаться от транспозиции.

После предварительного введения гепарина (5 тыс. ед.) наложен зажим на левую ПА. Выполнен анастомоз левой ПА со свободным краем синтетического протеза диаметром 6 мм по типу конец в бок нитью пролен 6/0. Зажим с артерии снят, анастомоз состоятелен. Наложен зажим на левую ОСА, выполнена продольная артериотомия длинной 1 см. Наложен анастомоз конец в бок между дистальным концом сосудистого протеза и левой ОСА нитью пролен 6/0. Перед наложением последнего шва проведена контрольная проверка кровотока – получен хороший пульсирующий центральный кровоток и удовлетворительные ретроградные кровотоки. Зажимы сняты, анастомоз герметичен. Проведены гемостаз, дренирование, рана послойно ушита.

Время пережатия левой ОСА – 20 минут.

Вторым этапом выполнено эндопротезирование аорты (рис. 1, 2). Катетер для инвазивного измерения артериального давления в левой лучевой артерии. В правой лучевой артерии установлен интродьюсер 6F. Мобилизирована правая общая бедренная артерия (ОБА), произведена пункция правой ОБА, установлен интродьюсер 6F, выполнена катетеризация восходящего отдела грудной аорты. Через трансрадиальный интродьюсер по проводнику заведён катетер Pigtail в восходящий отдел аорты. Выполнена ангиография грудного отдела аорты, визуализирована аневризма нисходящего отдела грудной аорты. По диагностическому катетеру в восходящий отдел аорты поведён проводник Lunderquist. Стент-графт Ankura TAA3428B180 позиционирован и имплантирован в нисходящий отдел грудной аорты ниже отхождения левой ОСА. Выполнена контрольная ангиография, стент полностью расправлен, эндолик под протезом отсутствует, брахиоцефальный ствол, левая ОСА и сонно-подключичный анастомоз проходимы, свободно контрастируются.

Наложен сосудистый шов на правую ОБА, рана послойно ушита, наложена асептическая повязка. Интродьюсер из правой лучевой артерии удалён, наложен асептическая давящая повязка, место пункции без особенностей.

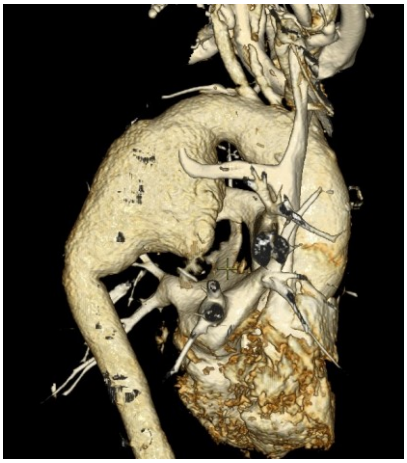


Рисунок 1. Данные 3D-реконструкции
Figure 1. 3D reconstruction data



Рисунок 2. Данные интраоперационной ангиографии
Figure 2. Intraoperative angiography data

После оперативного вмешательства пациент переведё н в отделении реанимации. Общее состояние – тяжёлое, обсусловленное объёмом и характером оперативного вмешательства. Поддержка дыхательной функции осуществлена аппаратом искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Гемодинамика со склонностью к гипертензии, АД=145/65 мм рт. ст., пульс – 110 уд/мин.

По данным КТ-ангиографии на вторые сутки:

Грудная аорта: восходящий отдел – 36 мм, дуга – 34 мм, нисходящий отдел – 32 мм.

От уровня восходящего отдела дуги аорты (уровень отхождения плечевого ствола) до уровня Th8 в просвете аорты определяется стент. Контуры грудной аорты чёткие, ровные на всём протяжении, просвет однородный. Признаков затекания контрастного вещества не выявлено. Плотно прилегая к дуге аорты и к нисходящему её отделу, определяется ограниченное жидкостное скопление – вероятнее всего, лизированная кровь, неоднородной структуры за счёт наличия сгустков, объемом 180 $см^3$. Вышеописанное образование тесно прилегает к пищеводу, чётко не дифференцируясь от него, оттесняет пищевод и трахею вправо, деформирует левую лёгочную артерию и левый главный бронх, стенозируя его просвет максимально до 3*9 мм. Размер левого главного бронха до стеноза – 8*18 мм, несколько деформирован, дистальнее стеноза – 6*14 мм. В просвете пищевода определяется зонд. В полости перикарда содержимого не выявлено.

На третьи сутки госпитализации на фоне полного пробуждения и восстановления уровня сознания до ясного и нормального мышечного тонуса, компенсированного анализа кислотно-щелочного состояния пациент был экстубирован. На фоне выраженной компрессии трахеи и левого бронха у больного отмечено стридорозное дыхание, десатурация, гиперкапния, повышенный уровень возбуждения, признаки гипоксемии, в связи с чем пациент был экстренно переведён на ИВЛ. Продолжена симптоматическая терапия, по решению врачебного консилиума, учитывая устранённый дефект аорты путём эндоваскулярной имплантации стент-графта, показаний для открытого оперативного вмешательства не установлено.

При проведении эндоскопического исследования трахеи и бронхов выявлены признаки слизисто-гнойного трахеобронхита.

Пациенту проведена медиастинотомия с целью эвакуации гематомы средостения – под эндотрахеальным наркозом в положении пациента на левом боку выполнен доступ в пятом межреберье по передней подмышечной линии, установлен порт ручного ассистирования, дополнительно установлен торакопорт №10 в седьмом межреберье по средней подмышечной линии. При ревизии плевральной полости подтверждено наличие гематомы средостения. Выполнено рассечение медиастинальной плевры над и под v. azygos длиной 4 см. При помощи аспиратора эвакуировано 150 мл сгустков и жидкой крови, полость промыта физиологическим раствором. Через доступ в седьмом межреберье установлена дренажная трубка до купола плевры по задней поверхности лёгкого. Рана послойно ушита.

При проведении рентгенографии лёгких справа визуализирован пневмоторакс в нижних отделах шириной до 0,7 см. Слева слабоинтенсивное снижение прозрачности за счёт жидкости, усиление лёгочного рисунка в нижних отделах. Правый корень лёгкого структурный, левый – малоструктурный. Диафрагма слева не дифференцируется. Конец дренажной трубки визуализирован на уровне Th5.

Выявлены рентгенологические признаки пневмоторакса, гиповентиляции справа, а также гидроторакса и воспалительной инфильтрации слева.

При проведении КТ на восьмые сутки: мягкие ткани грудной клетки и шеи с множественными включениями газа, преимущественно справа. Средостение не смещено, расширено. От уровня восходящего отдела дуги аорты до уровня Th8 в просвете аорты определяется стент-графт. Плотно прилегая к дуге аорты и к её нисходяшему отделу, не дифференцируясь от парапротезного пространства и пищевода, определяется ограниченное скопление лизированной крови неоднородной структуры за счёт наличия сгустков объёмом около 100 $см^3$. Вышеописанное образование тесно прилегает к пищеводу, чётко не дифференцируясь от него, оттесняет пищевод и трахею вправо, деформирует левый главный бронх, стенозируя его просвет максимально до 4 мм. В заднебазальных отделах лёгких определяются участки уплотнения лёгочной ткани клиновидной формы с визуализацией просветов бронхов на этом фоне. В плевральных полостях минимальное количество жидкостного содержимого.

Отмечены КТ-признаки тромбированного парапротезного пространства без формирования эндоликов, сохраняющейся подострой гематомы верхние-заднего средостения с некоторым уменьшением объёма.

Спустя неделю после госпитализации отмечена положительная динамика в состоянии пациента, по данным инструментальных исследований снижена интенсивность воспалительной инфильтрации, минимальный гидроторакс слева.

По данным эндоскопического исследования трахеи и бронхов на 15 сутки в просвете трахеи визуализировано небольшое количество слизистого секрета, слизистая трахеи гиперемирована с наложением светлого фибрина различной плотности на уровне трахеостомы. Установлены эрозивно-язвенный трахеит, ненапряженная гематома носоглотки.

По данным микробиологического исследования в бронхов-альвеолярном лаваже выделена Pseudomonas aeruginosa ($4*10^4$ КОЕ/мл). С целью коррекции инфекционных осложнений пациенту был назначен меропенем (1 г каждые 8 часов в/в), ванкомицин (1 г 2 раза/сутки в/в). Через неделю проведения антибиотикотерапии при консультации с клиническим фармакологом меропенем был заменен на цефепим (2 г 2 раза/сутки в/в), сульбактам (1 г 2 раза/сутки в/в).

Данные лабораторных исследований оценены в динамике на протяжении всего периода наблюдения за пациентом (табл. 1).

Таблица 1. Данные лабораторных исследований
Table 1. Laboratory test data

Исследуемый показатель	1 сутки	4 сутки	8 сутки	12 сутки	16 сутки
Эритроциты (кл/л)	$3,72*10^{12}$	$3,64*10^{12}$	$4,17*10^{12}$	$3,58*10^{12}$	$3,42*10^{12}$
Тромбоциты (кл/л)	$331,0*10^9$	$197,0*10^9$	$344,0*10^9$	$304,0*10^9$	$379,4*10^9$
Гемоглобин (г/л)	102,0	106,0	120,0	100,0	100,9
Лейкоциты (кл/л)	$15,20*10^9$	$12,00*10^9$	$15,82*10^9$	$11,30*10^9$	$17,92*10^9$
Лимфоциты (%)	5,7	5,0	14	18,20	8
Моноциты (%)	2,5	3,0	10,5	8,40	2
Нейтрофилы (%)	91,2	91,6	73,10	71,20	86,84
Эозинофилы (%)	0,5	0	2	0,20	0
Общий белок (г/л)	75,82	60,71	67,60	58,83	63,48
Креатинин (мкмоль/л)	93,87	63,50	65,80	55,56	65,40
Мочевина (ммоль/л)	9,83	6,99	5,88	5,15	3,16
АСТ (ед/л)	33,74	18,50	39,20	22,30	19,30
АЛТ (ед/л)	8,06	6,30	26,90	20,37	15,20
МНО	1,28	0,97	1,13	1,32	1,18
Протромбиновое время (с)	15,2	11,3	13,3	15,6	13,9
АЧТВ (с)	21,6	29,1	26,7	28,0	32,9
С-реактивный белок (мг/л)	192,4	202,0	157,0	94,9	61,6

Пациент был переведён в отделение торакальной хирургии, на фоне последующего улучшения состояния выписан под наблюдение хирурга по месту жительства.

В октябре пациент был повторно экстренно госпитализирован в клинику. Начиная с 1 июня больной ежедневно регистрировал подъём температуры тела до 39–40 °С, самостоятельно принимал левофлоксацин, без эффекта. С середины июня на протяжении 3 недель пациент проходил лечение в инфекционной клинической больнице по поводу тубулоинтерстициального нефрита, ассоциированного с Escherichia coli. С августа пациент отмечал появление слабости, была вызвана бригада скорой помощи, зафиксированы показатели АД 80/40 мм рт. ст. Пациент был госпитализирован, установлен диагноз – клостридиальный колит. После выписки больной стал вновь предъявлять жалобы на повышение температуры тела, слабость, задержку мочеиспускания, онемение ног с последующим отсутствием движе-

ния в ногах. При эзофагогастродуоденоскопии диагностирован аорто-пищеводный свищ.

Прогрессирующее ухудшение состояния больного непосредственно связано с проявлениями позднего кардиоваскулярного сифилиса (мезаортит, осложненный аневризмой грудного отдела аорты с формированием гематомы, стенозирующей просвет левого главного бронха) и позднего нейросифилиса.

При поступлении: объективно общее состояние пациента средней тяжести, обусловлено основной диагностированной патологией и осложнениями третичного сифилиса. Сознание ясное. Дыхание самостоятельное, регулярное, ослабленное, поверхностное. ЧДД составила 17/мин. АД=115/70 мм рт. ст. Пульс – 82 уд./мин., умеренного наполнения, ритм не нарушен, тоны сердца приглушены. Живот не вздут, в дыхании участвует, при пальпации – мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Мочеиспускание нарушено.

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: эритроциты – 3,09*10^{12}/л, тромбоциты – 361,0*10^{9}/л, гемоглобин – 81,0 г/л, лейкоциты – 10,14*10^{9}/л, лимфоциты – 20,1%, моноциты – 5,3%, нейтрофилы – 65,9%, эозинофилы – 4,5%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 66,53 г/л, креатинин – 76,4 мкмоль/л, мочевина – 4,5 ммоль/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, общий билирубин – 6,7 мкмоль/л, АСТ – 26,3 ед/л, АЛТ – 10,3 ед/л.

Коагулограмма: концентрация протромбина – 66,3%, МНО – 1,32, протромбиновое время – 15,7 с, АЧТВ – 33,1 с, концентрация фибриногена – 4,84 г/л.

По данным КТ органов грудной клетки: определяется дефект стенки пищевода слева на уровне Th6. В прилегающей клетчатке на данном уровне определяется включение газа, прилегающее к протезу аорты. Лимфоузлы средостения увеличены до 11 мм. Затёка контрастного вещества за пределы аорты не выявлено. Восходящий отдел аорты расширен до 21 мм. Сонно-подключичный шунт проходим. В заднебазальных отделах обоих лёгких определяются фиброзные тяжи. Слева имеется минимальный гидроторакс и повышение плотности лёгочной ткани в S10 с этой же стороны.

Учитывая наличие инфекции протеза (рис. 3) и развития высокого риска протезного кровотечения из аорты, принято решение о проведении оперативного вмешательства.

При проведении эндоскопического исследования по передне-левой стенке определяется дефект овальной формы размерами 1,3*1,0 см, на дне которого визуализируется плотный фибрин. Под эндоскопическим контролем выбрана бессосудистая зона по передней стенке на границе средней и нижней третей желудка. Выполнена диафаноскопия, наложена гастростома на передней брюшной стенке.

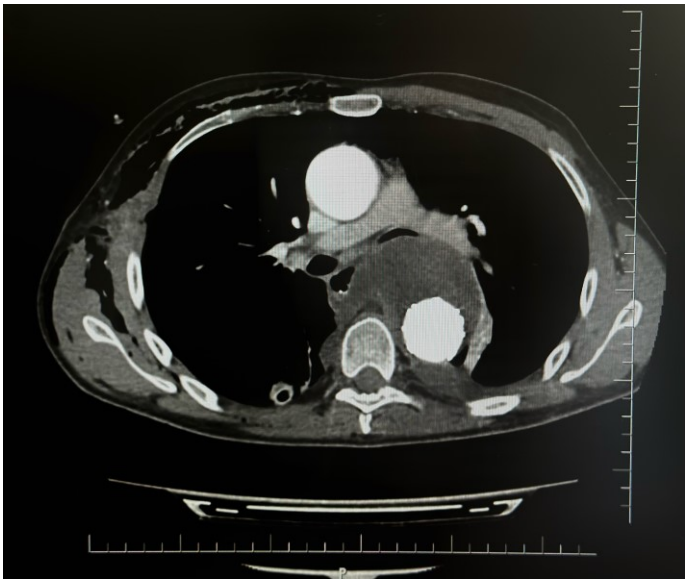


Рисунок 3. Данные КТ при повторной госпитализации
Figure 3. CT data on readmission

В первые сутки произведено оперативное вмешательство. Выполнена боковая торакотомия справа в пятом межреберье протяжённостью 20 см. Произведён пневмолиз, взята на держалки непарная вена, с помощью аппарата JQA сосуд пересечён. С помощью аппарата Lotus рассечена лёгочная связка до нижней лёгочной вены. Рассечена медиастинальная плевра. Выделена нижняя треть пищевода, нижний и верхний концы пищевода пересечены, после чего проведено выделение пищевода в средней трети в зоне проекции аорты-пищеводного свища. Полость свища вскрыта, визуализирован аортальный стент-графт. Пищевод удалён. Выполнена боковая цервикотомия слева, заглушённый конец пищевода был извлечён и выведен на левую поверхность шеи, фиксирован к коже отдельными узловыми швами.

При гистологическом исследовании эпителия пищевода выявлено наличие рассеянной и очаговой лимфоплазмоклеточной инфильтрации. Ближе к адвентиции визуализирована полость, выстланная грануляционной тканью с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией и выраженным ростом сосудов. Местами отмечено формирование мелких гранулём, в просвете обнаруженной полости визуализируется некротический детрит. На отдельных участках стенки пищевода визуализируется щелевидный ход, выстланный многослойным плоским неороговевающим эпителием с очагами воспалительной инфильтрации. Гистологическая картина предположительно соответствует просвету свищевого хода, не исключается наличие сифилитических гранулём, а также наличие дивертикула пищевода с минимальными признаками воспаления.

В первые сутки госпитализации было выполнено протезирование дистального отдела дуги и нисходящего отдела грудной аорты линейным сосудистым протезом InterGard 24*10 в условиях искусственного кровообращения (ИК) и циркуляторного ареста. В ходе оперативного вмешательства выявлены множественные разрывы адвентиции аорты, через которые визуализировался стент-графт, из пространства между аортой и протезом отмечалось отделение гнойного содержимого. Стент-графт удалён, сформирован анастомоз между аортой и телом линейного сосудистого протеза. Длительность ИК – 206 минут. Циркуляторный арест с перфузией нижней половины тела и антеградной перфузией головного мозга – 6 минут. Температура тела – 24,1 °С.

В раннем послеоперационном периоде состояние пациента оценено как тяжёлое, проводилась ИВЛ. На вторые сутки была отмечена нестабильная гемодинамика, начата вазопрессорная поддержка. На третьи сутки при рентгенографии визуализированы признаки воспалительной инфильтрации лёгочной ткани с обеих сторон, подъём температуры тела до 39 °С. При отключении седации пациент находился в поверхностном оглушении с элементами энцефалопатии.

На восьмые сутки после оперативного вмешательства при проведении рентгенологического исследования выявлены признаки свободной жидкости в брюшной полости, гастростаза, толсто- и тонкокишечной непроходимости. По жизненным показаниям была проведена лапаротомия, выполнена гастростомия по Штамму-Кадеру. К концу первых суток после оперативного вмешательства при сохранении крайне тяжёлого состояния больного произошла остановка сердечной деятельности с неэффективными реанимационными мероприятиями, констатирована смерть пациента.

При патолого-анатомическом исследовании выявлены признаки сифилитического аортита, сифилитические гранулемы в стенке пищевода в зоне аорто-пищеводного свища. Выявлены следующие признаки позднего третичного сифилиса: сифилитический мезаортит с деструктивным гуммозным поражением, нейросифилис с поперечным миелитом на уровне Th4-L2. Выявлены очаги метаболических повреждений миокарда левого желудочка, что привело к развитию лёгочно-сердечной недостаточности и явилось непосредственной причиной смерти пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно опубликованным данным в отношении пациентов с аневризмой аорты, образованной в результате осложнённого течения сифилиса, может быть применимо как открытое, так и эндоваскулярное вмешательство. Значимыми факторами в выборе тактики лечения таких больных является размер аневризмы, состояние пациента, в частности особенности гемодинамики, и выраженность иммунной дисфункции [17].

Разрыв аорты является неотложным состоянием. Статистически доказано, что риск летального исхода при такой патологии у пациентов без выраженных нарушений функций иммунной системы приближается к 70% [17]. В ходе семилетнего турецкого исследования были проанализированы данные 116 пациентов с разрывом аневризмы аорты. Две группы пациентов были подверженных либо открытому, либо эндоваскулярному вмешательству. Отмечено, что внутрипросветные методики лечения наиболее подходящи для гемодинамически нестабильных пациентов [17]. Если же обратить внимание на показатели выживаемости пациентов с разрывом аневризмы аорты, ассоциированной с сифилитическим повреждением сосуда, то уровень смертности у них значимо выше.

Стоит отметить, что диаметр аневризмы отмечается многими авторами как один из ключевых факторов риска разрыва аорты. У пациентов с сифилитической аневризмой аорты его значимость повышается в связи с длительным бессимптомным увеличением размеров патологического расширения сосуда. Вместе с этим риск разрыва повышается при сочетании инфекционного заболевания с воздействием стресса, внутрипросветным тромбозом, тонкостью аортальной стенки и метаболическими нарушениями [18, 19]. Многие авторы склоняются к тому, что аневризмы с бессимптомным течением следует оперировать открыто при превышении ими диаметра 5,5 см [20–22].

Как уже было ранее сказано, применение эндоваскулярных методик лечения разрыва аневризмы аорты может применяться и в отношении гемодинамически нестабильных пациентов с верифицированным диагнозом сифилиса. В данном случае выбор такой тактики обусловлен необходимостью более быстрой стаблизации состояния иммунокомпрометированного больного. Европейские клинические рекомендации также содержат рекомендации по выбору эндоваскулярного вмешательства в случае разрыва аневризмы независимо от её генеза [20].

При этом вопрос выбора метода лечения остаётся спорным при рассмотрении особенностей роста сифилитической аневризмы. Её более быстрое увеличение в диаметре становится возможной причиной осложнений у пациентов, прооперированных эндоваскулярно, в позднем послеоперационном периоде. Вместе с этим осложнения невозможно полностью исключить и после открытого вмешательства. Дальнейшее повреждение стенки аорты

T. pallidum часто является причиной формирования псевдоаневризм в области проксимального анастомоза [6]. Очевидно, что появление осложнений у обсуждаемой категории пациентов может быть отсрочено при проведении антибиотикотерапии и лечении основного заболевания.

При повторной госпитализации у рассматриваемого пациента отмечено прогрессирующее ухудшение тяжести состояния на фоне инфекционных осложнений и формирования аорто-пищеводного свища. Данное осложнение является редко встречаемым у пациентов, оперированных по поводу аневризмы аорты. Частота его развития равна 7 человек на 1 миллион [23].

Аорто-пищеводные свищи составляют 10% от общего числа патологических сообщений аорты с внутренними органами [24, 25]. Лидирующей причиной формирования свищей, фиксируемой на протяжении более чем 30 лет, является аневризма аорты (более 54%), меньший процент приходится на иные патологические состояния, прежде всего на опухоли с инфильтрирующим ростом (17%) [24, 26]. Безусловно, описываемое осложнение серьёзно и приводит к гибели более 90% пациентов с установленным диагнозом, несмотря на проведение эзофагэктомии и замену стент-графта на протез при выполнении открытого вмешательства [26–28].

Формирование свища сопряжено с наличием инфекционных осложнений у пациентов. По результатам оценки исходов лечения 409 пациентов после эндоваскулярного вмешательства в клиниках Оксфорда, частота системных воспалительных осложнений у таких больных составляет 3,7%. Пациенты, вошедшие в исследуемую группу, находились под наблюдением врачей в течение 11 лет. Отмечено, что сочетание инфекции с соединительнотканными нарушениями или нарушением функций иных органов и систем ведёт к росту летальности с 3,9% до 18,2% в течение 8 лет [29].

Аорто-пищеводный свищ, так же как и аорто-бронхиальная фистула, являются редко возникающими осложнениями у пациентов, ранее оперированных по поводу аневризмы аорты [30–32]. Частота возникновения патологического сообщения между аортой и пищеводом по данным литературы составляет не более 0,56–2% от общего числа больных с аневризмой аорты [33, 34]. Указанное осложнение чаще всего диагностируется посредством КТ-исследования [24, 27] и проявляется наличием полостей, заполненных воздухом, в аневризматическом мешке, тромбозом полости аневризмы, скоплением жидкости в парааортальном пространстве и последующей компрессией пищевода.

Наиболее частым механизмом формирования аорто-пищеводного свища является развитие некроза стенок сосуда и пищевода, близко прилежащих друг к другу, по причине действия механического фактора [26]. Ввиду нарушения питания стенки пищевода возникает вторичная эрозия, а также возрастает давление на органы заднего средостения. Начало процесса запускает развитие локального, а позднее и системного воспалительного ответа с формированием ложной аневризмы [28]. В группу риска возникновения описываемого осложнения зачастую относятся пациенты, не получающие на систематической основе гипотензивную терапию при установленной артериальной гипертензии, а также имеющие соединительнотканные дисплазии, в том числе низкой степени выраженности, и сопутствующие инфекционные заболевания [30, 35].

Международными исследованиями отмечено, что частота формирования аорто-пищеводных свищей стала возрастать с развитием эндоваскулярных вмешательств [24, 27, 33]. Выявленная взаимосвязь обусловлена высокими значениями радиальной силы, которую оказывает протез на стенку нативного сосуда. Изменения геометрии дуги аорты и её нисходящей части в данном случае также являются причиной ишемии и формирования вторичных осложнений. Безусловно, формирование фистулы – процесс, требующий времени. Её образование занимает не менее 90 дней, и с большей частотой она возникает у пациентов, которые пренебрегают лечением. Отмеченные взаимосвязи были выявлены в группе из 36 пациентов в возрасте 56–75 лет [33], что не позволяет однозначно судить о полученных выводах и требует дополнительных более крупных исследований.

Единственной признанной тактикой лечения пациентов с аорто-пищеводными свищами является открытое вмешательство. Данный вариант позволяет заменить ранее установленный стент-графт и не допустить дальнейшего распространения инфекции в окружающие ткани. Многие авторы рассматривают ранее установленные протезы как источник бактериальной диссеминации, требующий удаления, в связи с чем эндоваскулярное вмешательство в случае формирования свища не может рассматриваться как верный выбор [36]. Говоря же о тактике лечения разрывов аневризм аорты, стоит отметить, что в данном случае установка стент-графта является бридж-терапией для сохранения жизни пациента до этапа открытого вмешательства.

ВЫВОДЫ

В ходе ретроспективного анализа клинического наблюдения пациента с сифилитической аневризмой нисходящей части грудной аорты изучены вопросы своевременной диагностики сифилиса и его сосудистых осложнений. Рассмотрены наиболее часто применяемые тактики лечения пациентов с сифилитическими аневризмами аорты. Многие ав-

торы опубликованных исследований, посвящённых указанной тематике, склоняются к обязательному сочетанию лабораторных и инструментальных методов диагностики, но при этом не имеют единого мнения относительно типа хирургического вмешательства, которое стоит выполнить.

По-прежнему спорным остаётся вопрос выбора открытого или эндоваскулярного вмешательства для лечения пациентов с сифилитической аневризмой аорты. Каждый из указанных типов имеет ряд рассмотренных выше преимуществ и недостатков. Это, безусловно, говорит о необходимости индивидуального подхода в работе с пациентами с указанной патологией и о потребности постоянного анализа врачом соотношения риска и пользы от выбранного типа операции, исходя из состояния больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можем отметить, что сосудистые осложнения у пациентов с третичным сифилисом являются редкой, но крайне тяжёлой патологией. Раняя диагностика описываемых осложнений на данный момент – одна из первоочередных задач, стоящих перед профессиональным сообществом. Число пациентов с сифилитическими аневризмами не велико, в сравнении с общим количеством больных с указанной патологией аорты. Однако течение заболевания у них отличается более острым характером и быстрой скоростью прогрессирования от аневризмы больших размеров до формирования патологических сообщений между аортой и пищеводом, бронхами, что неизбежно ведёт к летальному исходу.

Литература [References]

1 Cocora M, Nechifor D, Lazar MA, Mornos A. Impending Aortic Rupture in a Patient with Syphilitic Aortitis. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:255-258. https://doi.org/10.2147/VHRM.S289455
2 Robayo-Amortegui H, Rojas-Perdomo J, Tuta-Quintero E, Valenzuela-Faccini N, Fuentes-Pérez C, Cely-Cely A, et al. Endocarditis and ascending aortic aneurysm with aortic valve insufficiency secondary to late syphilis: Case report. *Sci Prog*. 2024;107(4):368504241308956. https://doi.org/10.1177/00368504241308956
3 Chaudhary F, Faghihimehr A, Subedi Y, Hodanazari SM, Yousaf MN. Syphilitic Aortic Aneurysm: A Rare Entity in the Era of Antibiotics. *Cureus*. 2021;13(3):e13647. https://doi.org/10.7759/cureus.13647
4 Heggtveit HA. Syphilitic aortitis. A clinicopathologic autopsy study if 100 cases, 1950 to 1960. *Circulation*. 1964;29:346-355. https://doi.org/10.1161/01.cir.29.3.346
5 Лысенко А.В., Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Поляков Р.С., Магомедова Г.Ф. Хирургическое лечение пациента с сифилитическим аортитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;(5):123-128. Lysenko AV, Belov YuV, Charchyan ER, Polyakov RS, Magomedova GF. Surgical treatment of a patient with syphilitic aortitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;(5):123-128. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia2024051123
6 Bilman V, Bertoglio L, Melissano G, Chiesa R. Contained rupture of an aortic arch aneurysm in a patient with syphilitic aortitis. A case report. *J Vasc Bras*. 2022;20:e20210160. https://doi.org/10.1590/1677-5449.210160
7 De Araujo DB, Oliveira DS, Rovere RK, De Oliveira Filho UL. Aortic aneurysm in a patient with syphilis-related spinal pain and paraplegia. *Reumatologia*. 2017;55(3):151-153. https://doi.org/10.5114/reum.2017.68916
8 Paulo N, Cascarejo J, Vouga L. Syphilitic aneurysm of the ascending aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(2):223-225. https://doi.org/10.1093/icvts/ivr067
9 Wu VC, Yeh JK, Chen SW, Wu CL, Lin YS, Wu M, et al. Syphilis and cardiovascular risk: a Taiwanese registry. *Eur Heart J*. 2024;45(17):1512-1520. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae183
10 Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(5):267-278. https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.05.001
11 Daisley H, George D, Daisley J. Acute dissection of a syphilitic saccular aneurysm of the ascending aorta and arch in a hypertensive patient – a rare phenomenon. *Autops Case Rep*. 2024;14:e2024475. https://doi.org/10.4322/acr.2024.475
12 Roberts WC, Kondapalli N. Operative Recognition of Syphilis of the Aorta. *Am J Cardiol*. 2018;122(5):898-904. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.030
13 Галяутдинова Л.Э., Басек И.В., Карпова Д.В., Митрофанова Л.Б., Боршевецкая А.А., Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика множественных аневризм аорты и магистральных сосудов сифилитической этиологии: клиническое наблюдение. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023;22(1):85-91. Galyautdinova LE, Basek IV, Karpova DV, Mitrofanova LB, Borsheveckaya AA, Trufanov GE. Radiodiagnosis of multiple syphilitic aneurysms and great vessels: case report. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(1):85-91. (In Russ.). https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-85-91
14 Новиков Ю.А., Кравченко Е.Н., Филиппов С.О. Случай кардиоваскулярного сифилиса. *Кардиология*. 2020;60(3):142-144. Novikov YuA, Kravchenko EN, Philippov SO. Case of cardiovascular syphilis. *Kardiologiia*. 2020;60(3):142-144. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n700
15 Yuan SM. Syphilitic aortic aneurysm. *Z Rheumatol*. 2018 ;77(8):741-748. https://doi.org/10.1007/s00393-018-0519-1
16 Farid FG, Schaffer JM, Foteh MI. Successful open repair of syphilitic thoracoabdominal aneurysm. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2024;10(5):101567. https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2024.101567
17 Yüksel UÇ, Asil S, Yıldırım E, Karpat MS, Görmel S, Fırtına S, et al. Endovascular Repair of Ruptured Aortic Aneurysm: A Single-Center Experience. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2024;52(2):88-95. https://doi.org/10.5543/tkda.2023.91628
18 Schmitz-Rixen T, Keese M, Hakimi M, Peters A, Böckler D, Nelson K, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm-epidemiology, predisposing factors, and biology. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(3):275-88. https://doi.org/10.1007/s00423-016-1401-8
19 Nikol S, Mathias K, Olinic DM, Blinc A, Espinola-Klein C. Aneurysms and dissections – What is new in the literature of 2019/2020 – a European Society of Vascular Medicine annual review. *Vasa*. 2020;49:1-36. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000865

20 Schmitz-Rixen T, Böckler D, Vogl TJ, Grundmann RT. Endovascular and Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(48):813-819. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0813
21 Lorenz P, Stallmach A, Sturm A, Jansen PL. Leitlinienreport der aktualisierten S3-Leitlinie «Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn» der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2022;60(3):e228-e235. https://doi.org/10.1055/a-1713-4138
22 Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(1):2-77.e2. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044
23 Al-Thani H, Wahlen BM, El-Menyar A, Hussein A, Sadek A, Fares A, et al. Presentation, management and outcome of aorto-esophageal fistula in young patients: two case-reports and literature review. *J Surg Case Rep*. 2021;2021(6):rjab213. https://doi.org/10.1093/jscr/rjab213
24 Aparicio-López D, Cantín Blázquez S, Marzo Álvarez AC, Herrando Medrano M, Ligorred Padilla LA. Aorto-esophageal fistula secondary after thoracic endovascular aortic repair. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;115(4):212-213. https://doi.org/10.17235/reed.2023.9526/2023. PMID: 36866834
25 Rawala MS, Badami V, Rizvi SB, Nanjundappa A. Aortoesophageal Fistula: A Fatal Complication of Thoracic Endovascular Aortic Stent-Graft Placement. *Am J Case Rep*. 2018;19:1258-1261. https://doi.org/10.12659/AJCR.911441
26 Муслимов Р.Ш., Даниелян Ш.Н., Попова И.Е., Черная Н.Р. Аортопищеводный свищ: этиопатогенез и диагностика (обзор литературы). *Вестник Хирургии*. 2020;179(6):89-93. Muslimov RSh, Danielyan ShN, Popova IE, Chernaya NR. Aotric esophageal fistula: etiopathogenesis and diagnostics (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(6):89-93. (In Russ.). https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-6-89-93
27 Somers T, Klarenbeek BR, Kouijzer IJE, Verhagen AFTM, Verkroost MWA. Surviving the nonsurvivable combination of a mycotic aneurysm progressing into a concomitant aorto-bronchial- and aorto-esophageal fistula, a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):289. https://doi.org/10.1186/s13019-023-02387-y
28 Pahwa S, Bhattacharya S, Mukhopadhyay S, Verma A. Aorto-esophageal fistula: successful open surgical management of two cases. *J Surg Case Rep*. 2020;2020(6):rjaa114. https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa114
29 Staniforth E, Ttofi I, Ttofi J, Perinparajah V, Vijjhalwar R, Uberoi R, et al. Long-term outcomes in thoracic aortic surgery: 11 year single centre experience. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19(1):671. https://doi.org/10.1186/s13019-024-03153-4
30 Son SA, Lee DH, Kim GJ. Patch aortoplasty and anatomical lung resection in a patient with aortobronchial fistula due to aortic psuedoaneurysm. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(4):416-419. https://doi.org/10.1007/s12055-020-00939-8
31 Yunus K, Ahmadzai H, Dunlop EN, Thomson A. Endoscopic View of the Aorta Through the Oesophagus: An Unusual Complication Post Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Case Rep Gastrointest Med*. 2025;2025:6277906. https://doi.org/10.1155/crgm/6277906
32 Попова И.Е., Даниелян Ш.Н., Погодина А.Н., Черная Н.Р., Муслимов Р.Ш., Миронов А.В. и др. Особенности диагностики и неотложной хирургической помощи при аорты-пищеводном свище. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2020;26(3):108-114. Popova IE, Danielyan ShN, Pogodina AN, Chernaya NR, Muslimov RSh, et al. Features of diagnosis and emergency surgical treatment of aortic-esophageal fistula. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(3):108-114. (In Russ.)
33 Czerny M, Reser D, Eggebrecht H, Janata K, Sodeck G, Etz C, et al. Aorto-bronchial and aorto-pulmonary fistulation after thoracic endovascular aortic repair: an analysis from the European Registry of Endovascular Aortic Repair Complications. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;48(2):252-257. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu443
34 Kotelis D, Gombert A, Jacobs MJ. Treatment of post-thoracic endovascular aortic repair aorto-esophageal fistula-only radical surgery can be effective: techniques and sequence of treatment. J Thorac Dis. 2018;10(6):3869-3873. https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.25
35 Yie K. Cough, Aortobronchial Fistula, and Air Migration in the Remnant Aneurysm Sac: An Unforeseen Path? *Ann Vasc Dis*. 2020;13(1):93-95. https://doi.org/10.3400/avd.cr.19-00118
36 Yadav A, Shrestha UK, Shrestha KR, Gurung D. Thoracic aortic aneurysm causing aorto-esophageal fistula-our experience with a rare disease. *J Surg Case Rep*. 2020;2020(7):rjaa242. https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa242

Авторская справка

Черная Наталья Рэсовна
Канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0001-8913-9321
Вклад автора: написание рабочего варианта рукописи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Лосева Валерия Владимировна
Студент Института биомедицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговского Университета).
ORCID 0009-0008-5498-9287
Вклад автора: поиск и анализ литературы, написание рабочего варианта рукописи, редактирование.

Горшков Никита Сергеевич
Врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-2876-7997
Вклад автора: поиск и анализ литературы, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Author's reference

Natal'ya R. Chernaya
Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, endovascular surgeon of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0001-8913-9321
Author's contribution: writing the working version of the manuscript, editing, approval of the final version of the article.

Valeriya V. Loseva
Student of the Department of Biomedicine of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Pirogov University).
ORCID 0009-0008-5498-9287
Author's contribution: literature search and analysis, writing the working version of the manuscript, editing.

Nikita S. Gorshkov
Endovascular surgeon of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-2876-7997
Author's contribution: literature search and analysis, editing, approval of the final version of the article.

Селяев Владислав Сергеевич
Канд. мед. наук, младший научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-6989-831X
Вклад автора: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Николаева Елена Борисовна
Канд. мед. наук, старший научный сотрудник, торакальный хирург НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0001-5753-0043
Вклад автора: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Коков Леонид Сергеевич
Д-р мед. наук, академик РАН, руководитель научного отдела неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-3167-3692
Вклад автора: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Vladislav S. Selyaev
Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, cardiovascular surgeon of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-6989-831X
Author's contribution: editing, approval of the final version of the article.

Elena B. Nikolaeva
Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, thoracic surgeon of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0001-5753-0043
Author's contribution: editing, approval of the final version of the article.

Leonid S. Kokov
Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology and Cardiovascular Surgery of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-3167-3692
Author's contribution: editing, approval of the final version of the article.

Статья поступила 20.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 20th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
CASE DESCRIPTION

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.3
УДК 616.34-007.43-089.168-06:616-089.844

ВИДЕЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СЕРОМЫ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Ю.Б. Бусырев[1], Н.В. Карпов[1], Е.О. Уварова[1], Г.С. Гадлевский[2]

[1]ООО «Новая мировая хирургия», ул. Дзержинского, д. 16, г. Жуковский, 140181, Россия
[2]Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, г. Москва, 119991, Россия

Резюме. В настоящее время в хирургической практике нет однозначного консенсуса по лечению послеоперационных сером, в том числе передней брюшной стенки после абдоминопластики. «Золотым стандартом» остаётся послеоперационное наблюдение пациентов с выполнением ультразвукового исследования области операции и пункционное лечение сером. Однако такая тактика возможна лишь в раннем послеоперационном периоде. При безуспешности пункционного лечения эффективной считается тактика по иссечению мезотелиальной выстилки серомы. Такие операции традиционно проводятся открытым способом. Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение эндоскопической техники абляции выстилки большой хронической серомы, явившейся осложнением абдоминопластики. Пункционное и дренажное лечение в раннем послеоперационном периоде не дало результата, в связи с чем было принято решение об оперативном вмешательстве с использованием миниинвазивных технологий. Показан клинический пример успешного применения эндоскопической техники лечения большой (максимальный диаметр 22 см) хронической послеоперационной серомы передней брюшной стенки. Данная методика может быть использована в клинической практике как безопасный способ терапии подобных послеоперационных осложнений.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: послеоперационная серома / postoperative seroma [D049291 (Seroma)]; хроническая серома / chronic seroma [D049291 (Seroma)]; эндоскопическая операция / endoscopic surgery [D004724 (Endoscopy)]; абдоминопластика / abdominoplasty [D061645]; послеоперационные осложнения / postoperative complications [D011183]; аргоноплазменная коагуляция / argon plasma coagulation [D057908 (Argon Plasma Coagulation)]; передняя брюшная стенка / anterior abdominal wall [D034861 (Abdominal Wall)]; миниинвазивная хирургия / minimally invasive surgery [D019060 (Minimally Invasive Surgical Procedures)]; абляция / ablation [D055011 (Ablation Techniques)]; клинический случай / case report [D016022 (Case Reports as Topic)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Бусырев Ю.Б., Карпов Н.В., Уварова Е.О., Гадлевски Г.С. Видеэндоскопическая абляция большой подкожной послеоперационной серомы передней брюшной стенки. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):194–199. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.3

VIDEOENDOSCOPIC ABLATION OF A LARGE SUBCUTANEOUS POSTOPERATIVE ANTERIOR ABDOMINAL WALL SEROMA

Yuriy B. Busyrev[1], Nikolay V. Karpov[1], Elena O. Uvarova[1], Gleb S. Gadlevskiy[2]

[1]New World Surgery LLC., Dzerzhinsky St., 16, Zhukovsky, 140181, Russia
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya st., 8/2, Moscow, 119991, Russia

Abstract. Currently, there is no clear consensus in surgical practice on the treatment of postoperative seromas, including the anterior abdominal wall after abdominoplasty. The gold standard remains the postoperative observation of patients with ultrasound examination of the surgical area and puncture treatment with serom. However, such tactics are possible only in the early postoperative period. If puncture treatment is unsuccessful, the tactics of excision of the mesothelial lining of the seroma more effective. Such operations are performed through a large incision in the skin. The clinical case demonstrates the successful application of the endoscopic technique of ablation of the lining of a large chronic seroma, which was a complication of abdominoplasty. Puncture and drainage treatment in the early postoperative period did not yield results. A decision has been made on endoscopic treatment using minimally invasive technologies. A clinical example of the successful use of endoscopic techniques for the treatment of large (maximum diameter 22 cm) chronic postoperative anterior abdominal wall seroma is shown. This technique can be used in clinical practice as a safe way to treat such postoperative complications.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Cite as: Busyrev Yu.B., Karpov N.V., Uvarova E.O., Gadlevski G.S. Videoendoscopic ablation of a large subcutaneous postoperative anterior abdominal wall seroma. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):194–199. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.3

© Бусырев Ю.Б., Карпов Н.В., Уварова Е.О., Гадлевски Г.С., 2025
✉ Карпов Николай Владимирович, keins3@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Серома (лимфорея) – скопление тканевой жидкости в подкожной клетчатке ушитой раны, образующееся при разрыве мелких кровеносных сосудов, когда происходит просачивание плазмы крови и развивается вызванное повреждёнными клетками воспаление [1]. Наличие жидкостных скоплений, в том числе сером, является фактором риска развития инфекционных осложнений области операции, увеличения длительности пребывания пациента в стационаре и продолжительности времени реабилитации [2, 3]. Для диагностики серомы достаточно применения ультразвукового исследования (УЗИ) области вмешательства во время послеоперационного осмотра пациента [2]. Однако чётких критериев для выбора метода лечения на данный момент не разработано. Некоторые авторы настаивают на пункционном лечении под ультразвуковым контролем [4], другие предлагают вводить в полость серомы глюкокортикостероиды [5]. Такие методы показывают неплохие результаты только при лечении ранних сером. Как показывает практика, формирование капсулы с мезотелиальной выстилкой не позволяет избавиться от серомы даже при наличии длительно стоящего активного дренажа, что само по себе несёт риски инфицирования мягких тканей. В таких случаях показана активная хирургическая тактика, включающая широкий оперативный доступ с целью иссечения стенок полости серомы [6, 7].

Серома является наиболее распространённым осложнением абдоминопластики [8, 9]. Ввиду сложности механизмов образования послеоперационных сером, высокой вероятности рецидивирующего течения и важности косметического компонента оперативного доступа нами предложен способ эндоскопического лечения большой серомы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В январе 2025 года пациентка К., 42 лет, обратилась в отделение пластической хирургии клиники «Новая мировая хирургия» с жалобами на нарушение конфигурации живота после двух беременностей и двух родов. Основными жалобами пациентки были избытки мягких тканей передней брюшной стенки (ПБС), так называемый «беременный живот», наличие грыжевого выпячивания в области пупочного кольца.

Status Localis: у пациентки имеется морбидное ожирение 1 ст. Пациентка гиперстенического телосложения, развита правильно, рост 168 кг, вес 88 кг, индекс массы тела (ИМТ) 31. Обхват талии составляет 100 см. При внешнем осмотре отмечены массивные жировые отложения в области ПБС, боковых поверхностях туловища. Живот имеет значительное резидуальное округление в мезогастральной области, имеется кожно-жировой фартук, деформирующий фигуру. Толщина подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) – 2,5 см. В области пупочного кольца имеется грыжевое выпячивание в диаметре около 3,0 см, грыжевые ворота – до 1 см, симптом кашлевого толчка положительный. Диастаз прямых мышц живота 2 ст., расхождение прямых мышц живота – до 6 см в мезогастральной области.

Пациентке был выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Птоз и деформация мягких тканей передней брюшной стеки 3 ст. Гиперлипотрофия подкожно-жировой складки передней брюшной

Сопутствующие заболевания: Морбидное ожирение 1 ст. Вправимая неущемленная пупочная грыжа. Диастаз прямых мышц живота 2 ст.

Показаниями к операции послужили: жалобы эстетического характера, наличие пупочной грыжи, наличие диастаза прямых мышц живота (рис. 1).



Рисунок 1. Вид ПБС пациентки до абдоминопластики (сбоку и прямо)
Figure 1. Anterior abdominal wall before abdominoplasty (sideways and straight)

Пациентке проводилась стандартная предоперационная подготовка: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, биохимический анализ (БХ) крови, группа крови и резус фактор, серологическое исследование крови на носимые инфекции, УЗИ брюшной полости, УЗИ вен нижних конечностей, профилактика тромбоэмболических осложнений (Фраксипарин 0,3 п/к предоперационно), профилактика инфекционных осложнений (Амоксиклав 1000+200 в/в за 30 минут до операции), компрессионный трикотаж (эластические чулки компрессия 2 ст.) на нижние конечности.

01.2025 выполнено сочетанное оперативное вмешательство: «Липосакция. Абдоминопластика с ушиванием диастаза прямых мышц живота. Герниопластика пупочной грыжи местными тканями».

Предоперационная разметка проводилась в положении стоя и затем в положении лёжа. Проводи-

лась фото и видеодокументирование проблемных зон с согласия пациентки. В положении стоя отмечали срединную линию от мечевидного отростка до лобка. Размечали нижнюю поперечную линию, отступя на 7,0 см от вульвы. Верхняя поперечная линия идёт тотчас над пупком от латерального края правой поперечной мышцы до латерального края левой поперечной мышцы. Длина верхней линии, идущей перпендикулярно срединной линии, примерно равна нижней, надлобковой линии. После нанесения разметки выполняли захватывание кожно-жирового избытка, в положении сидя и лёжа, в подтверждении того, что края раны закроются без избыточного натяжения. В нанесении разметки всегда используется линейка для соблюдения симметрии правой и левой стороны. Далее проводили плавные линии от центральных линий внизу по направлению к подвздошным остям, отступя от паховых складок не менее 3 см. Также вверху проводили фигурные линии, идущие вниз от центральной разметки.

Техника операции

Под эндотрахеальным наркозом в положении лёжа на животе производится трёхкратная обработка операционного поля раствором Бетадин. Производится инфильтрация ПЖК боковых отделов живота Физиологическим раствором 0,9% с Адреналином (1 мг на 1000 мл). Мы не используем Лидокаин при проведении липосакции. Далее проводится аспирация жира вакуумным отсосом. Затем, в положении лёжа на спине после повторной трёхкратной обработки, проводится инфильтрация кожных разрезов физиологическим раствором с адреналином.

Производится разрез округлой формы, окаймляющий пупочное кольцо. Далее пупочное кольцо и стебель выделяются при помощи ножниц Метценбаума до фасции. Выполняется разрез кожи в надлобковой области послойно до мышечной фасции. Затем проводится разрез от ранее выделенного пупочного кольца до нижней линии вертикально. Мобилизация кожно-жирового лоскута продолжается по направлению к рёберным краям и далее идет только в направлении мечевидного отростка. Далее выполняется ушивание белой линии живота по краям прямых мышц живота двурядным швом нитью PDS 0, второй нитью Nurolon 0. Производится иссечение лоскутов: сначала удаляется правый лоскут, производится взвешивание лоскута, аналогичное действие выполняется слева. Верхние края кожи сводятся с нижними, накладывается адаптационные швы. Отступая не менее 10–11 см от нижнего разреза на коже строго на срединной линии выполняется кожный разрез полулунной формы, соответствующий диаметру пупка. Между кожно-жировым лоскутом и апоневрозом накладываются тракционные швы нитью Vicryl 2/0. Через отдельные проколы кожи устанавливаются два активных дренажа по Редону в область операции. Края верхнего и нижнего лоскута сближаются, рана послойно ушивается. Непрерывный кожный шов нитью Monocryl 3/0. Пупок также фиксируется непрерывным косметическим швом нитью Monocryl 4/0.

Послеоперационные раны укрываются марлевыми повязками с Бетадином (при условии отсутствия аллергии на йод), надевается постоперационное компрессионное белье.

При динамическом наблюдении данных за значимые жидкостные скопления в области операции не получено, дренажи из ПЖК удалены на 3-и сутки. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки, контрольный осмотр через 7 суток и 2 недели после операции (рис. 2).



Рисунок 2. Вид ПБС пациентки через 2 недели после операции (прямо)
Figure 2. Anterior abdominal wall after 2 weeks (straight)

Через 17 дней после операции пациентка обратилась в амбулаторном порядке в связи с жалобами на распирание в области шва. При УЗИ выявлено значимое жидкостное скопление (толщина гиподенсного слоя – до 4 см, длина – до 35 см) под кожным лоскутом. В асептических условиях выполнена пункция 500 мл серозной жидкости под контролем УЗИ. В динамике подобные пункции выполнялись каждые 3–4 дня на протяжении месяца без значимого эффекта. Введение 2 мл препарата Дипроспан двукратно с интервалом 7 суток без эффекта. Через месяц после абдоминопластики под местной анесте-

зией установлен дренаж в полость серомы. Ежедневный дебит составлял первую неделю 70 мл, вторую – до 25 мл в сутки. Дренаж удалён через 2 недели после прекращения отхождения жидкости. При контрольном осмотре через 7 суток после удаления дренажа на УЗИ вновь выявлена жидкость, удалена пункционно. Было принято решение об оперативном лечении, с учётом пожеланий пациентки предпринята попытка вмешательства с использованием эндоскопического оборудования.

В марте 2025 года пациентке был выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание (МКБ-10: T88): Хроническая рецидивирующая серома подкожной клетчатки передней брюшной стенки.

Сопутствующие заболевания (E66.0): Морбидное ожирение 1 ст.

19.03.2025 выполнено оперативное вмешательство: Видеоэндоскопическая санация, аргоноплазменная абляция полости серомы. Дренирование полости серомы.

Особенности операции: два доступа для 5 мм троакаров в проекции послеоперационного рубца (рис. 3) надлобковой области, абляция полости серомы аргоноплазменной коагуляцией (рис. 4), грубая обработка стенок кисты крючком с монополярной коагуляцией, дренирование полости серомы двумя силиконовыми дренажами по Редону через троакарные раны (рис. 5), введение в полость серомы метилурациловой мази (рис. 6).

Пациентка выписана на следующие сутки в удовлетворительном состоянии. Послеоперационный период протекал без особенностей, однократный подъём температуры тела до 37,8 °С был купирован приёмом стандартной дозы парацетамола. Средний дебит по дренажам первые три дня составил 30–40 мл, с четвёртого дня – 5-10 мл. Дренажи удалены амбулаторно на 10 сутки. В дальнейшем при контрольных осмотрах сохранялась полоска жидкости в полости серомы 1–2 мм, отмечена резорбция на 14 день после операции.

От пациентки получено письменное добровольное информированное согласия на публикацию описаний клинического случая, результатов обследования и лечения (06.04.2025).

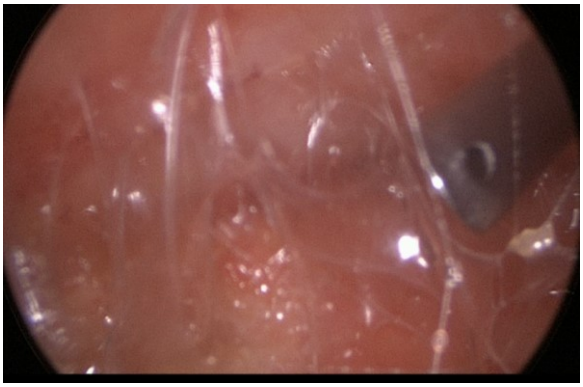


Рисунок 3. Вид полости серомы с установленным дополнительным 5 мм троакаром
Figure 3. View of the seroma cavity with an additional 5 mm trocar installed

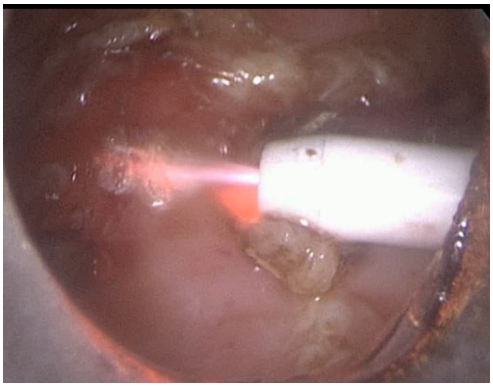


Рисунок 4. Процесс абляции стенок серомы аргоноплазменным коагулятором
Figure 4. The process of ablation of seroma walls with argon plasma coagulator

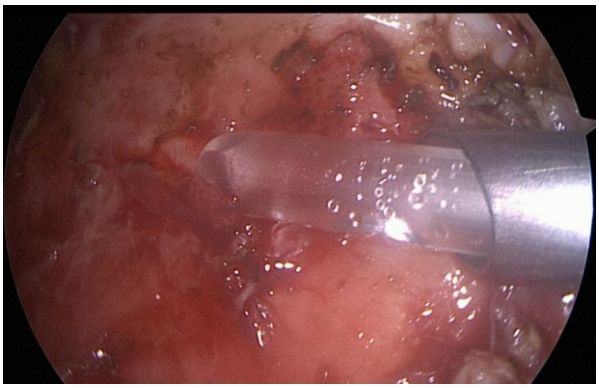


Рисунок 5. Установка дренажа через 5 мм троакар
Figure 5. Installation of drainage through a 5 mm trocar



Рисунок 6. Аппликация метилурациловой мази в полость серомы
Figure 6. Application of methyluracil ointment into the seroma cavity

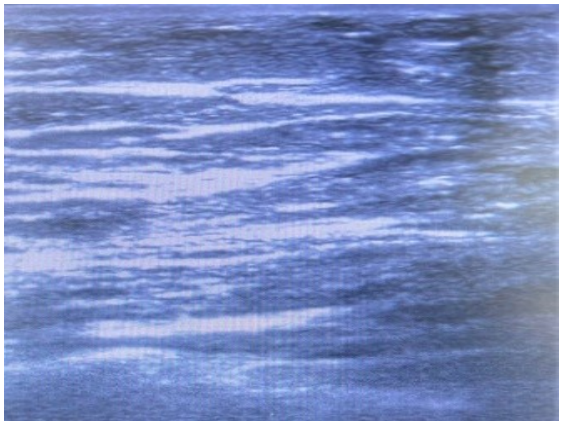


Рисунок 7. УЗИ мягких тканей передней брюшной стенки через 1 месяц после операции. Жидкостные скопления не определяются
Figure 7. Ultrasound of the soft tissues of the anterior abdominal wall 1 month after surgery. Fluid accumulations are not detected

ОБСУЖДЕНИЕ

Результат лечения можно интерпретировать как успешное применение миниинвазивных технологий для лечения хронических подкожных сером. В сравнении с существующими способами хирургических пособий, которые включают широкое иссечение капсулы или выстилки серомы через большие разрезы, эндоскопическое вмешательство значительно уменьшает операционную травму, болевой синдром, и, как следствие, дозировку и длительность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в послеоперационном периоде. К сожалению, данных о подобных подходах в литературе встречается крайне мало, в связи с чем эндоскопический способ лечения сером может послужить основой для дальнейших исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения послеоперационных сером является актуальной для каждого практикующего хирурга. В большинстве случаев достаточно пункционного лечения для эвакуации содержимого и облитерации полости серомы. Однако хронические серомы с сформировавшимися стенками являются показанием для хирургической коррекции области первичной операции. В случае вмешательств, выполненных по эстетическим показаниям, проблемой является выбор способа оперативного доступа для коррекции серомы. Нами успешно опробован эндоскопический способ лечения послеоперационной серомы с абляцией полости аргоноплазменной коагуляцией. При таком подходе минимизируется операционная травма (нет больших разрезов), ускоряется срок восстановления (пребывание в палате 1 сутки), сохраняется эстетика ПБС (установка троакаров через рубец после первичной операции), снижена дозировка и длительность приёма НПВС в послеоперационном периоде. Таким образом, эндоскопическое лечение хронических сером может стать новым словом в решении этой частой проблемы и требует дальнейшей практики для полноценной оценки эффективного предложенного метода.

Литература [References]

1 Корнеев К. В. Современные направления профилактики лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных мастэктомий (обзор литературы). *Вестник РНЦРР*. 2012;12. Korneev K. V. Current trends in the prevention of lymphorrhea in breast cancer patients after radical mastectomies (literature review). *Vestnik RNTSRR*. 2012;12. (In Russ.)

2 Деговцов Е.Н., Колядко П.В. Диагностика и лечение серомы после герниопластики передней брюшной стенки с использованием сетчатого импланта. *Хирургия*. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;1:99-102. Degovtsov EN, Kolyadko PV. Diagnosis and treatment of seroma after anterior abdominal wall hernia repair by using of mesh implant. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;1:99-102. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia2018199-102

3 Xie, Hy., Chen, B., Shen, J. et al. Risk factors and clinical impact of seroma formation following laparoscopic inguinal hernia repair: a retrospective study. *BMC Surg*. 2024;24:274. https://doi.org/10.1186/s12893-024-02574-1

4 Кузнецов А.В., Шестаков В.В., Алексеев Б.В. Ведение пациентов с серомами после грыжесечений в раннем послеоперационном периоде. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;1-2. Kuznetsov A.V., Shestakov V.V., Alekseev B.V. Management of patients with seromas after herniation in the early postoperative period. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;1-2. (In Russ.)

5 Патент РФ на изобретение № RU 2 697 196 C1, 2019г. Кчибеков Э.А. с соавт. Способ лечения сером в послеоперационном периоде у больных с вентральными грыжами. Patent for Invention No. RU 2 697 196 C1, 2019. Kchibekov E.A. et al. A method of treating seromas in the postoperative period in patients with ventral hernias (In Russ.) URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=0002697058&TypeFile=html

6 Stanczyk, M., Grala, B., Zwierowicz, T. et al. Surgical resection for persistent seroma, following modified radical mastectomy. *World J Surg Onc*. 2007;5:104. https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-104

7 Kato S, Sakai T, Kusano M, Koezuka S, Otsuka H, Azuma Y, Kurose Y, Tochigi N, Iyoda A. Resection of a rapidly growing chest wall cyst: a case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg Cases*. 2023 Nov 16;2(1):97. PMID: 39516969; PMCID: PMC11533449. https://doi.org/10.1186/s44215-023-00121-7

8 Ardehali B, Fiorentino F. A Meta-Analysis of the Effects of Abdominoplasty Modifications on the Incidence of Postoperative Seroma. *Aesthet Surg J*. 2017 Oct 16;37(10):1136-1143. PMID: 28482000; https://doi.org/10.1093/asj/sjx051

9 Nanouk van der Sluis N, van Dongen JA, Caris FLS, Wehrens KME, Carrara M, van der Lei B. Does Scarpa's Fascia Preservation in Abdominoplasty Reduce Seroma? A Systematic Review. *Aesthet Surg J*. 2023 Jun 14;43(7):NP502-NP512. PMID: 36747469; PMCID: PMC10264224; https://doi.org/10.1093/asj/sjad024

Авторская справка

Бусырев Юрий Борисович
Главный врач, хирург, онколог, ООО «Новая мировая хирургия».
ORCID 0000-0002-5475-4284; Yubusyrev@yandex.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Карпов Николай Владимирович
Заместитель главного врача, врач-хирург, флеболог, ООО «Новая мировая хирургия».
ORCID 0000-0002-7560-0524; keins3@yandex.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Уварова Елена Олеговна
Канд. мед. наук, врач пластический хирург, ООО «Новая мировая хирургия».
dr.elenauvarova@gmail.com
Вклад автора: анализ литературных источников по теме исследования, интерпретация данных.

Гадлевский Глеб Сергеевич
Ассистент кафедры общей хирургии Института клинической медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID 0000-0003-0547-2085; Gadlevskiy@yandex.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Author's reference

Yuriy B. Busyrev
Chief Physician, Surgeon, Oncologist, New World Surgery LLC.
ORCID 0000-0002-5475-4284; Yubusyrev@yandex.ru
Author's contribution: data acquisition, analysis, and interpretation.

Nikolay V. Karpov
Deputy Chief Physician, Surgeon, Phlebologist, New World Surgery LLC.
ORCID 0000-0002-7560-0524; keins3@yandex.ru
Author's contribution: data acquisition, analysis, and interpretation.

Elena O. Uvarova
Cand. Sci. (Med.), Plastic Surgeon, New World Surgery LLC.
dr.elenauvarova@gmail.com
Author's contribution: literature review, data interpretation.

Gleb S. Gadlevskiy
Assistant Professor, Department of General Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University).
ORCID 0000-0003-0547-2085; Gadlevskiy@yandex.ru
Author contributions: data acquisition, analysis, and interpretation.

Статья поступила 17.09.2025
Одобрена после рецензирования 15.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 17th 2025
Approwed after reviewing December, 15th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
CASE DESCRIPTION

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.4
УДК 616.98:578.828HIV]-036.12-06:616.832-002.828]-07-08-092

КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.Е. Круглов[1, 2], Д.Д. Круглова[3], А.В. Жестков[1]

[1]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия
[2]Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, ул. Лесопарковая, д. 4, г. Санкт- Петербург, 195043, Россия
[3]Мелитопольская областная больница, ул. Кизиярская, д. 55/1, г. Мелитополь, 272318, Россия

Резюме. *Введение.* Криптококковый менингит остаётся одной из наиболее летальных оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ с показателями смертности от 30% до 75% в зависимости от географического региона и своевременности начала терапии. Своевременная диагностика затруднена из-за неспецифической клинической картины и отсутствия классических менингеальных знаков у большинства пациентов, что требует высокой настороженности клиницистов при ведении больных с глубокой иммуносупрессией. *Цель:* провести проспективный анализ клинического случая криптококкового менингоэнцефалита у пациента с глубокой иммуносупрессией на фоне ВИЧ-инфекции с критической оценкой диагностических и терапевтических подходов, выявлением системных проблем и формулированием практических рекомендаций по предотвращению подобных случаев в будущем. *Материалы и методы.* Проведён детальный ретроспективный анализ медицинской документации пациента мужского пола 46 лет с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б, получавшего антиретровирусную терапию. Пациент поступил в региональный инфекционный стационар с жалобами на цефалгию, лихорадку и нарушение сознания. Выполнено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включавшее четыре люмбальные пункции с исследованием спинномозговой жидкости, магнитно-резонансную и компьютерную томографию головного мозга, иммунологические исследования. Проведены консультации смежных специалистов, включая телемедицинскую консультацию федерального центра. *Результаты.* Несмотря на комплексное обследование и проводимое лечение, включавшее антимикотическую терапию, пациент скончался через 27 дней от момента госпитализации вследствие прогрессирующего отёка головного мозга на фоне криптококкового менингоэнцефалита. Диагноз криптококковой инфекции был подтверждён только при третьей люмбальной пункции, что привело к задержке специфической терапии на 19 дней. Выявлены критические недостатки в ведении пациента, включая субоптимальное дозирование противогрибковых препаратов и отсутствие применения амфотерицина В – препарата первой линии терапии криптококкового менингита. *Заключение.* Данный клинический случай убедительно демонстрирует необходимость внедрения рутинного скрининга на криптококковый антиген у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, проведения повторных исследований ликвора при отрицательных первичных результатах в условиях сохраняющейся высокой клинической подозрительности, а также строгого соблюдения рекомендуемых доз антимикотических препаратов с первых дней подозрения на криптококковую инфекцию. Критический анализ ошибок в диагностике и лечении позволяет сформулировать конкретные практические рекомендации для улучшения исходов у этой крайне уязвимой группы пациентов.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: ВИЧ-инфекция / HIV Infections [D015658]; криптококковый менингит / meningitis, cryptococcal [D016919]; иммуносупрессия / immunocompromised host [D016867]; антимикотическая терапия / antifungal agents [D000935]; диагностические ошибки / diagnostic errors [D003951]; летальный исход / fatal outcome [D017809]; клинический случай / case reports / PT [D002363].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Круглов Е.Е., Круглова Д.Д., Жестков А.В. Криптококковый менингоэнцефалит у пациента с ВИЧ-инфекцией: критический анализ диагностики и лечения. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):200–216. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.4

© Круглов Е.Е., Круглова Д.Д., Жестков А.В., 2025
✉ Круглов Егор Евгеньевич, krugegr@rambler.ru

CRYPTOCOCCAL MENINGOENCEPHALITIS IN A PATIENT WITH HIV INFECTION: CRITICAL ANALYSIS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Egor E. Kruglov[1, 2], Dar'ya D. Kruglova[3], Aleksandr V. Zhestkov[1]

[1]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia
[2]State Research and Testing Institute of Military Medicine, Lesoparkovaya St., 4, St. Petersburg, 195043, Russia
[3]Melitopol Regional Hospital, Kiziyarskaya St., 55/1, Melitopol, 272318, Russia

Abstract. *Introduction.* Cryptococcal meningitis remains one of the most lethal opportunistic infections in patients with HIV, with mortality rates ranging from 30% to 75% depending on geographic region and timeliness of treatment initiation. Timely diagnosis is challenging due to non-specific clinical presentation and absence of classic meningeal signs in the majority of patients, requiring high clinical suspicion when managing patients with profound immunosuppression. *Objective.* To conduct a prospective analysis of a clinical case of cryptococcal meningoencephalitis in a patient with profound immunosuppression due to HIV infection, with critical evaluation of diagnostic and therapeutic approaches, identification of systemic problems, and formulation of practical recommendations to prevent similar cases in the future. *Materials and methods.* A detailed retrospective analysis of medical documentation was performed for a 46-year-old male patient with HIV infection stage 4B receiving antiretroviral therapy. The patient was admitted to a regional infectious disease hospital with complaints of cephalgia, fever, and altered consciousness. Comprehensive laboratory and instrumental examination was performed, including four lumbar punctures with cerebrospinal fluid analysis, magnetic resonance and computed tomography of the brain, and immunological studies. Consultations with related specialists were conducted, including telemedicine consultation with a federal center. *Results.* Despite comprehensive examination and ongoing treatment including antimycotic therapy, the patient died 27 days after admission due to progressive cerebral edema secondary to cryptococcal meningoencephalitis. The diagnosis of cryptococcal infection was confirmed only at the third lumbar puncture, resulting in a 19-day delay in specific therapy. Critical deficiencies in patient management were identified, including suboptimal dosing of antifungal agents and absence of amphotericin B administration–the first-line drug for cryptococcal meningitis treatment. *Conclusion.* This clinical case convincingly demonstrates the necessity of implementing routine screening for cryptococcal antigen in patients with CD4+ lymphocyte counts below 100 cells/μL, performing repeat cerebrospinal fluid examinations when initial results are negative in the setting of persistent high clinical suspicion, and strict adherence to recommended doses of antimycotic agents from the first days of suspected cryptococcal infection. Critical analysis of diagnostic and therapeutic errors enables formulation of specific practical recommendations for improving outcomes in this extremely vulnerable patient population.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sources of financing. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Kruglov E.E., Kruglova D.D., Zhestkov A.V. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with HIV infection: critical analysis of diagnosis and treatment. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):200–216. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.4

ВВЕДЕНИЕ

Криптококковый менингоэнцефалит представляет собой жизнеугрожающую оппортунистическую инфекцию центральной нервной системы, вызываемую дрожжеподобными грибами *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*. У пациентов с ВИЧ-инфекцией криптококкоз развивается преимущественно при состоянии глубокой иммуносупрессии, характеризующемся снижением уровня CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, причём наиболее высокий риск наблюдается при падении этого показателя ниже 100 клеток/мкл. Заболевание характеризуется чрезвычайно высокой летальностью даже при своевременно начатом лечении, что обусловлено как особенностями патогена, так и тяжестью иммунодефицита у данной категории пациентов.

В глобальном масштабе криптококковый менингит остаётся одной из ведущих причин смертности среди людей, живущих с ВИЧ. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 220 тысяч случаев криптококкового менингита, из которых приблизительно 181 тысяча заканчиваются летальным исходом. Показатели смертности варьируют от 30% до 75% в зависимости от географического региона, экономического развития страны, доступности современных противогрибковых препаратов и своевременности начала специфической терапии. В странах с ограниченными ресурсами здравоохранения смертность достигает максимальных значений, что подчёркивает критическую важность не только ранней диагностики, но и обеспечения доступности эффективных схем лечения.

Клиническая картина криптококкового менингоэнцефалита отличается значительным полиморфизмом и часто характеризуется постепенным, подострым началом, что существенно затрудняет своевременную диагностику. Наиболее частыми симптомами являются длительная головная боль диффузного или локализованного характера и лихорадка, которые могут сохраняться в течение нескольких недель до момента обращения за медицинской помощью. Важной особенностью, осложняющей клиническую диагностику, является тот факт, что классические менингеальные симптомы, такие как ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского, выявляются лишь у каждого пятого пациента с подтверждённым криптококковым менингитом. Это обстоятельство требует особой настороженности клиницистов при ведении паци-

ентов с выраженным иммунодефицитом, поскольку отсутствие типичных менингеальных знаков не может служить основанием для исключения криптококковой инфекции центральной нервной системы.

Современные международные клинические рекомендации по лечению криптококкового менингоэнцефалита чётко определяют необходимость проведения индукционной терапии высокими дозами амфотерицина В в комбинации с флуцитозином как «золотого стандарта» лечения. Данная схема демонстрирует наилучшие результаты в отношении выживаемости пациентов и микологического излечения. Однако на практике применение этих рекомендаций часто оказывается затруднительным или невозможным в связи с недоступностью препаратов, высокой стоимостью лечения, опасениями относительно токсичности амфотерицина В, особенно его обычной формы, или недостаточной осведомленностью клиницистов о современных протоколах лечения. Это приводит к использованию субоптимальных схем терапии и, как следствие, к неудовлетворительным исходам даже в тех случаях, когда диагноз был установлен своевременно.

Помимо терапевтических аспектов, существенной проблемой остаётся и диагностика криптококковой инфекции. Несмотря на наличие высокочувствительных и специфичных методов, таких как определение криптококкового антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, эти исследования не всегда доступны в учреждениях первого уровня оказания помощи. Традиционные методы микроскопии с окраской тушью и культуральное исследование, хотя и являются информативными, могут давать отрицательные результаты на ранних стадиях заболевания или при низкой грибковой нагрузке, что требует повторных исследований при сохраняющейся клинической подозрительности.

Данная статья представляет детальный анализ клинического случая криптококкового менингоэнцефалита с фатальным исходом у пациента с ВИЧ-инфекцией в стадии глубокой иммуносупрессии. Особое внимание уделяется критическому разбору диагностических и терапевтических решений, выявлению системных проблем в ведении таких пациентов, а также формулированию практических рекомендаций, направленных на предотвращение подобных случаев в будущем. Авторы надеются, что честный анализ допущенных ошибок и их последствий будет полезен как практикующим клиницистам, так и организаторам здравоохранения для улучшения качества помощи этой крайне уязвимой категории пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Информация о пациенте и анамнез

В региональный инфекционный стационар 26 марта 2025 года бригадой скорой медицинской помощи был доставлен пациент мужского пола в возрасте 46 лет с предварительным диагнозом менингита. При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную общую слабость и астению, интенсивную головную боль с преимущественной локализацией в затылочной области, головокружение, лихорадку с максимально зафиксированной температурой 39,2 °C, нарушение координации движений и атаксию, многократную рвоту, не приносящую облегчения, а также полное отсутствие аппетита.

Из анамнеза заболевания установлено, что в течение нескольких месяцев, предшествовавших настоящей госпитализации, пациент отмечал прогрессирующее ухудшение состояния здоровья, проявлявшееся повышением температуры тела до 39,5 °C, регулярными головными болями различной интенсивности и одышкой при физической нагрузке. С 10 по 21 марта 2025 года пациент уже находился на стационарном лечении в том же медицинском учреждении с диагнозом левосторонней бронхопневмонии, на фоне которой в качестве сопутствующего диагноза была указана ВИЧ-инфекция в стадии 4Б, фазе прогрессирования, на фоне приёма антиретровирусной терапии. После завершения курса антибактериальной терапии и улучшения состояния пациент был выписан и вернулся к своей профессиональной деятельности, связанной с управлением станками с числовым программным управлением. Однако уже 25 марта состояние его здоровья вновь резко ухудшилось, температура тела повысилась до 37,8 °C, усилилась головная боль, появилось нарушение координации, что и послужило поводом для повторного обращения за медицинской помощью.

Анамнез жизни пациента включал следующие значимые моменты. Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в 2006 году, когда пациент состоял на учете в Центре профилактики и борьбы со СПИД. В качестве наиболее вероятного пути заражения был установлен внутривенный приём наркотических средств в анамнезе, хотя пациент сообщал, что прекратил употребление наркотиков более 15 лет назад. Критически важным обстоятельством является то, что антиретровирусная терапия была начата только в 2010 году, то есть с четырёхлетней задержкой от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции. Эта задержка в начале АРТ имела значительное негативное влияние на дальнейшее течение заболевания и развитие иммунодефицита. Назначенная схема АРТ включала ежедневный пероральный приём трёх препаратов: ламивудина в

дозировке 300 мг, тенофовира в дозировке 300 мг и долутегравира в дозировке 50 мг. Пациент утверждал, что принимает препараты регулярно, без пропусков, что подтверждалось достижением неопределяемого уровня вирусной нагрузки.

Особого внимания заслуживает информация, полученная со слов пациента, о том, что в 2019 году он перенёс криптококковый менингит. Однако медицинская документация, которая могла бы подтвердить этот эпизод заболевания, отсутствовала, так как пациент не предоставил соответствующую выписку. Это обстоятельство вызывает несколько важных вопросов: был ли предыдущий эпизод действительно криптококковым менингитом и был ли он адекватно пролечен; получал ли пациент вторичную профилактику криптококковой инфекции; могла ли нынешняя клиническая картина представлять собой рецидив недолеченной инфекции или реинфекцию новым штаммом возбудителя. Эти вопросы остались без однозначного ответа, но они подчёркивают важность тщательного сбора анамнеза и документирования предшествующих эпизодов оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Дополнительным значимым фактором анамнеза являлось наличие хронического вирусного гепатита С. Со слов пациента, в 2021 году он прошёл курс противовирусной терапии, направленной на эрадикацию вируса гепатита С, с использованием современных препаратов прямого противовирусного действия. Результаты лечения гепатита С были расценены как успешные. Согласно данным лабораторного обследования, проведённого в начале 2025 года, уровень РНК ВИЧ в крови составлял менее 50 копий/мл, что свидетельствовало о достижении вирусологической супрессии на фоне АРТ. Однако при этом уровень CD4+ лимфоцитов составлял лишь 123 клетки/мкл, что указывало на сохраняющийся выраженный иммунодефицит, несмотря на подавление репликации вируса. Такое сочетание вирусологического успеха с иммунологической недостаточностью является известным феноменом у части пациентов, длительно живущих с ВИЧ, и значительно повышает риск развития оппортунистических инфекций.

Клиническая картина при поступлении

При объективном обследовании на момент поступления в приёмно-диагностическое отделение состояние пациента было расценено как среднетяжёлое. Тяжесть состояния была обусловлена преимущественно наличием общемозговой симптоматики и признаками инфекционно-токсического синдрома. Оценка по шкале комы Глазго составила 15 баллов, что соответствовало ясному сознанию. Пациент был доступен к продуктивному контакту, отвечал на вопросы адекватно, однако отмечалась выраженная заторможенность и гиподинамия. Кожные покровы были чистыми, бледной окраски, без высыпаний или других патологических изменений. Зрачки правого и левого глаза были одинакового размера, фотореакция сохранена с обеих сторон. Видимые слизистые оболочки имели бледно-розовую окраску, без патологических высыпаний или налётов. Периферических отёков не определялось. Состояние подкожно-жировой клетчатки оценивалось как нормальное, признаков истощения не отмечалось. Периферические лимфатические узлы не пальпировались, что является нетипичным для генерализованной криптококковой инфекции, при которой может наблюдаться лимфаденопатия.

При исследовании костно-мышечной системы патологических изменений выявлено не было. Аускультативно над лёгкими определялось ослабленное жёсткое дыхание, хрипы не выслушивались. Со стороны сердечно-сосудистой системы при аускультации тоны сердца были ясными, ритмичными, патологические шумы не определялись. Артериальное давление составляло 130 и 82 мм ртутного столба, что находилось в пределах нормальных значений. Частота сердечных сокращений составляла 78 ударов в минуту, что также соответствовало нормальным показателям. Сатурация кислорода крови, измеренная методом пульсоксиметрии, составляла 96%, что является приемлемым значением. Частота дыхательных движений была 16 в минуту. Температура тела на момент осмотра составляла 36,7 °С, что объяснялось предшествующим приёмом жаропонижающих препаратов.

При пальпации живот был мягким, безболезненным во всех отделах. Печень и селезёнка не пальпировались, что не исключало, однако, их увеличения, которое было впоследствии подтверждено при инструментальных исследованиях. Диурез был достаточным, область почек на вид не была изменена, симптом Пастернацкого был отрицательным с обеих сторон. Стул был оформленным, нормально окрашенным, без примесей крови или слизи.

Критически важными для диагностики были результаты исследования менингеальных симптомов. При обследовании определялась ригидность затылочных мышц, что является патогномоничным признаком раздражения мозговых оболочек. Однако симптомы Кернига и Брудзинского оценивались как сомнительные, то есть не были явно положительными. Это наблюдение полностью соответствует данным литературы о том, что у значительной части пациентов с криптококковым менингитом, особенно на фоне ВИЧ-инфекции, классические менингеальные знаки могут быть слабо выражены или вовсе отсутствовать. Тем не менее, даже наличие изолированной ригидности затылочных мышц в сочетании с жалобами на интенсивную головную боль, лихорадку и другие общемозговые симптомы служило

достаточным основанием для подозрения на менингит и необходимости проведения люмбальной пункции.

На основании совокупности жалоб, данных анамнеза и результатов объективного обследования в приёмно-диагностическом отделении был выставлен предварительный диагноз: менингит неуточненной этиологии (требуется дифференциальная диагностика); ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования на фоне приёма антиретровирусной терапии. Данная формулировка диагноза отражала необходимость проведения дополнительных исследований для верификации характера менингита и определения его этиологии.

Хронология развития заболевания

Для лучшего понимания динамики развития заболевания и последовательности диагностических и терапевтических мероприятий представляется целесообразным отразить ключевые события в виде хронологической таблицы. Данная визуализация позволяет наглядно оценить временные интервалы между различными этапами оказания медицинской помощи и, что особенно важно, выявить критические задержки в диагностике и лечении, которые могли повлиять на исход заболевания.

Анализ представленной хронологии позволяет выявить несколько критических временных интервалов, которые имели существенное значение для исхода заболевания. Во-первых, обращает на себя внимание длительность от момента поступления пациента до установления окончательного микробиологического диагноза, которая составила 19 дней. В течение этого времени пациент получал эмпирическую терапию, которая, как будет показано далее, была недостаточной по дозировкам. Во-вторых, от момента подтверждения криптококковой инфекции до смерти пациента прошло всего 8 дней, что свидетельствует о стремительном прогрессировании заболевания на фоне глубокого иммунодефицита и, возможно, о необратимости патологических изменений к моменту начала адекватной специфической терапии. В-третьих, общая длительность госпитализации составила 27 дней, в течение которых состояние пациента неуклонно ухудшалось, несмотря на проводимое лечение.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Пациенту было проведено комплексное обследование, направленное как на подтверждение этиологии менингита, так и на оценку общего состояния и выявление возможных осложнений ВИЧ-инфекции. Диагностический процесс включал лабораторные исследования крови и спинномозговой жидкости, инструментальные методы визуализации, а также консультации узких специалистов.

Таблица 1. Хронология развития заболевания пациента
Table 1. Chronology of the patient's disease development

Дата	Ключевое событие	Клинический статус	Диагностические находки	Терапия
2006	Диагностика ВИЧ-инфекции	Относительно стабильное состояние	Подтверждена ВИЧ-инфекция	Наблюдение без АРТ
2010	Начало АРТ (4-летняя задержка!)	Прогрессирующий иммунодефицит	Снижение CD4+	Ламивудин + Тенофовир + Долутегравир
2019	Предполагаемый эпизод КМ (со слов, без документации)	Неизвестно	Документация отсутствует	Неизвестно
Январь 2025	Плановое обследование	Удовлетворительное	РНК ВИЧ <50 копий/мл, CD4+ 123 кл/мкл	Продолжение АРТ
10–21.03.2025	Госпитализация №1 с пневмонией	Лихорадка, одышка, кашель	Левосторонняя бронхопневмония	Антибактериальная терапия
26.03.2025	ПОСТУПЛЕНИЕ С МЕНИНГИТОМ	Среднетяжелое, цефалгия, менингеальные знаки (+)	ЛП #1: цитоз 350, белок 0,462, глюкоза 1,1; Криптококки НЕ обнаружены	Флуконазол 400 мг/сут, Амикацин, Дексаметазон
04.04.2025	Консультации специалистов	Стабильное тяжелое	КТ: ТЭЛА, спленомегалия	Добавлен ривароксабан
09.04.2025	РЕЗКОЕ УХУДШЕНИЕ	Нарушение сознания, отёк мозга	МРТ: гидроцефалия; CD4+ УПАЛ ДО 15!	Перевод в ОРИТ, маннитол
14.04.2025	ЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ №3	Критическое состояние	КРИПТОКОККИ ОБНАРУЖЕНЫ! Цитоз 22	Вориконазол 200 мг/сут
22.04.2025	ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД	Смерть пациента	Причина: отёк головного мозга	–

Исследования спинномозговой жидкости

В связи с наличием менингеальных симптомов и высокой клинической подозрительностью на менингит пациенту была выполнена диагностическая люмбальная пункция. Необходимо отметить, что у пациента отсутствовала периферическая венозная сеть, что потребовало выполнения катетеризации внутренней яремной вены справа для обеспечения надежного венозного доступа. Люмбальная пункция была выполнена в асептических условиях под местной анестезией двухпроцентным раствором лидокаина в объеме 2 мл, на уровне L3-L4 позвонков, в положении пациента лёжа на левом боку. При пункции был получен ликвор слегка мутного характера, бесцветный, который вытекал каплями со скоростью 5 капель за 10 секунд через диагностическую иглу размера G22. Характер истечения ликвора свидетельствовал о повышенном внутричерепном давлении.

Результаты первого исследования спинномозговой жидкости от 26 марта показали выраженные изменения, характерные для бактериального или грибкового менингита. Цитоз составил 350 клеток, что значительно превышает нормальные значения и указывает на выраженное воспаление мозговых оболочек. Содержание белка было повышено до 0,462 г/л при норме 0,15–0,45 г/л, что также характерно для воспалительного процесса. Особенно тревожным был показатель глюкозы в ликворе, который составил всего 1,1 ммоль/л при нормальных значениях 2,8–4,4 ммоль/л. Такое значительное снижение глюкозы в ликворе является типичным признаком бактериального или грибкового менингита и связано с повышенным потреблением глюкозы микроорганизмами и воспалительными клетками. При цитологическом исследовании осадка ликвора было установлено, что в клеточном составе преобладают нейтрофилы, которые составляли 65%, в то время как лимфоциты составляли 35%. Такой смешанный нейтрофильно-лимфоцитарный характер плеоцитоза может наблюдаться как при бактериальных, так и при грибковых менингитах.

Критически важным обстоятельством является то, что при первом микробиологическом исследовании ликвора криптококки обнаружены не были. Это ставит важный вопрос о чувствительности диагностических методов на ранних стадиях заболевания или при относительно низкой грибковой нагрузке. Также были проведены молекулярно-генетические исследования методом полимеразной цепной реакции для исключения наиболее частых бактериальных возбудителей менингита: ДНК *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* обнаружено не было. Прямая микроскопия ликвора для выявления микобактерий туберкулёза также дала отрицательный результат.

В течение госпитализации пациенту было выполнено в общей сложности четыре люмбальные пункции с целью как диагностики, так и снижения внутричерепного давления. При второй люмбальной пункции, выполненной 4 апреля, наблюдалась положительная динамика некоторых показателей: цитоз снизился до 76 клеток, содержание белка уменьшилось до 0,264 г/л, уровень глюкозы повысился до 2,9 ммоль/л, ликвор стал прозрачным. Нейтрофилы составляли 60%, лимфоциты 40%. Однако микробиологическое исследование на криптококки вновь дало отрицательный результат.

Решающей стала третья люмбальная пункция, выполненная 14 апреля, то есть через 19 дней от момента поступления. К этому времени состояние пациента значительно ухудшилось, развилась картина отёка головного мозга и внутренней гидроцефалии. При пункции ликвор истекал капельно со скоростью 10 капель за 10 секунд через диагностическую иглу G22, измеренное давление ликвора составило 140 мм ртутного столба, что значительно превышает нормальные значения и свидетельствует о выраженной внутричерепной гипертензии. Цитологические показатели показывали дальнейшее улучшение: цитоз составил 22 клетки, белок 0,198 г/л, однако глюкоза оставалась сниженной на уровне 1,8 ммоль/л. Именно при этом исследовании впервые были обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Cryptococcus spp.* при микроскопическом исследовании ликвора.

Четвёртая и последняя люмбальная пункция была выполнена 21 апреля, за день до смерти пациента. Показатели продолжали улучшаться с точки зрения клеточного состава и белка: цитоз составил 11 клеток, белок – 0,132 г/л, однако глюкоза оставалась низкой на уровне 1,3 ммоль/л. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на начатую специфическую антимикотическую терапию, метаболическая активность грибов в центральной нервной системе оставалась высокой, а прогрессирующее ухудшение неврологического статуса было связано с необратимым повреждением мозга и развитием отёка.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Представленный клинический случай заслуживает детального критического анализа, поскольку он демонстрирует целый комплекс системных проблем в диагностике и лечении криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-инфекцией, многие из которых являются потенциально предотвратимыми. Несмотря на то, что клиницисты заподозрили менингит при поступлении пациента и предприняли

необходимые диагностические мероприятия, ряд критических ошибок и задержек в диагностике и лечении, по всей видимости, сыграли решающую роль в фатальном исходе данного случая.

Проблемы диагностики

Первой и наиболее очевидной проблемой является значительная задержка в установлении окончательного микробиологического диагноза. От момента поступления пациента с клинической картиной менингита до выявления криптококков в спинномозговой жидкости прошло 19 дней. За это время было выполнено три люмбальные пункции, и только третья из них дала положительный результат. Эта ситуация поднимает важный вопрос о чувствительности традиционных методов микробиологической диагностики криптококкоза на ранних стадиях заболевания или при относительно низкой грибковой нагрузке.

Микроскопия ликвора с окраской тушью, которая является традиционным методом выявления криптококков, обладает чувствительностью от 50% до 80% в зависимости от опыта лаборанта и грибковой нагрузки. Отрицательный результат микроскопии, особенно при первичном исследовании, не исключает диагноза криптококкового менингита. Более того, культуральное исследование, хотя и является более чувствительным методом, требует времени для роста колоний, обычно от 3 до 7 дней, а иногда и более. В данном случае не совсем ясно, проводилось ли культуральное исследование параллельно с микроскопией, или диагноз был установлен только на основании микроскопии.

Наиболее серьёзным упущением в диагностическом процессе является отсутствие использования современных высокочувствительных методов диагностики криптококковой инфекции, в частности, теста на определение криптококкового антигена. Определение криптококкового антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости методом латекс-агглютинации или иммунохроматографическим методом обладает чувствительностью более 95% и специфичностью более 98%. Этот тест позволяет быстро, обычно в течение нескольких часов, подтвердить или исключить криптококковую инфекцию. Критически важно, что CrAg-тест может быть положительным даже при отрицательной микроскопии и культуре ликвора, что делает его незаменимым инструментом в диагностике криптококкоза.

Более того, современные рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов предусматривают проведение скринингового определения криптококкового антигена в сыворотке крови у всех пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, независимо от наличия клинических симптомов. Этот подход, получивший название "screen and treat" (скрининг и лечение), направлен на выявление бессимптомной криптококковой антигенемии и проведение превентивной терапии до развития манифестного менингита. В данном случае у пациента в январе 2025 года был зафиксирован уровень CD4+ лимфоцитов 123 клетки/мкл, что само по себе являлось показанием для проведения CrAg-скрининга. Если бы этот скрининг был проведён и оказался положительным, пациенту могла быть назначена превентивная терапия высокими дозами флуконазола, что потенциально могло бы предотвратить развитие менингита.

Дополнительным диагностическим вопросом является информация о предполагаемом эпизоде криптококкового менингита в 2019 году. Отсутствие медицинской документации, подтверждающей этот эпизод, не позволяет с уверенностью судить о том, действительно ли пациент перенёс криптококкоз ранее, был ли он адекватно пролечен, и получал ли он вторичную профилактику рецидивов. Если предполагать, что эпизод 2019 года действительно имел место, то настоящее заболевание может представлять собой либо рецидив недолеченной инфекции, либо реинфекцию, либо, что наиболее вероятно, персистенцию латентной инфекции с реактивацией на фоне прогрессирующего иммунодефицита. Согласно международным рекомендациям, пациенты, перенёсшие криптококковый менингит, должны получать вторичную профилактику флуконазолом в дозе 200 мг в сутки до восстановления уровня CD4+ выше 200 клеток/мкл и сохранения этого уровня в течение не менее 6 месяцев на фоне АРТ. Данные о том, получал ли пациент такую профилактику после 2019 года, отсутствуют, что затрудняет интерпретацию текущей клинической ситуации.

Критические ошибки в терапевтической тактике

Анализ проводившейся терапии выявляет ещё более серьёзные проблемы, которые, вероятно, имели решающее значение для неблагоприятного исхода. Наиболее критичной ошибкой является использование субоптимальных доз противогрибковых препаратов на всех этапах лечения.

Первая критическая ошибка: недостаточная доза флуконазола в эмпирической терапии. С момента поступления пациента 26 марта, когда был заподозрен менингит и получены изменения в ликворе, характерные для инфекционного процесса, был назначен флуконазол в дозе 400 мг в сутки. Хотя само по себе решение о начале эмпирической противогрибковой терапии было правильным, учитывая глубокий иммунодефицит пациента и высокую вероятность грибковой этиологии менингита, выбранная доза была абсолютно недостаточной. Согласно международным рекомендациям, в том числе рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Американского общества инфекционных болезней, при лечении криптококкового ме-

нингита у ВИЧ-инфицированных пациентов в индукционной фазе терапии флуконазол должен применяться в дозе 1200 мг в сутки, если недоступен амфотерицин В. Таким образом, назначенная доза 400 мг составляла лишь одну треть от рекомендуемой, что делало терапию заведомо неэффективной. Эта недостаточная доза сохранялась в течение всего периода до подтверждения диагноза, то есть в течение 19 дней, в течение которых заболевание прогрессировало.

Вторая критическая ошибка: полное отсутствие применения амфотерицина В. Амфотерицин В, особенно в липосомальной форме, является «золотым стандартом» лечения криптококкового менингита и должен использоваться в качестве препарата первой линии в индукционной фазе терапии. Оптимальная схема лечения включает комбинацию амфотерицина В в дозе 0,7–1 мг/кг массы тела в сутки с флуцитозином в дозе 100 мг/кг в сутки в течение не менее 2 недель. Если флуцитозин недоступен, что часто бывает в реальной клинической практике, амфотерицин В должен комбинироваться с флуконазолом в дозе 800 мг в сутки. Применение этой комбинации доказанно снижает смертность по сравнению с монотерапией флуконазолом. В данном клиническом случае амфотерицин В не был назначен ни в эмпирической фазе лечения, ни после подтверждения диагноза криптококкоза 14 апреля. Причины отказа от применения амфотерицина В из представленной документации не ясны. Возможными причинами могут быть: недоступность препарата в данном учреждении; опасения относительно токсичности, особенно нефротоксичности, обычной формы амфотерицина В; недостаточная осведомлённость о современных рекомендациях по лечению; организационные проблемы. Какова бы ни была причина, отсутствие применения препарата первой линии является грубым нарушением стандартов оказания медицинской помощи и, вероятно, значительно снизило шансы пациента на выживание.

Третья критическая ошибка: субоптимальная доза вориконазола после подтверждения диагноза. После выявления криптококков в ликворе 14 апреля к терапии был добавлен вориконазол в дозе 400 мг в первый день с последующим переходом на 200 мг в сутки. Хотя вориконазол обладает активностью в отношении криптококков, он не является препаратом выбора для лечения криптококкового менингита и не включён в международные рекомендации в качестве препарата первой или второй линии для этой инфекции. Если бы вориконазол всё же использовался, то рекомендуемая доза для лечения инвазивных микозов составляет 400 мг дважды в день в первый день, затем 200–300 мг дважды в день, то есть суточная доза должна составлять 400–600 мг. Назначенная доза 200 мг в сутки вновь была недостаточной. Более того, добавление вориконазола к флуконазолу без отмены последнего и без применения амфотерицина В не имеет доказанных преимуществ и не соответствует ни одной из рекомендованных схем лечения криптококкового менингита.

Четвертая ошибка: отсутствие определения чувствительности к противогрибковым препаратам. После выделения культуры *Cryptococcus spp*. не было проведено определение чувствительности изолята к противогрибковым препаратам. В представленной документации указывается, что тест на чувствительность не был выполнен в связи с отсутствием технической возможности в лаборатории. Определение чувствительности имеет критическое значение, особенно учитывая растущую проблему резистентности *Cryptococcus* к азоловым антимикотикам, в том числе к флуконазолу. Многочисленные исследования демонстрируют, что длительное применение флуконазола, особенно в субтерапевтических дозах, может приводить к селекции резистентных штаммов. Более того, если пациент действительно получал какую-либо противогрибковую терапию в связи с предполагаемым эпизодом в 2019 году, это ещё более повышает вероятность наличия резистентности. Без информации о чувствительности изолята невозможно было провести рациональную коррекцию терапии и оценить адекватность выбранной схемы лечения.

Пятая ошибка: невыполнение нейрохирургического вмешательства. При консультации нейрохирурга 10 апреля было отмечено наличие дизрезорбтивной гидроцефалии, и было рекомендовано наложение наружного вентрикулярного дренажа. Этот дренаж позволяет осуществлять контролируемую эвакуацию спинномозговой жидкости, снижать внутричерепное давление, а также вводить противогрибковые препараты непосредственно в желудочки мозга, что может быть важно при высокой грибковой нагрузке. Однако в данном случае наружное вентрикулярное дренирование выполнено не было в связи с отсутствием необходимой системы для его установки в данном медицинском учреждении. Вместо этого для снижения внутричерепного давления проводились повторные люмбальные пункции и консервативная дегидратационная терапия маннитолом. Хотя эти меры и имеют определённую эффективность, они значительно уступают нейрохирургическому дренированию в случаях выраженной гидроцефалии на фоне криптококкового менингита.

УРОКИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Представленный клинический случай, несмотря на его трагический исход, предоставляет ценные уроки для клинической практики, которые могут

помочь предотвратить подобные ситуации в будущем. Авторы считают важным открыто обсудить допущенные ошибки и системные проблемы, выявленные в процессе ведения данного пациента, в надежде, что это будет способствовать улучшению качества медицинской помощи пациентам с криптококковым менингоэнцефалитом.

Урок первый: необходимость рутинного скрининга на криптококковый антиген. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией, имеющие уровень CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, должны проходить скрининговое определение криптококкового антигена в сыворотке крови независимо от наличия клинических симптомов. Этот подход позволяет выявить бессимптомную криптококковую антигенемию и провести превентивное лечение до развития менингита. При положительном результате CrAg-теста в сыворотке крови, даже при отсутствии симптомов, показано проведение люмбальной пункции для исключения субклинического менингита. Если менингит исключён, но CrAg-тест положителен, назначается превентивная терапия флуконазолом в дозе 800–1200 мг в сутки в течение 2 недель с последующим снижением дозы. Это простое и относительно недорогое вмешательство доказанно снижает риск развития манифестного криптококкового менингита и связанную с ним смертность. В данном случае, если бы CrAg-скрининг был проведён в январе 2025 года при уровне CD4+ 123 клетки/мкл, возможно, удалось бы предотвратить развитие менингита.

Урок второй: отрицательная микроскопия не исключает криптококкоз. При высокой клинической подозрительности на криптококковый менингит у пациента с выраженным иммунодефицитом отрицательный результат первичной микроскопии ликвора не должен служить основанием для исключения этого диагноза. Необходимо проводить повторные исследования ликвора, предпочтительно с интервалом 3–5 дней, использовать культуральные методы, которые более чувствительны, чем микроскопия, и обязательно выполнять определение криптококкового антигена как в сыворотке крови, так и в ликворе. CrAg-тест в ликворе обладает практически 100% чувствительностью при криптококковом менингите и может быть положительным даже при отрицательной микроскопии и культуре. В данном случае, если бы CrAg-тест ликвора был выполнен при первой люмбальной пункции 26 марта, диагноз мог быть установлен немедленно, что позволило бы начать адекватную специфическую терапию на 19 дней раньше.

Урок третий: критическая важность адекватных доз противогрибковых препаратов. Использование субтерапевтических доз противогрибковых препаратов при лечении криптококкового менингита не только неэффективно, но и опасно, так как может приводить к селекции резистентных штаммов и прогрессированию заболевания. Если амфотерицин В недоступен и приходится использовать монотерапию флуконазолом, доза должна составлять не менее 1200 мг в сутки в индукционной фазе, не 800 мг, и уж тем более не 400 мг. Это не является рекомендацией авторов данной статьи – это международный консенсус, основанный на множественных клинических исследованиях и метаанализах. Снижение дозы ниже рекомендуемой без веских причин является грубой ошибкой. Если существуют опасения относительно переносимости высоких доз или взаимодействия с другими препаратами, эти вопросы должны быть активно обсуждены и решены с помощью консультаций специалистов, коррекции сопутствующей терапии или мониторинга возможных побочных эффектов, но не путём произвольного снижения дозы.

Урок четвертый: амфотерицин В должен быть доступен в специализированных центрах. Данный случай выявляет серьёзную системную проблему – недоступность препаратов первой линии для лечения жизнеугрожающих инфекций. Амфотерицин В, особенно в липосомальной форме, которая значительно менее токсична, чем обычная форма, должен быть доступен во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией и глубоким иммунодефицитом. Если препарат недоступен на локальном уровне, должны существовать отработанные механизмы быстрого получения препарата из региональных или федеральных резервов. Отсутствие амфотерицина В в специализированном инфекционном стационаре, куда поступают пациенты с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими инфекциями, является неприемлемым с точки зрения стандартов оказания медицинской помощи. Организаторам здравоохранения необходимо обеспечить наличие этого жизненно важного препарата и отработать логистику его использования.

Урок пятый: важность профилактических стратегий. Данный случай подчёркивает критическую важность первичной и вторичной профилактики криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Первичная профилактика включает раннее начало АРТ, достижение и поддержание неопределяемой вирусной нагрузки и восстановление уровня CD4+ лимфоцитов. У данного пациента АРТ была начата с четырехлетней задержкой, что привело к развитию глубокого иммунодефицита. Даже несмотря на последующее достижение вирусологической супрессии, иммунологическое восстановление было недостаточным. Вторичная профилактика у пациентов, перенёсших криптококковый менингит, должна продолжаться до восстановления CD4+ выше 200 клеток/мкл в течение не менее 6 месяцев. Если информация о предполагаемом эпизоде криптококкоза в 2019 году верна, то отсутствие адекватной вто-

ричной профилактики могло способствовать развитию рецидива или реактивации инфекции.

Альтернативный сценарий: что можно было сделать иначе

Ретроспективно анализируя данный случай, авторы считают полезным представить альтернативный сценарий ведения пациента, который мог бы привести к лучшему исходу. Это не означает, что предлагаемый сценарий гарантированно спас бы жизнь пациента – при глубоком иммунодефиците и криптококковом менингоэнцефалите прогноз остаётся серьёзным даже при оптимальном лечении. Однако шансы на выживание были бы значительно выше.

Январь 2025 года (CD4+ 123 клетки/мкл). При плановом обследовании, когда был зафиксирован низкий уровень CD4+ лимфоцитов, должен был быть выполнен CrAg-тест сыворотки крови. Если результат оказался бы положительным, показано проведение люмбальной пункции для исключения субклинического менингита. При отсутствии признаков менингита в ликворе назначается превентивная терапия: флуконазол 800–1200 мг в сутки в течение 2 недель, затем снижение дозы до 200 мг в сутки и продолжение до восстановления CD4+ выше 200 клеток/мкл в течение 6 месяцев. Если CrAg-тест был отрицательным, с учётом анамнеза возможного эпизода криптококкоза в 2019 году и сохраняющегося низкого уровня CD4+, разумным было бы назначение профилактической терапии флуконазолом 200 мг в сутки до восстановления иммунитета. Это простое вмешательство могло бы предотвратить развитие менингита.

10–21 марта 2025 года (госпитализация с пневмонией). При первой госпитализации с пневмонией, если CrAg-скрининг не был проведён ранее, его следовало выполнить в этот момент. У пациента с ВИЧ-инфекцией, глубоким иммунодефицитом и респираторными симптомами необходимо активно исключать оппортунистические инфекции, включая пневмоцистную пневмонию и диссеминированный криптококкоз с лёгочным поражением. При любых неврологических симптомах или жалобах на головную боль, даже слабо выраженную, должна быть выполнена люмбальная пункция.

26 марта 2025 года (поступление с менингитом). При поступлении с клинической картиной менингита и менингеальными знаками была выполнена люмбальная пункция, что было абсолютно правильным решением. Однако терапевтическая тактика должна была быть другой. Немедленно после получения результатов первого анализа ликвора, показавшего плеоцитоз, повышение белка и, критически важно, снижение глюкозы до 1,1 ммоль/л, что характерно для бактериального или грибкового менингита, должна была быть начата эмпирическая терапия в адекватных дозах. У пациента с ВИЧ-инфекцией и CD4+ 123 клетки/мкл криптококковый менингит должен был рассматриваться как наиболее вероятный диагноз. Параллельно с люмбальной пункцией должен был быть выполнен CrAg-тест сыворотки крови и ликвора. Если CrAg-тест был положительным, диагноз считался установленным, и не нужно было ждать результатов микроскопии или культуры.

Немедленно должна была быть начата индукционная терапия по оптимальной схеме: амфотерицин B 0,7–1 мг/кг в сутки внутривенно в комбинации с флуцитозином 100 мг/кг в сутки перорально, разделённым на 4 приёма. Если флуцитозин недоступен, что часто бывает в реальности, амфотерицин B должен был комбинироваться с флуконазолом 800 мг в сутки внутривенно или перорально. Если амфотерицин B по какой-то причине был абсолютно недоступен на локальном уровне, должен был быть начат флуконазол в дозе 1200 мг в сутки, а не 400 мг, и одновременно должны были быть предприняты экстренные меры по получению амфотерицина B из других источников – регионального или федерального резерва, трансфер из другого медицинского учреждения и так далее.

27–28 марта 2025 года. К этому времени должен был быть получен амфотерицин B, если он не был доступен сразу, и начата оптимальная схема индукционной терапии. Пациент должен был находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии с ежедневным мониторингом жизненно важных функций, неврологического статуса, функции почек, электролитов крови. Амфотерицин B обладает значительной нефротоксичностью, поэтому необходим тщательный контроль креатинина, калия, магния с их коррекцией при необходимости. Должна была проводиться адекватная гидратация – обычно рекомендуется инфузия 500–1000 мл физиологического раствора до и после введения амфотерицина B для снижения риска нефротоксичности.

2–7 апреля 2025 года (первая неделя терапии). Должен был проводиться тщательный мониторинг клинического ответа на терапию. Ожидается, что при адекватной терапии в течение первой недели должно наблюдаться снижение лихорадки, уменьшение головной боли, начало улучшения неврологического статуса. Должна была быть выполнена повторная люмбальная пункция через 7–10 дней от начала терапии для оценки микологического ответа: ожидается снижение количества криптококков в ликворе, снижение или клиренс криптококкового антигена. Если ответ на терапию был неудовлетворительным, должна была быть рассмотрена эскалация терапии, например, увеличение дозы амфотерицина B до максимальной переносимой или до-

бавление флуцитозина, если он не использовался изначально.

9 апреля 2025 года (развитие ухудшения). Если, несмотря на адекватную терапию, развивалось ухудшение состояния с нарушением сознания и признаками повышения внутричерепного давления, как это произошло в реальности, должны были быть предприняты следующие меры. Во-первых, немедленное проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга для оценки наличия гидроцефалии, отёка мозга, возможных объёмных образований. Во-вторых, повторная люмбальная пункция с измерением давления ликвора и эвакуацией достаточного количества жидкости для снижения внутричерепного давления – обычно 20–30 мл. В-третьих, если при визуализации выявлялась выраженная гидроцефалия, как это и было в данном случае, должна была быть организована экстренная консультация нейрохирурга и, что критически важно, трансфер пациента в медицинское учреждение, где доступно наложение наружного вентрикулярного дренажа. Этот дренаж позволяет контролировать внутричерепное давление и может быть жизненно необходим при прогрессирующей гидроцефалии на фоне криптококкового менингита.

10–28 апреля (продолжение интенсивной терапии). Индукционная терапия амфотерицином В должна была продолжаться не менее 2 недель, при хорошей переносимости и достаточном микологическом ответе. После завершения индукционной фазы должен был быть осуществлён переход на консолидационную терапию флуконазолом в дозе 800 мг в сутки, которая должна продолжаться 8 недель. В течение всего этого времени должен был проводиться тщательный мониторинг клинического и микологического ответа с регулярными люмбальными пункциями. Должна была проводиться активная реабилитация, нутритивная поддержка, профилактика и лечение возможных осложнений длительной госпитализации и иммуносупрессии.

Конечно, нет гарантии, что даже при таком оптимальном сценарии исход был бы благоприятным. Пациент имел крайне глубокий иммунодефицит, CD4+ лимфоциты упали до критически низкого уровня 15 клеток/мкл к моменту ухудшения, что указывает на практически полное отсутствие способности иммунной системы контролировать инфекцию. Возможно, имела место длительная нелечённая или недолеченная инфекция, начавшаяся ещё в 2019 году, если информация о том эпизоде верна. Тем не менее, при адекватной терапии, начатой своевременно, с использованием препаратов первой линии в правильных дозах, с активным контролем внутричерепного давления, шансы на выживание были бы значительно выше, чем при фактически проводившемся лечении. По данным крупных клинических исследований, смертность при криптококковом менингите у ВИЧ-инфицированных пациентов при лечении комбинацией амфотерицина В с флуцитозином составляет около 15–25%, в то время как при использовании только флуконазола, особенно в субоптимальных дозах, она может достигать 50–70%. Таким образом, изменение терапевтической тактики могло бы существенно повлиять на прогноз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведённого анализа данного клинического случая и выявленных проблем авторы считают необходимым сформулировать следующие практические рекомендации для клиницистов, работающих с ВИЧ-инфицированными пациентами, и для организаторов здравоохранения.

Рекомендации для практикующих врачей

Скрининг и ранняя диагностика. Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией при снижении уровня CD4+ лимфоцитов ниже 100 клеток/мкл необходимо проводить определение криптококкового антигена в сыворотке крови независимо от наличия клинических симптомов. При положительном результате CrAg-теста показано проведение люмбальной пункции для исключения субклинического менингита. Если менингит исключён, но CrAg-тест положителен, назначается превентивная терапия высокими дозами флуконазола. При появлении любых неврологических симптомов, в особенности головной боли, лихорадки, изменения психического статуса, у пациентов с CD4+ менее 100 клеток/мкл необходимо в экстренном порядке выполнить люмбальную пункцию и определение CrAg как в сыворотке, так и в ликворе.

Диагностический алгоритм при подозрении на криптококковый менингит. При поступлении пациента с ВИЧ-инфекцией, CD4+ менее 100 клеток/мкл и симптомами, подозрительными на менингит (головная боль, лихорадка, изменение психического статуса), необходимо немедленно выполнить комплекс исследований. Люмбальная пункция с исследованием ликвора должна включать: определение цитоза с дифференцировкой клеток, содержание белка и глюкозы, микроскопию с окраской по Граму и окраской тушью для выявления криптококков, посев на бактерии и грибы, определение криптококкового антигена в ликворе, молекулярно-генетические исследования методом полимеразной цепной реакции для исключения других возбудителей менингита. Параллельно должен быть выполнен CrAg-тест сыворотки крови. При отрицательном результате первичной микроскопии ликвора, но наличии изменений, характерных для инфекционного менингита, и при высокой клинической подозрительности необходимо повторить люмбальную

пункцию через 3–5 дней. Отрицательная микроскопия не исключает криптококкоз.

Терапевтический алгоритм. При установлении или высокой вероятности диагноза криптококкового менингита необходимо немедленно начать индукционную терапию. Оптимальная схема индукционной терапии включает комбинацию амфотерицина В в дозе 0,7–1,0 мг/кг массы тела в сутки внутривенно и флуцитозина в дозе 100 мг/кг в сутки перорально, разделённой на 4 приёма, в течение не менее 2 недель. Предпочтительно использование липосомальной формы амфотерицина В, которая значительно менее токсична. Если флуцитозин недоступен, амфотерицин В комбинируется с флуконазолом в дозе 800 мг в сутки. Если амфотерицин В абсолютно недоступен, что крайне нежелательно, возможна монотерапия флуконазолом, но доза должна составлять 1200 мг в сутки, а не меньше. После завершения индукционной фазы, при условии клинического и микологического улучшения, осуществляется переход на консолидационную терапию флуконазолом 800 мг в сутки в течение 8 недель, затем на поддерживающую терапию флуконазолом 200 мг в сутки до восстановления CD4+ выше 200 клеток/мкл в течение не менее 6 месяцев на фоне АРТ.

Управление внутричерепным давлением. Повышенное внутричерепное давление является частым и опасным осложнением криптококкового менингита и требует активного лечения. При каждой люмбальной пункции необходимо измерять давление ликвора. Если давление превышает 250 мм водного столба, необходимо эвакуировать достаточное количество ликвора (обычно 20–30 мл) для снижения давления до нормальных значений. При рефрактерном повышении внутричерепного давления, несмотря на повторные люмбальные пункции, или при развитии гидроцефалии показана консультация нейрохирурга и рассмотрение вопроса о наложении наружного вентрикулярного или люмбоперитонеального дренажа. Консервативная дегидратационная терапия осмотическими диуретиками может использоваться как дополнительная мера, но не заменяет эвакуацию ликвора.

Мониторинг эффективности терапии. Необходим тщательный мониторинг как клинического, так и микологического ответа на терапию. Клинически ожидается постепенное снижение лихорадки, уменьшение головной боли, улучшение психического и неврологического статуса в течение первых 1–2 недель терапии. Микологический ответ оценивается путём повторных люмбальных пункций через 7–10 дней, затем через 2 недели от начала терапии. Ожидается снижение количества криптококков в ликворе при микроскопии и культуре, снижение или клиренс криптококкового антигена. Если к 2 неделям терапии не наблюдается микологического ответа, необходима коррекция терапии: увеличение доз, добавление препаратов, смена схемы. Необходим также мониторинг токсичности терапии: контроль функции почек, электролитов, общего анализа крови при использовании амфотерицина В и флуцитозина.

Антиретровирусная терапия. У пациентов, уже получающих АРТ, она должна быть продолжена без перерыва. У пациентов, не получавших АРТ ранее, оптимальное время начала АРТ при криптококковом менингите является предметом дискуссий. Современные рекомендации предлагают отложить начало АРТ на 4–6 недель от начала противогрибковой терапии для снижения риска развития синдрома восстановления иммунитета, который может ухудшить течение криптококкового менингита. Однако это должно решаться индивидуально с учётом общего состояния пациента, уровня CD4+, наличия других оппортунистических инфекций.

Рекомендации для организаторов здравоохранения

Обеспечение доступности диагностических тестов. Необходимо обеспечить доступность тестов для определения криптококкового антигена во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией. Эти тесты относительно недороги и просты в выполнении, не требуют сложного оборудования, но имеют критическое значение для ранней диагностики. Должны быть внедрены протоколы рутинного CrAg-скрининга у всех пациентов с уровнем CD4+ менее 100 клеток/мкл.

Обеспечение доступности препаратов первой линии. Амфотерицин В, предпочтительно в липосомальной форме, и флуцитозин должны быть включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и быть доступными во всех специализированных центрах, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией и глубоким иммунодефицитом. Должны быть разработаны механизмы быстрого получения этих препаратов из региональных или федеральных резервов в ситуациях, когда они отсутствуют на локальном уровне. Высокая стоимость этих препаратов не должна быть препятствием для их использования при жизнеугрожающих инфекциях – экономический анализ показывает, что затраты на лечение оправданы снижением смертности и сохранением лет жизни пациентов.

Создание региональных референс-центров. Необходимо создание или укрепление региональных референс-центров для лечения тяжёлых оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Эти центры должны обладать полным спектром диагностических возможностей, включая

микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические исследования, современные методы визуализации. Они должны иметь возможности для проведения интенсивной терапии, включая отделения реанимации и интенсивной терапии, оснащённые всем необходимым оборудованием. Важно наличие нейрохирургических возможностей для установки вентрикулярных дренажей при осложнённом течении менингоэнцефалита. Должны быть отработаны маршруты и механизмы трансфера пациентов из учреждений первого уровня в эти референс-центры при необходимости.

Образование и подготовка медицинских кадров. Необходимо проведение регулярных образовательных программ для врачей, работающих с ВИЧ-инфицированными пациентами, по вопросам диагностики и лечения оппортунистических инфекций, включая криптококкоз. Следует обеспечить доступность современных клинических рекомендаций и протоколов лечения, их регулярное обновление в соответствии с появлением новых данных. Важно развитие телемедицинских консультаций, позволяющих врачам удалённых учреждений получать консультации специалистов референс-центров в режиме реального времени.

Система контроля качества медицинской помощи. Должна быть внедрена система мониторинга и аудита качества оказания медицинской помощи пациентам с криптококковым менингитом, включая анализ исходов, причин неблагоприятных исходов, соблюдения клинических рекомендаций. Каждый случай смерти от криптококкового менингита должен подвергаться детальному разбору для выявления предотвратимых факторов и внесения изменений в практику. Должны отслеживаться такие показатели, как время от поступления до начала специфической терапии, частота использования оптимальных схем лечения, доступность необходимых препаратов и диагностических тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай криптококкового менингоэнцефалита с фатальным исходом у пациента с ВИЧ-инфекцией и глубокой иммуносупрессией является, к сожалению, не уникальным, а скорее типичным примером проблем, с которыми сталкиваются как клиницисты, так и пациенты в реальной клинической практике. Несмотря на то, что криптококковый менингит является хорошо изученным заболеванием с чётко определёнными подходами к диагностике и лечению, закреплёнными в международных и национальных клинических рекомендациях, реализация этих подходов на практике часто оказывается затруднительной или невозможной в силу различных причин.

Ключевыми факторами, определившими неблагоприятный исход в данном случае, явились: глубокая иммуносупрессия с падением уровня CD4+ лимфоцитов до критически низких значений – 15 клеток/мкл, несмотря на вирусологическую супрессию ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии; значительная задержка в установлении микробиологического диагноза, составившая 19 дней от момента поступления, обусловленная отсутствием использования высокочувствительных методов диагностики, в частности определения криптококкового антигена; использование субоптимальных схем противогрибковой терапии с дозами препаратов в несколько раз ниже рекомендуемых; полное отсутствие применения амфотерицина В – препарата первой линии для лечения криптококкового менингита; невозможность выполнения необходимых нейрохирургических вмешательств в связи с отсутствием соответствующего оборудования в медицинском учреждении.

Критический анализ данного случая позволяет сформулировать несколько важных выводов.

Во-первых, необходимо более широкое внедрение стратегии скрининга на криптококковый антиген у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, что позволит выявлять бессимптомную криптококковую антигенемию и проводить превентивное лечение до развития манифестного менингита.

Во-вторых, определение криптококкового антигена должно стать стандартным компонентом диагностического алгоритма при подозрении на менингит у иммунокомпрометированных пациентов, поскольку этот метод обладает значительно более высокой чувствительностью, чем традиционная микроскопия, и позволяет быстро подтвердить диагноз.

В-третьих, при подозрении на криптококковый менингит или его подтверждении необходимо строго следовать рекомендациям по дозированию противогрибковых препаратов – использование субтерапевтических доз не только неэффективно, но и опасно с точки зрения селекции резистентных штаммов.

В-четвертых, амфотерицин В должен быть доступен во всех медицинских учреждениях, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими инфекциями. Отсутствие этого жизненно важного препарата является недопустимым с точки зрения стандартов оказания медицинской помощи и должно быть устранено на организационном уровне.

В-пятых, необходимо обеспечить возможности для выполнения всего спектра необходимых вмешательств при осложнённом течении криптококкового менингита, включая нейрохирургическое дре-

нирование при гидроцефалии, либо путём создания таких возможностей на локальном уровне, либо через организацию трансфера пациентов в соответствующие специализированные центры.

Важно подчеркнуть, что даже при оптимальном лечении криптококковый менингоэнцефалит у пациентов с глубоким иммунодефицитом остаётся заболеванием с серьёзным прогнозом, и смертность может достигать 15–25% даже при использовании комбинации амфотерицина B с флуцитозином. Однако эти цифры значительно лучше, чем смертность 50–70% при субоптимальном лечении. Каждый процент снижения смертности означает сохраненные жизни реальных людей, и именно поэтому так важно стремиться к максимально возможному качеству диагностики и лечения.

Авторы данной статьи надеются, что честный и критический анализ допущенных ошибок и их последствий будет полезен клиницистам, сталкивающимся в своей практике с подобными пациентами, а также организаторам здравоохранения, принимающим решения о распределении ресурсов и организации помощи. Только открытое обсуждение проблем и ошибок может привести к улучшению качества медицинской помощи и, в конечном итоге, к снижению смертности от предотвратимых причин. Память о пациенте, случай которого описан в данной статье, будет лучшим образом почтена, если уроки, извлечённые из его трагической истории, помогут спасти жизни других пациентов в будущем.

ПЕРСПЕКТИВА ПАЦИЕНТА

В связи с летальным исходом заболевания и тяжестью состояния пациента на протяжении всего периода госпитализации, характеризовавшегося выраженной астенией, нарушением сознания и прогрессирующей неврологической симптоматикой, получение прямой перспективы от самого пациента относительно его восприятия болезни, качества оказываемой медицинской помощи и личного опыта борьбы с заболеванием было объективно невозможно. Согласие на публикацию деидентифицированных медицинских данных в научных и образовательных целях было получено от законных представителей пациента после его смерти. Законные представители были проинформированы о целях публикации – способствовать улучшению качества медицинской помощи пациентам с аналогичными заболеваниями путём анализа и обсуждения клинического опыта, выявления системных проблем и формулирования практических рекомендаций. Они выразили надежду, что уроки, извлечённые из этого случая, помогут предотвратить подобные трагедии в будущем и спасти жизни других пациентов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Консультации врачей-специалистов
Table 1. Consultations with specialist doctors

Дата консультации	Специалист	Результат консультации
04.04.2025	Кардиолог	Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких. Рекомендовано: ривароксабан15 мг 2 раза в день, затем 20 мг 1 раз в день, до 6 месяцев
04.04.2025	Хирург	На момент осмотра острой хирургической патологии нет
09.04.2025	Офтальмолог	Частичная афазия зрительного нерва обоих глаз? Ангиоспазм сетчатки обоих глаз. Центральная дистрофия сетчатки обоих глаз
10.04.2025	Нейрохирург	Дизрезорбативная гидроцефалия. Менингит в стадии реконваленсценции. Рекомендовано: Контроль КТ ГМ, в случае ухудшения состояния. Противоотечная терапия. Показано наложение наружного вентрикулярного дренажа (НВД)
11.04.2025	Дерматовенеролог	С целью исключения нейросифилиса рекомендовано: взятие венозной крови на РМП, РПГА, ИФА-АТ (суммарные), исследование ликвора на сифилис: РПГА, ИФА-АТ (суммарные), общий анализ

Примечание: КТ ГМ – компьютерная томография головного мозга, РМП – реакция микропреципитации, РПГА – реакция пассивной гемагглютинации, ИФА-АТ (суммарные) – иммуноферментный анализ для выявления суммарных антител.

Таблица 2. Результаты лучевого и магнитно-резонансного исследования
Table 2. Results of radiation and magnetic resonance examination

Дата проведения исследования	Вид обследования	Результат обследования
26.03.2025	Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	Рентгенпризнаки левосторонней бронхопневмонии с реактивной лимфаденопатией
04.04.2025	КТ брюшной полости	МСКТ картина ЖКБ, конкременты желчного пузыря. Признаки спленомегалии
04.04.2025	КТ забрюшинного пространства	МСКТ признаков патологических изменений органов забрюшинного пространства не выявлено
04.04.2025	КТ органов грудной клетки	МСКТ картина двусторонней ТЭЛА с поражением главных, долевых и сегментарных артерий нижних долей. Признаки одиночного очага в S6 левого легкого, требующего наблюдения в динамике. Признаки плоской зоны пневмофиброза в S3 левого легкого (поствоспалительного характера). В результате проведения КТ органов грудной клетки у пациента была выявлена картина двусторонней тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), затрагивающей главные, долевые и сегментарные артерии нижних долей
09.04.2025	КТ головного мозга	Очагов, острых фокусов патологической плотности и объемных образований в веществе головного мозга не выявлено. Внутренняя неокклюзионная гидроцефалия
09.04.2025	МРТ головного мозга	МР-признаки выраженной внутренней открытой тетравентрикулярной гидроцефалии (арезорбтивная?). Перивентрикулярный глиоз, участки глиоза в базальных ядрах и мозжечке (вероятно, поствоспалительного характера)
14.04.2025	МРТ головного мозга	Очагов, острых фокусов патологической плотности и объёмных образований в веществе головного мозга не выявлено. Внутренняя неокклюзионная гидроцефалия. Без отрицательной динамики от 09.04.2025
14.04.2025	КТ органов грудной клетки	В сравнении с МКСТ-картиной от 04.04.2025 – отмечается появление небольшого уплотнения в S9 правого легкого – больше данных за проявления инфаркт-пневмонии. Также визуализируются ранее не отмечавшиеся уплотнения по типу «матовых стекол» в верхней доле (S1, S2) правого легкого- сложно дифференцировать постокклюзионные изменения и проявления пневмонии инфекционного генеза. Сформировались небольшие гипостатические уплотнения в дорзальных субплевральных отделах нижних долей легких. В динамике значительно уменьшились размер, распространенность тромбов и степень выраженности стеноза легочных сосудов. МСКТ-картина двусторонней ТЭЛА с поражением сегментарных ветвей правого лёгкого, левой главной легочной артерии, нижне-и верхнедолевой ветвей и части сегментарных ветвей верхней долей левого лёгкого. Динамика от 04.04.2025г. положительная. Индекс Миллера равен 5. Небольшой субплевральный участок уплотнения по типу «обратного гало» в нижней доле (S9) правого лёгкого – больше данных за проявления инфаркт-пневмонии. Субплевральный солидный узел в нижней доле (S6) левого легкого, без динамики, требует дальнейшего наблюдения. Участок пневмофиброза в S3 левого легкого (вероятно, поствоспалительного характера), без динамики. Незначительный объем выпота в левой плевральной полости (не более 50 мл)

Примечание: КТ – компьютерная томография, МСКТ – мультисрезовая компьютерная томография, МРТ- магнитно-резонансная томография

Таблица 3. Результаты цитологического и биохимического анализов спинномозговой жидкости
Table 3. The results of cytological and biochemical analyses of the cerebrospinal fluidof the patient

Исследуемые показатели	Дата выдачи результата				
	26.03.2025	04.04.2025	08.04.2025	14.04.2025	21.04.2025
Количество, мл	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Соломенно-желтый	Бесцветный
Прозрачность до центрифугирования	слабо мутный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
Цитоз, количество клеток	350	76	35	22	11
Белок, г/л	0,462	0,264	0,264	0,198	0,132
Нейтрофилов, %	65	60	–	–	–
Лимфоцитов, %	35	40	–	–	–
Глюкоза, ммоль/л	1,1	2,9	1,5	1,8	1,3

Таблица 4. Результаты микробиологических исследований ликвора
Table 4. The results of microbiological studies of the cerebrospinal fluid

Дата	Выявление ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени №000034544	Микроскопическое исследование на криптококк *(Cryptococcusspp.)*	ПЦР ликвора №1717 ДНК *Neisseria meningitidis*	ПЦР ликвора №1717 ДНК *Haemophilus Influenza*	ПЦР ликвора №1717 ДНК *Streptococcus pneumoniae*	Диагностика сифилиса (РМП)	Диагностика сифилиса специфическим методом (РПГА)	Прямая микроскопия СМЖ
26.03.2025	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	–	–	–
09.04.2025	–	не обнаружено № 000032404	–	–	–	–	–	не обнаружено № 10
14.04.2025	не обнаружено	обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Cryptococcus spp.*	–	–	–	отрицательно	отрицательно	–

Литература [References]

1 World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: WHO; 2018.
2 Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291-322. https://doi.org/10.1086/649858
3 Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25(2):101-106. https://doi.org/10.1016/s1130-1406(08)70024-2
4 Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(2):130-134. https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e
5 Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(5):338-345. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.035
6 Charushina IP, Zotova NV. Clinical and morphological characteristics of cryptococcosis in HIV infection. *Journal Infectology.* 2012;4(4):65-70. (In Russ.). https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-4-65-70
7 Charushina IP, Belyakov NA, Ogurtsova SV. Features of the course of cryptococcal meningitis in patients with HIV infection. *Journal Infectology.* 2012;4(3):48-54. (In Russ.).
8 Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1291-1302. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110404
9 Sionov E, Chang YC, Kwon-Chung KJ. Azole heteroresistance in Cryptococcus neoformans: emergence of resistant clones with chromosomal disomy in the mouse brain during fluconazole treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):5127-5130. https://doi.org/10.1128/AAC.01026-13
10 Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(1):45-53. https://doi.org/10.3201/eid2001.130906
11 Volkova OE, Vengerov YuA, Safonova AP, Svistunova TS, Tishkevich OA. Clinical and pathogenetic features of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2014;19(4):25-29. (In Russ.).
12 Volkova OE, Kurova AA, Stepanova EV, et al. Cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. *Journal Infectology.* 2014;6(4):87-94. (In Russ.).
13 Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):873-881. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8
14 Bongomin F, Oladele RO, Gago S, Moore CB, Richardson MD. A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of Cryptococcus species. *Mycoses.* 2018;61(5):290-297. https://doi.org/10.1111/myc.12747
15 Stone NR, Rhodes J, Fisher MC, et al. Dynamic ploidy changes drive fluconazole resistance in human cryptococcal meningitis. *J Clin Invest.* 2019;129(3):999-1014. https://doi.org/10.1172/JCI124516
16 Plakhotnikov AV, Kirichenko AK, Isaeva NV, Kirpina LYu, Dukov DV, Gordyukova IYu. Clinical and morphological manifestations of generalized cryptococcosis in patients with HIV infection. *Siberian Medical Review.* 2019;(3):84-88. (In Russ.). https://doi.org/10.20333/2500136-2019-3-84-88
17 Xu XL, Zhao T, Harypursat V, Lu YQ, Li Y, Chen YK. Asymptomatic cryptococcal antigenemia in HIV-infected patients: a review of recent studies. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(23):2859-2866. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001134
18 Kuzminykh DA, Eliseev YuV, Matrosova MS, Glazunov PA, Zhilyayev EV. A clinical case of cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(3):174-180. (In Russ.). https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-3-174-180
19 Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(8):e495-e512. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4
20 Dai FF, Lou JL, Yu YH, Chen M, Lu XX. Clinical features and prognostic factors of cryptococcal infections in HIV-infected patients: a 10-year study from an infectious disease specialist hospital. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1407807. https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1407807

21 Gorbova IV, Zhilenkova YuI, Filippova PB, Shulgina MV. Laboratory diagnosis of cryptococcal meningitis in an HIV-infected patient. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(4):361-369. (In Russ.). https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-4-361-369
22 Khostelidi SN, Melekhina YuE, Vasilyeva NV. Cryptococcosis. New clinical guidelines (review). *Problems in Medical Mycology*. 2024;26(2):12-25. (In Russ.). https://doi.org/10.24412/1999-6780-2024-2-12-25
23 Clinical guidelines "HIV infection in adults". National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. Moscow; 2024. (In Russ.).
24 Alpidovskaya OV. A case of cryptococcosis of the lungs, spleen and thyroid gland in a patient with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025;17(2):107-112. (In Russ.). https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-107-112
25 Kazymov B.I., Alekberov K.F., Yadrikhinskaya M.S., Kuznetsova A.D., Petrova A.O., Shemakin S.Yu. Successful Management of Sepsis Following Liver Transplantation in an HIV-Positive Patient with Multiple Comorbidities: a case report. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2025;15(2):172-178. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.2.CASE.3

Авторская справка

Круглов Егор Евгеньевич
Канд. мед. наук, доцент кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз»; старший научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины.
ORCID 0000-0002-6955-1025, SPIN 7994-1414; krugegr@rambler.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи и интерпретация данных.

Круглова Дарья Дмитриевна
Врач-инфекционист приёмно-диагностического отделения обособленного подразделения «Инфекционная больница», Мелитопольская областная больница.
ORCID 0009-0000-5646-6203; dasha-ddb@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, формулировка заключения.

Жестков Александр Викторович
Д-р. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-3960-830X, SPIN 2765-9617;
avzhestkov2015@yandex.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, формулирование заключения и рекомендаций.

Author's reference

Egor E. Kruglov
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Medicine, Medical University "Reaviz"; Senior Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine.
ORCID 0000-0002-6955-1025, SPIN 7994-1414; krugegr@rambler.ru
Author's contribution: development of the research concept and design, preparation of the manuscript and interpretation of the data.

Dar'ya D. Kruglova
Infectious disease specialist at the admission and diagnostic department of the separate department «Infectious Hospital», Melitopol Regional Hospital.
ORCID 0009-0000-5646-6203; e-mail: dasha-ddb@mail.ru
Author's contribution: development of the research concept and design, collection, analysis and interpretation of data, formulation of the conclusion.

Aleksandr V. Zhestkov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Clinical Medicine, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-3960-830X, SPIN 2765-9617;
avzhestkov2015@yandex.ru
Author's contribution: development of the concept and design of the study, formulation of conclusions and recommendations.

Статья поступила 12.09.2025
Одобрена после рецензирования 08.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 12th 2025
Approwed after reviewing December, 8th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
CASE DESCRIPTION

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.5
УДК 616.132.2-073.756.8:616.13-004.6-07

О РОЛИ И МЕСТЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В СКРИНИНГЕ И РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.С. Бенян[1], А.А. Геворгян[2], А.А. Хальметова[2], Г.Х. Таумова[2], М.Ю. Адамян[3], К.М. Михайлов[2], М.М. Ёкубов[2]

[1]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[2]Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова, ул. Аэродромная, д. 43, г. Самара, 443070, Россия
[3]ЗАО Медицинский кардиологический центр «Норк-Мараш», ул. Арменакян, д. 108/4, г. Ереван, Армения

Резюме. *Актуальность.* В рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение» и Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» одним из ключевых направлений является увеличение объёма рентген-эндоваскулярных вмешательств. Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография (МСКТ-КГ) является неинвазивной альтернативой традиционной коронарографии, обладающей высокой информативностью при диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза различных локализаций. Развитие МСКТ-КГ сдерживалось организационными и методологическими барьерами, отсутствием чётко определённой роли метода в диагностическом алгоритме кардиологической службы. *Цель:* на примере клинического наблюдения продемонстрировать роль и место МСКТ-КГ в скрининге и раннем выявлении сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомного пациента с мультифокальной патологией сердца и сосудов. *Материалы и методы.* Представлен клинический случай пациента М., 68 лет, обратившегося в Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова в ноябре 2020 года для КТ-контроля после перенесённой COVID-19 пневмонии (поражение лёгких 38%). При МСКТ органов грудной клетки выявлен выраженный кальциноз коронарных артерий. Из анамнеза: артериальная гипертензия в течение 5 лет (максимальное АД 200/110 мм рт. ст.), гипертонические кризы с головокружением, приём гипотензивной терапии ситуационно. Ранее кардиологически не обследовался, жалоб на боли в сердце не предъявлял. Выполнена МСКТ-КГ с контрастированием коронарных артерий и артерий брахиоцефального ствола (БЦС). *Результаты.* По данным МСКТ-КГ выявлены гемодинамически значимые стенозы: передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) до 75%, задней межжелудочковой ветви и диагональной артерии до 90%, а также стеноз правой внутренней сонной артерии (ВСА) до 78%. При верификационной инвазивной коронарографии (КАГ) подтверждён критический стеноз бифуркации ПМЖВ-диагональная артерия (ДА) типа Medina (1-1-1) 99-75-99% с аневризмой, выраженный кальциноз стенок артерий. Выполнено стентирование ПМЖВ-ДА с имплантацией двух коронарных стентов. Послеоперационный период без осложнений. Назначена двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг + клопидогрель 75 мг), статины 40 мг, гипотензивные препараты, β-блокаторы. В плановом порядке выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия справа под эндотрахеальным наркозом. Интраоперационно выявлена атеросклеротическая бляшка с тромбозом. Время пережатия ВСА 25 минут. Послеоперационный период без особенностей, выписан на 5-е сутки. В региональную программу «Развитие здравоохранения Самарской области 2021–2030 гг.» включено мероприятие по проведению МСКТ-КГ сверх базовой программы ОМС с ежегодным финансированием 20 млн руб. (≈3100 дополнительных исследований). *Выводы.* МСКТ-КГ является эффективным неинвазивным скрининговым методом для раннего выявления атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов с факторами риска (возраст >60 лет, артериальная гипертензия, перенесённый COVID-19). Метод позволяет своевременно отобрать пациентов для инвазивной КАГ и реваскуляризации, провести коррекцию медикаментозной терапии, начать диспансерное наблюдение. Включение МСКТ-КГ в программу обследования ускоряет принятие клинических решений и способствует снижению смертности от инфаркта миокарда и болезней системы кровообращения. Организационная стратегия должна включать развитие референс-центров МСКТ-КГ, формирование амбулаторно-поликлинического реестра пациентов с показаниями к исследованию и дополнительное финансовое обеспечение.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: компьютерная томография коронарных артерий / coronary computed tomography angiography [D000072226 (Coronary Computed Tomography Angiography)]; ишемическая болезнь сердца / coronary artery disease [D003324]; мультифокальный атеросклероз / multifocal atherosclerosis [D050197 (Atherosclerosis)]; стентирование коронарных артерий / coronary artery stenting [D015607 (Stents)]; каротидная эндартерэктомия / carotid endarterectomy [D016894]; Коронарография / coronary angiography [D017023]; Скрининг / screening [D008403 (Mass Screening)]; сердечно-сосудистые заболевания / cardiovascular diseases [D002318]; стеноз коронарных артерий / coronary artery stenosis [D023921 (Coronary Stenosis)]; МСКТ / MSCT [D014057 (Tomography, X-Ray Computed)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Бенян А.С., Геворгян А.А., Хальметова А.А., Таумова Г.Х., Адамян М.Ю., Михайлов К.М., Ёкубов М.М. О роли и месте Компьютерной томографии коронарных артерий в скрининге и раннем выявлении сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):217–222. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.5

© Бенян А.С., Геворгян А.А., Хальметова А.А., Таумова Г.Х., Адамян М.Ю., Михайлов К.М., Ёкубов М.М., 2025
✉ Геворгян Арик Арменович, davi_cler@mail.ru

ON THE ROLE AND PLACE OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF CORONARY ARTERIES IN SCREENING AND EARLY DETECTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Armen S. Benyan[1], Arik A. Gevorgyan[2], Alina A. Khal'metova [2], Gul'slu Kh. Taumova[2], Mikael' Y. Adamyan[3], Kirill M. Mikhaylov[2], Mirodil ugli Mirolim Yëkubov[2]

[1]Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia
[2]Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Aerodromnaya St., 43, Samara, 443070, Russia
[3]CJSC Medical Cardiology Center "Nork-Marash, Armenakyan St., 108/4, Yerevan, Armenia

Abstract. *Background.* Within the framework of the National Healthcare Project and the Federal project "Combating Cardiovascular Diseases," increasing the volume of endovascular interventions is a key priority. Multispiral computed tomographic coronary angiography (MSCT-CA) is a noninvasive alternative to traditional coronary angiography with high diagnostic accuracy for coronary artery disease (CAD) and atherosclerosis of various localizations. MSCT-CA implementation has been hindered by organizational and methodological barriers and lack of clearly defined role in cardiology diagnostic algorithms. *Objective.* To demonstrate the role and place of MSCT-CA in screening and early detection of cardiovascular diseases using a clinical case of an asymptomatic patient with multifocal cardiac and vascular pathology. *Materials and methods.* A clinical case of patient M., 68 years old, who presented to V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary in November 2020 for CT follow-up after COVID-19 pneumonia (38% lung involvement). Chest CT revealed significant coronary artery calcification. Medical history: arterial hypertension for 5 years (maximum BP 200/110 mmHg), hypertensive crises with dizziness, situational antihypertensive therapy. No prior cardiac evaluation, no angina symptoms. MSCT-CA with contrast enhancement of coronary arteries and brachiocephalic trunk (BCT) arteries was performed. *Results.* MSCT-CA revealed hemodynamically significant stenoses: left anterior descending (LAD) artery up to 75%, posterior descending and diagonal arteries up to 90%, and right internal carotid artery (ICA) stenosis up to 78%. Verification invasive coronary angiography confirmed critical LAD-diagonal artery bifurcation stenosis Medina (1-1-1) 99-75-99% with aneurysm and severe arterial wall calcification. LAD-diagonal artery stenting was performed with two coronary stent implantation. Uncomplicated postoperative course. Dual antiplatelet therapy (aspirin 100 mg + clopidogrel 75 mg), statins 40 mg, antihypertensives, and β-blockers were prescribed. Elective right eversion carotid endarterectomy under general anesthesia was performed. Intraoperatively, atherosclerotic plaque with thrombosis was identified. ICA clamping time 25 minutes. Uneventful postoperative course, discharged on day 5. The regional program "Healthcare Development of Samara Region 2021-2030" includes MSCT-CA provision beyond basic mandatory health insurance with annual funding of 20 million rubles (≈3,100 additional studies). *Conclusions.* MSCT-CA is an effective noninvasive screening method for early detection of coronary and brachiocephalic artery atherosclerosis in asymptomatic patients with risk factors (age >60 years, arterial hypertension, post-COVID-19). The method enables timely patient selection for invasive CAG and revascularization, medication therapy adjustment, and initiation of follow-up care. MSCT-CA inclusion in examination programs accelerates clinical decision-making and contributes to reducing mortality from myocardial infarction and circulatory diseases. Organizational strategy should include MSCT-CA reference center development, outpatient registry formation for patients with examination indications, and additional financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sources of financing. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Benyan A.S., Gevorgyan A.A., Khal'metova A.A., Taumova G.Kh., Adamyan M.Yu., Mikhaylov K.M., Yëkubov M.M. On the role and place of computed tomography of coronary arteries in screening and early detection of cardiovascular disease. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):217–222. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CASE.5

ВВЕДЕНИЕ

Не так давно единственным методом точной диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) была инвазивная коронарная ангиография (КАГ). Данная методика является «золотым стандартом» благодаря её высокой информативности [1]. Однако традиционная коронарография связана с необходимостью госпитализации пациента в стационар, а также с возможными осложнениями, присущими любой инвазивной процедуре. Наряду с магнитно-резонансной ангиографией (МРА) и компьютерно-томографической ангиографией (КТА) сосудов других локализаций мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография (МСКТ-КГ) является достойной альтернативой инвазивной коронарографии в диагностике патологий как коронарных артерий, так и артерий других локализаций. МСКТ-КГ имеет такие важные преимущества, как отсутствие необходимости в госпитализации пациента, то есть возможность амбулаторного проведения, неинвазивность, возможность анатомической и функциональной оценки миокарда, высокая точность оценки состояния коронарных артерий, локализации и степени их стеноза, что позволяет выбрать рациональный вариант лечения [2]. Помимо диагностической ценности МСКТ-КГ при диагностике заболевания коронарных артерий, возможно выявление поражения и стенозов артерий других локализаций при выполнении МСКТ-КГ.

В рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение» (Нацпроект) и Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» одним из верхнеуровневых показателей является «Количество рентген-эндоваскулярных вмешательств (РЭВ) в лечебных целях, тыс. ед.». Выделение этого показателя и контроль его достижения, безусловно, были обоснованы ведущей ролью болезней системы кровообращения среди причин смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте [3]. Однако существенного увеличения

охвата населения РЭВ в первые годы реализации Нацпроекта не происходило, замедление было обусловлено влиянием пандемии, приостановкой профилактических мероприятий на уровне первичного звена, недостаточным отбором пациентов на проведение диагностической коронарографии. Путями усиления возможностей амбулаторной кардиологической службы являются обновление и расширение спектра ультразвуковых исследований сердца и сосудов, нагрузочных проб, а также увеличение объёмов выполнения КТ-коронарографии (МСКТ-КГ). Несмотря на то, что диагностический метод МСКТ-КГ в нашей стране входит в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, развитие этого направления также происходило недостаточными темпами. Сдерживающими факторами были трудо- и ресурсоёмкость самого исследования, отсутствие чётко обозначенных роли и места КТ-КГ в диагностике острых и хронических сердечных ишемических заболеваний, лимитирование количества проводимых услуг в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Организационным решениям по преодолению методологических и инфраструктурных барьеров внедрения КТ-КГ в рутинную практику амбулаторно-поликлинической и госпитальной кардиологических служб посвящено данное клиническое наблюдение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: на примере клинического наблюдения по выявлению у бессимптомного пациента сочетанной мультифокальной патологии сердца и сосудов с помощью МСКТ-КГ продемонстрировать роль и место МСКТ-КГ в скрининге и раннем выявлении сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В ноябре 2020 года у пациента М., 68 лет с симптомами недомогания, выраженной общей слабости, повышения температуры тела до фебрильных значений и болью в горле в поликлинике по месту жительства при проведении ПЦР было подтверждено наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19. Выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, по результатам которой определены зоны уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» с объёмом поражения до 38%. Согласно рекомендациям участкового терапевта, произведён МСКТ-контроль органов грудной клетки в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере (СОККД) им В.П. Полякова спустя месяц от начала заболевания: отмечается положительная динамика в виде остаточных явлений перенесённой двусторонней вирусной пневмонии, также обращает на себя внимание выраженный кальциноз коронарных артерий.

Из анамнеза заболевания: последние пять лет отмечает повышение артериального давления (АД) максимально до 200 и 110 мм рт. ст., принимал гипотензивную терапию ситуационно (каптоприл). На фоне гипертонического криза отмечал эпизоды головокружения, шума в ушах, мелькание «мушек» в глазах. Ранее не обследовался.

Учитывая полученные данные, принято решение о проведении МСКТ-КГ и артерий брахиоцефального ствола (БЦС) с контрастированием для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. При контрастировании коронарных артерий и артерий БЦС выявлен гемодинамически значимый стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) до 75%, задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) и диагональной артерии (ДА) до 90% (рис. 1), а также КТ-признаки сужения правой внутренней сонной артерии (ВСА) до 78% (рис. 2, 3).

Учитывая полученные данные МСКТ коронарных артерий при отсутствии клинических проявлений ишемической болезни сердца, в плановом порядке выполнена коронарография (КАГ) в условиях СОККД им В.П. Полякова (рис. 4). По результатам проведенной КГ: тип кровоснабжения сердца – правый, определяется выраженный кальциноз стенок артерий, ствол левой коронарной артерии: с неровными контурами, передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – с неровными контурами, стеноз 50% в средней трети 1-го сегмента, осложнённый аневризмой стеноз Medina (1-1-1) 99-75-99% в проекции крупной 2 диагональной артерии (ДА), этажные стенозы 50% в средней и дистальной трети 3-го сегмента; огибающая артерия (ОА) – с неровными контурами, слабо развита, стеноз 50% в средней трети 2-го сегмента. Стеноз 75% в проксимальной трети мелкой 1 ВТК; правая коронарная артерия (ПКА) – с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов.

Учитывая критический стеноз ПМЖВ принято решение о выполнении стентирования. По стандартной методике выполнено стентирование ПМЖВ – ДА с имплантацией двух коронарных стентов. На контрольной КАГ – антеградный кровоток TIMI III по ПМЖВ и ДА, без признаков диссекции и дистальной эмболизации (рис. 5).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Место пункции без особенностей. Конечность теплая, чувствительность сохранена. В послеоперационном периоде назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг по 1 таблетке в сутки, клопидогрель 75 мг по 1 таблетке в сутки, статины 40 мг в сутки, гипотензивные препараты и препараты группы В-блокаторов.

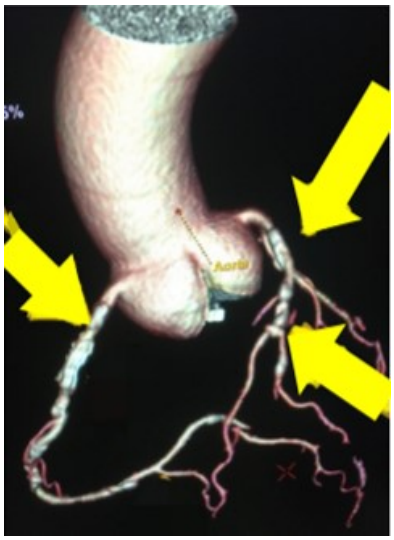


Рисунок 1. 3D-реконструкция МСКТ-КГ. Стрелкой указаны стенозы коронарных артерий
Figure 1. 3D reconstruction of the MSCT coronary arteries. The arrow indicates coronary artery stenosis



Рисунок 2. 3D-реконструкция МСКТ-артерий БЦС. Стрелкой указан стеноз правой внутренней сонной артерии
Figure 2. 3D reconstruction of the MSCT arteries of the BCC. The arrow indicates stenosis of the right internal carotid artery



Рисунок 3. МСКТ артерий БЦС. Стрелкой указан стеноз правой внутренней сонной артерии
Figure 3. 3D reconstruction of the MSCT arteries of the BCC. The arrow indicates stenosis of the right internal carotid artery

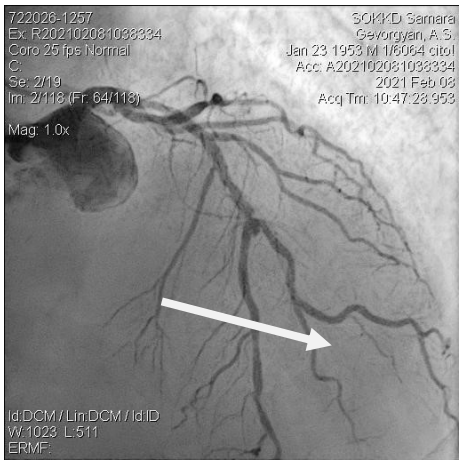


Рисунок 4. Коронарография. Стеноз бифуркации ПМЖВ-ДА. Стрелкой указан критический стеноз ПМЖВ
Figure 4. Coronarography. Permanent residence bifurcation stenosis IN-YES. The arrow indicates the critical stenosis of the pancreas

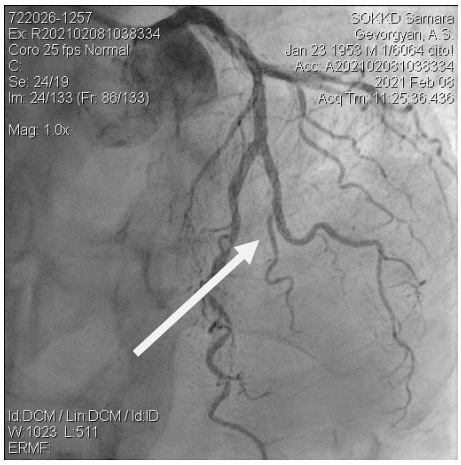


Рисунок 5. Коронарография. Состояние после стентирования бифуркации ПМЖВ – ДА. Стрелкой указан установленный стент
Figure 5. Coronarography. The condition after stenting of permanent residence bifurcations is YES. The arrow indicates the installed stent

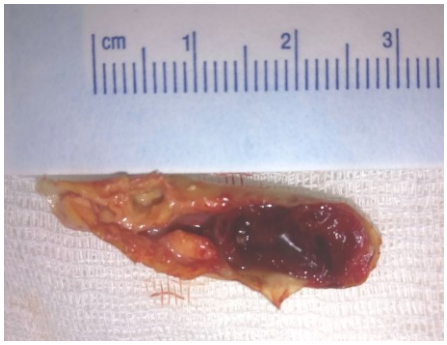


Рисунок 6. Интраоперационный вид бляшки, извлечённой из правой внутренней сонной артерии
Figure 6. Intraoperative view of the plaque extracted from the right internal carotid artery

В послеоперационном периоде пациент консультирован ангиохирургом. Рекомендовано выполнение эверсионной каротидной эндартерэктомии справа.

В плановом порядке выполнено оперативное лечение под эндотрахеальным наркозом. Интраоперационно выявлена бляшка с тромбозом (рис. 6). Выполнена эндартерэктомия. Время пережатия внутренней сонной артерии 25 минут. Пациент проснулся на операционном столе, переведён в хирургическое отделение. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписан на 5 сутки после операции.

Оценивая потенциал рассматриваемого исследования в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в системе здравоохранения Самарской области была определена стратегия, включающая развитие референс-центров МСКТ-КГ, формирование амбулаторно-поликлинического реестра пациентов с показаниями к исследованию, дополнительное финансовое обеспечение деятельности учреждений, предоставляющих данную услугу. В региональную программу «Развитие здраво-

охранения Самарской области 2021–2030 гг.» в 2021 году было включено новое мероприятие «Проведение МСКТ-КГ сверх базовой территориальной программы ОМС» с ежегодным объёмом финансирования 20 млн. руб., что сообразно тарифам в системе ОМС эквивалентно 3100 дополнительным исследованиям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод МСКТ-КГ имеет доказанную эффективность в отношении диагностики поражения коронарных артерий. Его наряду с проведением стресс-эхокардиографии и нагрузочными пробами нужно рассматривать как скрининговый метод для отбора пациентов на инвазивную КГ [4–6]. Чёткая дифференцировка критериев отбора и направления пациентов на МСКТ-КГ позволит не только получить полное представление о состоянии коронарного русла, тем самым провести мероприятия по коррекции терапии или реваскуляризации, но и, в конечном итоге, повысить специфичность и диагностическую точность метода [7–10].

Очевидно, что требуется определённая дифференциация при отборе пациентов на проведение инвазивной КАГ после выполнения МСКТ-КГ. Равно как необходимо ещё на уровне амбулаторно-поликлинического звена определить перечень и последовательность диагностических методов, предваряющих направление на зондирование коронарных артерий. В целом, программа отбора на проведение КАГ в настоящее время должна включать в себя равнозначные по диагностической ценности методы, позволяющие не во всех случаях прибегать ко всему спектру исследований.

Проведение МСКТ-КГ возможно рассматривать как метод выбора у пациентов с сочетанной сердечно-лёгочной патологией. Кроме этого, отсутствие клинической картины ИБС, но наличие таких предрасполагающих факторов, как возраст старше 60 лет, сахарный диабет, ожирение, нарушения гемостаза, перенесённый COVID-19, сопутствующая артериальная гипертензия также может быть достаточным обоснованием для выполнения МСКТ-КГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная стратегия борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет чётко очерченный вектор, ориентированный в направлении усиления ресурсов профилактической медицины. Активное выявление атеросклероза коронарных артерий и ишемической болезни сердца на ранних стадиях позволяет статистически достоверно снизить летальность от инфаркта миокарда и смертность от болезней системы кровообращения. Включение МСКТ-КГ в программу обследования пациентов с подозрением на ИБС позволяет ускорить сроки принятия решений в пользу выполнения КАГ, а в остальных случаях провести назначение или коррекцию терапии, начать диспансерное наблюдение.

Литература [References]

1 Вардиков Д.Ф., Яковлева Е.К. Диагностические возможности мультиспиральной компьютернотомографической коронарографии при заболеваниях коронарных артерий. *Вестник новых медицинских технологий.* 2014;21(4):44. Vardikov D.F., Yakovleva E.K. Diagnostic capabilities of multislice computed tomography coronary angiography in coronary artery diseases. Bulletin of new medical technologies. 2014;21(4):44. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/7266

2 Терновой С.К., Морозов С.П., Насникова И.Ю. и др. МСКТ-коронарография: современные возможности и перспективы. *Радиология – диагностика и интервенция.* 2008;2(3):13–21. Ternovoy S.K., Morozov S.P., Nasnikova I.Yu., et al. MSCT coronary angiography: current capabilities and prospects. Radiology – diagnostics and intervention. 2008;2(3):13–21. (In Russ.) https://doi.org/10.25512/DIR.2008.02.3.03

3 Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640. Gosudarstvennaya programma Rossiyskoy Federatsii «Razvitiye zdravookhraneniya», utverzhdennaya postanovleniyem Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 26 dekabrya 2017 g. № 1640. (In Russ.)

4 Achenbach S. Top 10 indications for coronary CTA. *Supplement to Applied Radiology.* 2008;1:22-28.

5 Gaspar T., Halon D., Rubinshtein R. Diagnosis of coronary in-stent restenosis with multidetector row spiral computed tomography. *Eur. Radiol.* 2005;15(14):D10-D14. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.049. Epub 2005 Sep 12.

6 Leschka S., Alkadhi H., Plass A. et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur. Heart. J.* 2005;26:1482-1487. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi261

7 Терновой С.К., Синицин В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий: монография. Москва: Атмосфера. 2003:144. Ternovoy S.K., Sinitsin V.E., Gagarina N.V. Neinvazivnaya diagnostika ateroskleroza i kal'tsinoza koronarnykh arteriy: monografiya. Moskva: Atmosfera. 2003:144. (In Russ.)

8 Устюжанин Д., Веселова Т., Синицын В. и др. Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее». СПб., 2003:172. Ustyuzhanin D., Veselova T., Sinitsyn V. i dr. Materialy Nevskogo radiologicheskogo foruma «Iz budushchego v nastoyashcheye». SPb., 2003:172. (In Russ.)

9 Синицын В.Е., Устюжанин Д.В. Компьютерная томография коронарных артерий. Кардиология. 2006;1:20-25. Sinitsyn V.E., Ustyuzhanin D.V. Computed tomography of the coronary arteries. Cardiology. 2006;1:20-25. (In Russ.)

10 Hoffmann M.H., Shi H., Manzke R. Noninvasive coronary angiography with 16-detector row CT: effect of heart rate. Radiology. 2005;234:86-97. https://doi.org/10.1148/radiol.2341031408

Авторская справка

Бенян Армен Сисакович
Д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Самарский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0003-4371-7426; armenbenyan@yandex.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования.

Author's reference

Armen S. Benyan
Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University.
ORCID 0000-0003-4371-7426; armenbenyan@yandex.ru
Author's contribution: study concept and design.

Геворгян Арик Арменович
Заведующий 11 кардиохирургическим отделением, сердечно-сосудистый хирург, Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова.
ORCID 0000-0003-0730-4608; agevorgjan@rambler.ru
Вклад автора: анализ литературных источников по теме исследования, интерпретация данных.

Хальметова Алина Алексеевна
Врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 11, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова.
ORCID 0000-0001-8311-8327; alina.lyoxina@yandex.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Таумова Гульслу Хисматовна
Рентгенологическое отделение, врач-рентгенолог, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова.
ORCID 0000-0002-2459-7740; gtaumova@mail.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Адамян Микаэль Юрьевич
Руководитель центра, сердечно-сосудистый хирург, Медицинский кардиологический центр «Норк-Мараш».
info@nmmc.am
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования.

Михайлов Кирилл Михайлович
Сердечно-сосудистый хирург,11 кардиохирургическое отделение, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова.
ORCID 0000-0003-1920-8234; kirillmihaiilov@yandex.ru
Вклад автора: получение, анализ и интерпретация данных.

Ёкубов Миродил угли Миролим
Сердечно-сосудистый хирург,11 кардиохирургическое отделение, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова.
ORCID 0000-0003-3878-0842; mirolim.yakubov@mail.ru
Вклад автора: анализ литературных источников по теме исследования, интерпретация данных.

Arik A. Gevorgyan
Head of Cardiac Surgery Department No. 11, Cardiovascular Surgeon, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov.
ORCID 0000-0003-0730-4608; agevorgjan@rambler.ru
Author's contribution: literature review, data interpretation.

Alina A. Khal'metova
Cardiologist, Cardiac Surgery Department No. 11, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov.
ORCID 0000-0001-8311-8327; alina.lyoxina@yandex.ru
Author's contribution: data acquisition, analysis, and interpretation.

Gul'slu Kh. Taumova
X-ray Department, Radiologist, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov.
ORCID 0000-0002-2459-7740; gtaumova@mail.ru
Author's contribution: data acquisition, analysis, and interpretation.

Mikael' Yu. Adamyan
Head of the Center, Cardiovascular Surgeon, Nork-Marash Medical Cardiology Center.
info@nmmc.am
Author contribution: study concept and design.

Kirill M. Mikhaylov
Cardiovascular surgeon, Cardiac Surgery Department No. 11, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov.
ORCID 0000-0003-1920-8234; kirillmihaiilov@yandex.ru
Author contribution: data acquisition, analysis, and interpretation.

Mirodil ugli Mirolim Yëkubov
Cardiovascular surgeon, Cardiac Surgery Department No. 11, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov.
ORCID 0000-0003-3878-0842; mirolim.yakubov@mail.ru
Author contribution: literature review, data interpretation.

Статья поступила 25.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 25th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.1
УДК 616.61-089.843-06:616.153.915

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ЭДИС-ПТП 2025). ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

О.О. Кордонова[1], К.К. Губарев[1], С.Э. Восканян[1], Д.С. Светлакова[1], И.Р. Хайруллин[1], А.К. Абалян[2], И.А. Петижева[2], С.В. Щекатуров[3], Ю.Н. Вьюнкова[3], Ж.И. Куракина[3], Р.Ю. Наговицына[4], М.Ф. Кучкаров[4], А.А. Селютин[5], Д.О. Колодвинова[5]

[1]Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, г. Москва,123098, Россия
[2]Ставропольская краевая клиническая больница, ул. Семашко, д. 1, г. Ставрополь, 355030, Россия
[3]Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Абрикосовский пер., д. 2, стр. 1, г. Москва, 119435, Россия
[4]Федеральный Сибирский научно-клинический центр, ул. Коломенская, д. 26, г. Красноярск, 660037, Россия
[5]Оренбургский областной клинический центр хирургии и травматологии, ул. Постникова, д. 11, г. Оренбург, 460000, Россия

Резюме. *Актуальность.* Дислипидемия является основным фактором, способствующим повышению риска развития сердечно-сосудистых событий после трансплантации почки. В отечественной литературе представлено недостаточно данных о распространённости дислипидемии у пациентов после трансплантации почки, а также результатах применяемых схем липид-снижающей терапии. *Цель исследования:* определить частоту встречаемости дислипидемии у пациентов после трансплантации почки, частоту назначения липид-снижающей терапии и её эффективность. *Объект и методы.* Многоцентровое ретроспективное когортное исследование включает четыре последовательных этапа: этап I и II – отбор пациентов с почечным трансплантатом на основании критериев включения и исключения; этап III и IV – определение группы пациентов без дислипидемии и с дислипидемией из общего количества пациентов, включённых в исследование. В процессе этапа IV будут выполнены: демографическая и общая клиническая характеристики пациентов, характеристика в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий; определены пациенты, находящиеся на липид-снижающей терапии и без неё; пациенты со следующими показателями липидного обмена: ХС ЛНП≥1,4 ммоль/л и ТГ≥1,7 ммоль/л; ХС ЛНП<1,4ммоль/л и ТГ<1,7 ммоль/л; ХС ЛНП≥1,4 ммоль/л и ТГ<1,7 ммоль/л и ХС ЛНП<1,4 ммоль/л и ТГ≥1,7 ммоль/л; анализ частоты назначения липид-снижающей терапии и её эффективность.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: дислипидемия / dyslipidemia [D050171]; трансплантация почки / kidney transplantation [D016030]; сердечно-сосудистые заболевания / cardiovascular diseases [D002318]; липид-снижающая терапия / lipid-lowering therapy [D000960 (Hypolipidemic Agents)]; эпидемиология / epidemiology [D004813]; холестерин липопротеинов низкой плотности / LDL cholesterol [D008078 (Cholesterol, LDL)]; триглицериды / triglycerides [D014280]; ретроспективное исследование / retrospective study [D012189 (Retrospective Studies)]; когортное исследование / cohort study [D015331 (Cohort Studies)]; почечный трансплантат / renal graft [D016030 (Kidney Transplantation)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Кордонова О.О., Губарев К.К., Восканян С.Э., Светлакова Д.С., Хайруллин И.Р., Абалян А.К., Петижева И.А., Щекатуров С.В., Вьюнкова Ю.Н., Куракина Ж.И., Наговицына Р.Ю., Кучкаров М.Ф., Селютин А.А., Колодвинова Д.О. Эпидемиология дислипидемии у пациентов после трансплантации почки: многоцентровое ретроспективное когортное исследование (ЭДИС-ПТП 2025). Обоснование и дизайн исследования. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):223–230. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.1

© Кордонова О.О., Губарев К.К., Восканян С.Э., Светлакова Д.С., Хайруллин И.Р., Абалян А.К., Петижева И.А., Щекатуров С.В., Вьюнкова Ю.Н., Куракина Ж.И., Наговицына Р.Ю., Кучкаров М.Ф., Селютин А.А., Колодвинова Д.О., 2025
✉ Губарев Константин Константинович, kkgubarev@yandex.ru

EPIDEMIOLOGY OF DYSLIPIDEMIA IN POST-KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS: A MULTICENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY (EDIS-PTP 2025). RATIONALE AND STUDY DESIGN

Ol'ga O. Kordonova[1], Konstantin K. Gubarev[1], Sergey E. Voskanyan[1], Dar'ya S. Svetlakova[1], Il'yas R. Khayrullin[1], Anatoliy K. Abalyan[2], Irina A. Petizheva[2], Stanislav V. Shchekaturov[3], Yuliya N. V'yunkova[3], Zh. I. Kurakina[3], Rimma Yu. Nagovitsyna[4], Marat F. Kuchkarov[4], Aleksandr A. Selyutin[5], Dar'ya O. Kolodvinova[5]

[1]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Marshal Novikov St., 23, Moscow, 123098, Russia
[2]Stavropol Regional Clinical Hospital, Semashko St., 1, Stavropol, 355030, Russia
[3]Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Abrikosovsky Lane, 2, Building 1, Moscow, 119435, Russia
[4]Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Kolomenskaya St., 26, Krasnoyarsk, 660037, Russia
[5]Orenburg Regional Clinical Center for Surgery and Traumatology, Postnikova St., 11, Orenburg, 460000, Russia

Abstract. *Background.* Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular events after kidney transplantation. Insufficient data are available in the Russian literature on the prevalence of dyslipidemia in kidney transplant patients and the effectiveness of lipid-lowering therapy regimens. *Study objective:* to determine the incidence of dyslipidemia in kidney transplant patients, the frequency of lipid-lowering therapy, and its effectiveness. *Subject and methods.* This multicenter retrospective cohort study included four sequential stages: Stages I and II – selection of kidney transplant patients based on inclusion and exclusion criteria; Stages III and IV – identification of a group of patients with and without dyslipidemia from the total number of patients included in the study. During Phase IV, the following will be performed: demographic and general clinical characteristics of patients, characterization based on the presence of risk factors for cardiovascular events; identification of patients on and without lipid-lowering therapy; patients with the following lipid metabolism parameters: LDL-C ≥1.4 mmol/L and TG ≥1.7 mmol/L; LDL-C <1.4 mmol/L and TG <1.7 mmol/L; LDL-C ≥1.4 mmol/L and TG <1.7 mmol/L; and LDL-C <1.4 mmol/L and TG ≥1.7 mmol/L; analysis of the frequency of prescription of lipid-lowering therapy and its effectiveness.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Kordonova O.O., Gubarev K.K., Voskanyan S.E., Svetlakova D.S., Khayrullin I.R., Abalyan A.K., Petizheva I.A., Shchekaturov S.V., V'yunkova Yu.N., Kurakina Zh.I., Nagovitsyna R.Yu., Kuchkarov M.F., Selyutin A.A., Kolodvinova D.O. Epidemiology of dyslipidemia in post-kidney transplant patients: a multicenter retrospective cohort study (EDIS-PTP 2025). Rationale and study design. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):223–230. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.1

АКТУАЛЬНОСТЬ

Трансплантация почки считается оптимальным методом заместительной почечной терапии из-за многочисленных преимуществ функционирующего почечного трансплантата по сравнению с диализом [1].

Однако трансплантация почки не обеспечивает обратное развитие некоторых метаболических нарушений, которые возникают или прогрессируют после трансплантации на фоне постоянного приёма иммуносупрессивных препаратов, а зачастую становятся причиной потери трансплантата или смерти пациента.

В отдалённом периоде после трансплантации почки сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются первой причиной смертности реципиентов [2]. В соответствии с клиническими рекомендациями «Нарушения липидного обмена», утверждёнными МЗРФ в 2023 г. [3], наличие ХБП 5 стадии относит пациентов к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, который сохраняется и после трансплантации почки [4, 5, 6]. Клиническая картина ССЗ, наблюдаемая после трансплантации почки, во многом аналогична той, которая наблюдается у лиц, не подвергшихся трансплантации [7]. Заболеваемость инфарктом миокарда составляет 5,6% и 11,1% через 1 и 3 года после трансплантации соответственно. Это примерно в 6 раз выше, чем в общей популяции [8]. Недавние данные Британского регистра почек показали, что годовая смертность, непосредственно связанная с ССЗ после трансплантации почки, снизилась за последние 10 лет [9]. Несмотря на это, ССЗ ответственны за 20–35% смертей после трансплантации почки [9, 10].

Первые результаты Framingham Heart Study, опубликованные в 1957 году, определили гиперхолестеринемию и гипертонию как факторы риска развития ССЗ [11]. В дальнейшем к традиционным факторам риска ССЗ были добавлены сахарный диабет, курение, ожирение, а к нетрадиционным – снижение СКФ<60 мл/мин/1,73м^2, протеинурия, анемия, гипертрофия левого желудочка [7].

На изменение уровня липидов крови влияют и другие многочисленные факторы: генетическая предрасположенность [12], пищевые привычки, возраст [13]. Значимый вклад в развитие гиперлипидемии у пациентов после трансплантации солидных органов обусловлен применением иммуносупрессивных препаратов, которые продемонстрировали фармакодинамические свойства вызывать не только повышение уровня липидов (ОХО, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ТГ) в крови, но и гипергликемию, артериальную гипертензию и протеинурию [14].

Пациентов с установленными ранее атеросклеротическими ССЗ, СД, ХБП 3-5 стадий, очень высоким риском по шкале SCORE2 или уровнем ХС ЛНП>4,9 ммоль/л рекомендовано относить к

категории высокого или очень высокого риска фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. На фоне лечения пациенты должны достичь определённых рекомендованных количественных показателей ХС ЛНП в зависимости от установленного риска, чем и определяется эффективность применяемой гиполипидемической терапии. Для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска целевой уровень ХС ЛНП<1,8 ммоль/л, очень высокого риска – ХС ЛНП<1,4 ммоль/л [3].

Выбор и применение разных фармакологических групп липид-снижающей терапии параллельно с иммуносупрессивными препаратами сопряжено с риском развития нарушения функции пересаженной почки, а также с появлением иных побочных эффектов, поэтому в схеме терапии у таких пациентов особое значение имеет оценка лекарственных взаимодействий и контроль концентрации иммуносупрессивных препаратов [15, 16].

В клинических рекомендациях МЗ РФ «Нарушения липидного обмена» [3] отсутствуют рекомендации к назначению гиполипидемической терапии у пациентов с трансплантированной почкой, а риск ССС определяется без учёта СКФ функционирующего трансплантата почки. Клинические и практические рекомендации по диагностике и лечению хронической болезни почек KDIGO (2024 г.) [17] рекомендуют реципиентам почечного трансплантата определять риск ССС по валидированным шкалам (PREVENT AHA; SCORE), не предлагая протоколы лечения. В обновлённых рекомендациях от 2025 г. Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий от 2019 г. [18] авторы рекомендуют для реципиентов трансплантата почки уточнять целевой уровень ХС ЛНП в соответствии с риском ССС, определённым также, как в общей популяции с учётом СКФ и возможного лекарственного взаимодействия. Американская кардиологическая ассоциация по лечению дислипидемии у реципиентов почечного трансплантата (2018 г.) [19] рекомендует целевой уровень ХС ЛНП <2,6 или <1,8 ммоль/л, определённый как в общей популяции, так и у реципиентов почечного трансплантата. Учитывая представленную мировую практику в определении риска ССС, а, следовательно, и целевого уровня ХС ЛНП, статистические данные распространённости дислипидемии в разных странах значительно отличаются (от 45% до 90%) [20–23].

Опубликованные в настоящее время международные клинические рекомендации не учитывают дополнительные риски сердечно-сосудистых событий с учётом индивидуального режима иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантата почки. Нет консенсуса по целевым уровням ХС ЛНП у реципиентов солидных органов и критериям эффективности липид-снижающей терапии. Рекомендации, издаваемые нефрологическим и кардиологическим сообществами, либо имеют противоречия, либо не освещают проблемы терапии дислипидемии у реципиентов трансплантатов, что может послужить преградой для назначения терапии смежными терапевтическими специалистами (кардиологами, нефрологами, эндокринологами, терапевтами) и недооценке важности лечения дислипидемии трансплантологами.

В отечественной литературе представлено недостаточно данных о распространённости дислипидемии у пациентов после трансплантации почки, а также частоте назначения и применяемых схемах липид-снижающей терапии, и оценке её эффективности.

Таким образом, существует потребность в проведении многоцентрового исследования для определения частоты дислипидемии и назначения липид-снижающих схем лечения у пациентов почечного трансплантата. Полученные результаты клинического исследования могут послужить основой для внесения изменений в клинические рекомендации, посвящённые лечению пациентов после трансплантации почки, а также созданию национального регистра дислипидемии после трансплантации почки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить частоту встречаемости дислипидемии у пациентов после трансплантации почки, частоту назначения липид-снижающей терапии и её эффективность.

Первичные конечные точки исследования: определение из общего количества пациентов, включённых в исследование, частоты встречаемости пациентов с дислипидемией (ХС ЛНП≥1,4 ммоль/л и(или) ТГ≥1,7 ммоль/л.) (группа пациентов с дислипидемией) и частоты встречаемости пациентов без дислипидемии (группа пациентов без дислипидемии).

Вторичные конечные точки:

- определение из группы пациентов с дислипидемией когорты пациентов, находящихся на липид-снижающей терапии, и когорты пациентов без терапии;

- определение из когорты пациентов, находящихся на липид-снижающей терапии, частоты достижения целевого значения ХС ЛНП<1,4 ммоль/л и (или) ТГ< 1,7 ммоль/л;

- выявление частоты применяемых схем липид-снижающей терапии среди пациентов с достигшим целевого значения ХС ЛНП<1,4 ммоль/л и (или) ТГ<1,7 ммоль/л и частоты применяемых схем липид-снижающей терапии среди пациентов, не достигших данных значений;

- определение частоты встречаемости факторов риска ССС (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет I или II типа, избыточная масса тела, ожирение, ИБС, ЧКВ, ОИМ, АКШ, ОНМК, ТИА, поражение периферических артерий) у пациентов, включённых в многоцентровое ретроспективное когортное исследование.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

В клиническом исследовании «Эпидемиология дислипидемии у пациентов после трансплантации почки: многоцентровое ретроспективное когортное исследование» (ЭДИС-ПТП 2025) примут участие не менее пяти медицинских организаций: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (г. Москва), ГБУЗ СК «СККБ» (г. Ставрополь), ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского» (г. Москва), ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск) и ГАУЗ «ООКЦХТ» (г. Оренбург). Головным центром выступит ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Клиническое исследование подразумевает сбор клинических и лабораторных данных пациентов с разным сроком после трансплантации почки, находящихся под наблюдением в медицинских организациях. На подготовительном этапе протокол клинического исследования был одобрен на 9-м съезде Национальной Ассоциации в области Донорства и Трансплантологии (протокол № 9 от 20.12.2024 г.) всеми предполагаемыми участниками проекта. Команды исследователей каждой медицинской организации ознакомились с документацией и прошли обучение по проведению исследования на базе головного центра.

Этические вопросы и защита персональной информации

Исследование ЭДИС-ПТП 2025 выполняется в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» ГОСТ Р52379-2005. Исследование получило одобрение этическими комитетами: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского».

Участники клинического исследования вносят необходимую клиническую информацию о пациентах, перенёсших трансплантацию почки, в обезличенную базу данных с присвоением ID каждому пациенту (Свидетельство о государственной регистрации базы данных от 25 июля 2025 г. № 2025623128). Источниками медицинской информации являются: карта амбулаторного пациента и карта стационарного пациента.

Дизайн исследования «Эпидемиология дислипидемии у пациентов после трансплантации почки» включает несколько этапов и представлен на рисунке 1.

Этап	Группы и когорты пациентов
I	Выявление пациентов с трансплантированной почкой, отвечающим критериям включения
II	Исключение пациентов из исследования на основании критериев исключения
III	Определение группы пациентов без дислипидемии из общего числа пациентов, включенных в исследование
IV	Определение группы пациентов с дислипидемией из общего числа пациентов, включенных в исследование, и анализ полученных клинических и лабораторных данных:
	1. Демографическая и клиническая характеристики группы пациентов с дислипидемией
	2. Выявление когорты пациентов без липид-снижающей терапии
	2.1. Выявление когорты пациентов ХС ЛНП<1,4 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л
	2.2. Выявление когорты пациентов с ХС ЛНП>1,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л
	2.3. Выявление когорты пациентов ХС ЛНП>1,4 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л
	3. Выявление когорты пациентов, находящихся на липид-снижающей терапии
	3.1. Выявление когорты пациентов с ХС ЛНП<1,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л
	3.1.1. Определение применяемой липид-снижающей терапии
	3.2. Выявление когорты пациентов с ХС ЛНП<1,4 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л
	3.2.1. Определение применяемой липид-снижающей терапии
	3.3. Выявление когорты пациентов с ХС ЛНП ≥1,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л
	3.3.1. Определение применяемой липид-снижающей терапии
	3.4. Выявление когорты пациентов с ХС ЛНП≥1,4 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л
	3.4.1. Определение применяемой липид-снижающей терапии

Рисунок 1. Дизайн клинического исследования «Эпидемиология дислипидемии у пациентов после трансплантации почки»
Figure 1. Design of the clinical study “Epidemiology of dyslipidemia in patients after kidney transplantation”

На этапе I и II клинического исследования будет произведён отбор пациентов на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения в клиническое исследование:

- пациенты, которым была выполнена трансплантация почки (родственная или трупная) в исследовательских центрах, и на момент проведения исследования данные пациенты живы;

- возраст пациентов на момент проведения исследования более 18 лет;

- пациенты, находящиеся под наблюдением врача (не реже, чем 1 раз в 6 мес.) с возможностью сбора анамнеза жизни, основного заболевания, сопутствующей патологии, получаемой липид-снижающей терапии, уровня креатинина крови, суточной протеинурии, липидного профиля (ОХО (ммоль/л), ХС ЛНП (ммоль/л), ХС ЛВП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л));

- пациенты, принимающие иммуносупрессивную терапию соответственно срокам после операции;

- пациенты, у которых можно достоверно оценить наличие или отсутствие факторов риска сердечно-сосудистых событий в соответствии с Клиническими рекомендациями «Нарушения липидного обмена» (2023 г).

Критерии исключения из клинического исследования:

- пациенты, перенёсшие трансплантацию почки менее 1 мес. назад;

- наличие у пациента дисфункции почечного трансплантата (СКФ (CKD-EPI)<15 мл/мин/1,73 м^2) более 3 мес.;

- пациенты с циррозом печени, класс В, С по Чайлд-Пью;

- некомплаентные пациенты (наблюдаются у врача менее 1 раза в 6 мес. и (или) не выполняют рекомендаций врача), или отсутствует достоверная информация о наличие факторов риска ССС;

- отсутствие результатов исследования липидного профиля: ОХО (ммоль/л), ХС ЛНП (ммоль/л), ХС ЛВП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л);

- беременные или кормящие женщины.

В соответствии с этапом III и IV на основании полученных результатов лабораторного исследования липидного профиля (ОХО (ммоль/л), ХС ЛНП (ммоль/л), ХС ЛВП (ммоль/л), ТГ(ммоль/л)) выявлены группы пациентов с нормальными показателями липидного профиля и с дислипидемией.

Наличие дислипидемии определяем на основании следующих лабораторных критериев:

- повышенный уровень ХС ЛНП (ХС ЛНП≥1,4 ммоль/л);

- гипертриглицеридемия (ТГ≥1,7 ммоль/л);

- сниженный уровень ХС ЛВП (ХС ЛВП<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин);

- уровень ХС ЛНП<1,4 ммоль/л и ТГ<1,7 ммоль/л на фоне приема липид-снижающей терапии.

Демографическая и клиническая характеристики группы пациентов с дислипидемией включает оценку следующих параметров: возраст; пол; основное заболевание, приведшее к ХБП5с; сроки после трансплантации почки; тип донорского органа (от родственного или посмертного донора); применяемая схема иммуносупрессивной терапии; уровень креатинина крови и расчётная СКФ (CKD-EPI); наличие дислипидемии до трансплантации почки; факторы риска развития ССС (избыточная масса тела, ожирение, курение, сахарный диабет I или II типа, артериальная гипертензия); наличие ССЗ и инвазивных вмешательств для их лечения (ИБС, ОИМ, ЧКВ, АКШ, ОНМК, ТИА, ЗПА).

На основании полученных данных о приёме пациентами липид-снижающей терапии на IV этапе исследования выявлена когорта пациентов, находящихся на липид-снижающей терапии и когорта пациентов без терапии.

В соответствии с пунктом 2.1 этапа IV будет представлена общая характеристика лабораторных показателей дислипидемии (ОХО (ммоль/л), ХС ЛНП (ммоль/л), ХС ЛВП (ммоль/л), ТГ(ммоль/л)), а также на основании показателей липидного обмена выделены три когорты пациентов в соответствии с пунктами 2.1–2.3 дизайна исследования. В зависимости от достижения или недостижения рекомендуемого целевого значения уровней ХС ЛНП (менее 1,4 ммоль/л) и ТГ (менее 1,7 ммоль/л) в крови [3] произведена дальнейшая стратификация пациентов, находящихся на липид-снижающей терапии, на четыре когорты в соответствии с пунктами 3.1–3.4 дизайна исследования (рис. 1). У каждой когорты пациентов определена применяемая схема липид-снижающей терапии:

- монотерапия ингибиторами фермента ГМГ-КоА-редуктазы;

- монотерапия ингибитором абсорбции холестерина;

- комбинированная терапия: ингибитор фермента ГМГ-КоА-редуктазы и ингибитор абсорбции холестерина;

- монотерапия ингибитором пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9);

- монотерапия малой интерферирующей РНК (миРНК), направленной на иРНК PCSK9;

- комбинированная терапия: ингибитор фермента ГМГ-КоА-редуктазы + ингибитор абсорбции холестерина + ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9);

- комбинированная терапия: ингибитор фермента ГМГ-КоА-редуктазы + ингибитор абсорбции холестерина + малая интерферирующая РНК (миРНК), направленная на иРНК PCSK9;

- монотерапия Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3 ПНЖК);
- Омега-3 ПНЖК + ингибиторы фермента ГМГ-КоА-редуктазы;
- иная липид-снижающая терапия.

Эффективность липид-снижающей терапии определяется на основании достижения целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л и ТГ<1,7 ммоль/л в соответствии с клиническими рекомендациями «Нарушения липидного обмена» 2023 г. [3].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных будет выполнена в независимом экспертном учреждении или специалистами головного центра в соответствии со стандартными методами вариационной статистики.

Публикации, интеллектуальная собственность

Права на данные, полученные в ходе настоящего исследования, интеллектуальную собственность (патенты) и право принимать решения относительно публикации принадлежат всем участникам исследования.

По результатам исследования будут опубликованы научные статьи, которые включат авторов из всех центров-участников. Авторский коллектив каждой публикации обсуждается всеми главными исследователями центров-участников и национальным координатором исследования.

Данные (опубликованные и неопубликованные), полученные в ходе данного клинического исследования, могут быть использованы авторами для проведения диссертационных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из основных причин смерти пациентов с трансплантированной почкой в отдалённом периоде являются сердечно-сосудистые заболевания. Полученный массив информации расширит знания научного сообщества в отношении необходимости более частого определения биомаркеров липидного обмена у пациентов почечного трансплантата.

Обновлённые данные позволят оценить эффективность имеющихся профилактических и лечебных программ, спланировать новые протоколы диспансерного наблюдения пациентов почечного трансплантата, протоколы ранней диагностики и лечения дислипидемии.

Это относительно новое направление в российской трансплантологии обогатит фундаментальные знания о закономерностях возникновения, прогрессирования и исходах состояния здоровья пациентов с пересаженной почкой, сможет предоставить недостающие данные для планирования и реализации профилактических и лечебных программ для данной группы пациентов в Российской Федерации.

Литература [References]

1 Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation--a meta-analytic review. *Nephrol Nurs J.* 2010 Jan-Feb;37(1):37-44. PMID: 20333902.

2 Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, Tripaldella M, Mallardo V, Iaccarino Idelson P, Sagnelli C, Sica A, Creta M, Baltar J, Crocetto F, Bresciani A, Gentile M, Calogero A, Giallauria F. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med.* 2022 Jul 14;11(14):4080. https://doi.org/10.3390/jcm11144080 PMID: 35887846; PMCID: PMC9318180.

3 Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. 2023. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752_1 (дата обращения: 24.11.2025). Clinical guidelines. Lipid metabolism disorders. 2023. Text: electronic. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752_1 (date accessed: 24.11.2025) (In Russ.)

4 Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013 Jul 27;382(9889):339-52. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4 Epub 2013 May 31. PMID: 23727170.

5 Mansell H, Stewart SA, Shoker A. Validity of cardiovascular risk prediction models in kidney transplant recipients. *Scientific World Journal.* 2014;2014:750579. https://doi.org/10.1155/2014/750579. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24977223; PMCID: PMC3996891.

6 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac458 PMID: 34458905.

7 Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol.* 2019 Jun;32(3):389-399. https://doi.org/10.1007/s40620-018-0549-4 Epub 2018 Nov 7. PMID: 30406606; PMCID: PMC6482292.

8 Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):496-506. https://doi.org/10.1681/ASN.2004070580 Epub 2004 Dec 22. PMID: 15615820.

9 Methven S, Steenkamp R, Fraser S. UK Renal Registry 19th Annual Report: Chapter 5 Survival and Causes of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2015: National and Centre-specific Analyses. *Nephron.* 2017;137 Suppl 1:117-150. https://doi.org/10.1159/000481367 Epub 2017 Sep 29. PMID: 28930724.

10 Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Dietrich X, Eckard A, Eggers PW, Gaipov A, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, Hall YN, Han Y, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hutton D, Jacobsen SJ, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Kovesdy CP, Lavallee D, Leslie J, McCullough K, Modi Z, Molnar MZ, Montez-Rath M, Moradi H, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Park C, Pearson J, Pisoni R, Potukuchi PK, Rao P, Repeck K, Rhee CM, Schrager J, Schaubel DE, Selewski DT, Shaw SF, Shi JM, Shieu M, Sim JJ, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Sumida K, Tamura MK, Tilea A, Tong L, Wang D, Wang M, Woodside KJ, Xin X, Yin M, You AS, Zhou H, Shahinian V. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar;71(3 Suppl 1):A7. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.002 Erratum in: Am J Kidney Dis. 2018 Apr;71(4):501. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.001 PMID: 29477157; PMCID: PMC6593155.

11 DAWBER TR, MOORE FE, MANN GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1957 Apr;47(4 Pt 2):4-24. https://doi.org/10.2105/ajph.47.4_pt_2.4 PMID: 13411327; PMCID: PMC1550985.

12 Pan L, Yang Z, Wu Y, Yin RX, Liao Y, Wang J, Gao B, Zhang L; China National Survey of Chronic Kidney Disease Working Group. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:2-9. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.006 Epub 2016 Feb 27. PMID: 26978581.
13 Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabeleira DD, Kruel CD. DIETARY MANAGEMENT FOR DYSLIPIDEMIA IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Nov-Dec;29(4):246-251. https://doi.org/10.1590/0102-6720201600040008 PMID: 28076479; PMCID: PMC5225864.14. Wang J, Guo R, Liu S, et al. Molecular mechanisms of FK506-induced hypertension in solid organ transplantation patients. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(20):3645-3650.
14 Кордонова О.О., Губарев К.К., Фролова Н.Ф., Светлакова Д.С., Восканян С.Э., Артюхина Л.Ю. Терапия дислипидемии с применением инклисирана в серии случаев пациентов после трансплантации почки и печени. *Клиническая нефрология*. 2024;2. Kordonova O.O., Gubarev K.K., Frolova N.F., Svetlakova D.S., Voskanyan S.E., Artyukhina L.Yu. Therapy of dyslipidemia using inclisiran in a case series of patients after kidney and liver transplantation. *Clinical Nephrology*. 2024;2. (In Russ.) https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2024.2.13-23
15 Кордонова О.О., Губарев К.К., Восканян С.Э., Праскурничий Е.А., Светлакова Д.С., Рудаков В.С., Фролова Н.Ф., Виноградов В.Е., Усатюк С.С. Эффективность терапии дислипидемии с применением препарата инклисиран в серии клинических наблюдений пациентов с трансплантированной почкой. *Клиническая нефрология*. 2025;3. Kordonova O.O., Gubarev K.K., Voskanyan S.E., Praskurnichy E.A., Svetlakova D.S., Rudakov V.S., Frolova N.F., Vinogradov V.E., Usatyuk S.S. Efficiency of dyslipidemia therapy using inclisiran in a series of clinical observations of patients with a transplanted kidney. *Clinical Nephrology* 2025;3. (In Russ.) https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2025.3.13-35
16 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018 PMID: 38490803.
17 Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190 PMID: 40878289.
18 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3234-3237. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.012 PMID: 30423391.
19 Moore R, Thomas D, Morgan E, Wheeler D, Griffin P, Salaman J, Rees A. Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transplant Proc*. 1993 Feb;25(1 Pt 2):1060-1. PMID: 8442042.
20 Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Halloran P, Hunsicker L, Rush D, Matas AJ. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1811-5. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02696.x Epub 2009 Jun 10. PMID: 19519808.
21 Markell MS, Armenti V, Danovitch G, Sumrani N. Hyperlipidemia and glucose intolerance in the post-renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Feb;4(8 Suppl):S37-47. https://doi.org/10.1681/ASN.V48s37 PMID: 8193294.
22 Gitto S, Villa E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome after Liver Transplant. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 2;17(4):490. https://doi.org/10.3390/ijms17040490 PMID: 27049380; PMCID: PMC4848946.

Авторская справка

Кордонова Ольга Олеговна
Врач-терапевт хирургического отделения № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0009-0003-9173-4535; olga.kordonova@yandex.ru
Вклад автора: главный исследователь, разработка и согласование между участниками концепции и протокола клинического исследования, общий сбор и анализ всех данных, подготовка рукописи к публикации.

Губарев Константин Константинович
Д-р мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0000-0001-9006-163X; kkgubarev@yandex.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации, организация проведения исследования.

Восканян Сергей Эдуардович
Чл.-корр. РАН, профессор, д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0000-0001-5691-5398; voskanyan_se@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ общих данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Светлаков Дарья Сергеевна
Врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0000-0002-2274-6204; svetlakova_ds@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации.

Author's reference

Ol'ga O. Kordonova
Physician, Surgical Department No. 2, Surgery and Transplantation Center, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0009-0003-9173-4535; olga.kordonova@yandex.ru
Author's contribution: Principal Investigator, development and coordination of the clinical trial concept and protocol, overall data collection and analysis, manuscript preparation.

Konstantin K. Gubarev
Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No. 2, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0000-0001-9006-163X; kkgubarev@yandex.ru
Author contributions: study concept and design development, data collection and analysis, manuscript preparation for publication, study management.

Sergey E. Voskanyan
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of the Surgery and Transplantation Center, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0000-0001-5691-5398; voskanyan_se@mail.ru
Author contributions: study concept development, general data analysis, final approval of the manuscript for publication.

Dar'ya S. Svetlakov
Surgeon, Surgery and Transplantation Center, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0000-0002-2274-6204; svetlakova_ds@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis, manuscript preparation for publication.

Хайруллин Ильяс Равильевич
Аспирант, кафедра терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0009-0001-1027-9725; IlyasH_2010@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации.

Абалян Анатолий Камойлович
Канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения трансплантации органов ГБУЗ СК «СККБ».
ORCID 0009-0005-6740-854X; Abalyansurgery@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Петижева Ирина Андреевна
Врач-нефролог хирургического отделения трансплантации органов ГБУЗ СК «СККБ».
ORCID 0009-0005-4612-7511; petizhevai86@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Щекатуров Станислав Вячеславович
Заведующий отделением трансплантации почки ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».
ORCID 0000-0003-0597- 6443; stas.shchkaturov@gmail.com
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Вьюнкова Юлия Николаевна
Врач-педиатр отделения трансплантации почки ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».
ORCID 0009-0008-7699-2567; dr.yulja@gmail.com
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Куракина Жанна Ивановна
Врач-нефролог отделения трансплантации почки ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».
ORCID 0009-0000-8497-8708; Kurakina.zhanna@yandex.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Наговицына Римма Юрьевна
Врач-нефролог хирургического отделения трансплантации и органного донорства ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.
ORCID 0000-0001-6698-4899; nagovicina.ru@yandex.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Кучкаров Марат Фаатович
Заведующий хирургическим отделением трансплантации и органного донорства ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.
ORCID 0000-0001-5370-8406; mfk45@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Селютин Александр Александрович
Заведующий хирургическим отделением трансплантации почки ГАУЗ «ООКЦХТ».
ORCID 0009-0007-2565-8078; Selutin0056@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Колодвинова Дарья Олеговна
Врач-нефролог хирургического отделения трансплантации почки ГАУЗ «ООКЦХТ».
ORCID 0009-0006-4262-7188; dania_karimova@mail.ru
Вклад автора: сбор и анализ данных.

Il'yas R. Khayrullin
Postgraduate Student, Department of Therapy, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0009-0001-1027-9725; IlyasH_2010@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis, manuscript preparation for publication.

Anatoliy K. Abalyan
Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department of Organ Transplantation, Stavropol Regional Clinical Hospital.
ORCID 0009-0005-6740-854X; Abalyansurgery@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis.

Irina A. Petizheva
Nephrologist, Surgical Department of Organ Transplantation, Stavropol Regional Clinical Hospital.
ORCID: 0009-0005-4612-7511; petizhevai86@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis.

Stanislav V. Shchekaturov
Head of the Kidney Transplantation Department, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky.
ORCID 0000-0003-0597-6443; stas.shchkaturov@gmail.com
Author's contribution: data collection and analysis.

Yuliya N. V'yunkova
Pediatrician, Kidney Transplantation Department, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky.
ORCID 0009-0008-7699-2567; dr.yulja@gmail.com
Author contribution: data collection and analysis.

Zhanna I. Kurakina
Nephrologist, Kidney Transplant Department, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky.
ORCID 0009-0000-8497-8708; Kurakina.zhanna@yandex.ru
Author contribution: data collection and analysis.

Rimma Yu. Nagovitsyna
Nephrologist, Surgical Department of Transplantation and Organ Donation, Federal Scientific Center of Surgery of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.
ORCID 0000-0001-6698-4899; nagovicina.ru@yandex.ru
Author contribution: data collection and analysis.

Marat F. Kuchkarov
Head of the Surgical Department of Transplantation and Organ Donation, Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.
ORCID: 0000-0001-5370-8406; mfk45@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis.

Aleksandr A. Selyutin
Head of the Surgical Department of Kidney Transplantation, Orenburg Regional Clinical Center for Surgery and Traumatology.
ORCID 0009-0007-2565-8078; Selutin0056@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis.

Dar'ya O. Kolodvinova
Nephrologist, Surgical Department of Kidney Transplantation, Orenburg Regional Clinical Center for Surgery and Traumatology.
ORCID 0009-0006-4262-7188; dania_karimova@mail.ru
Author's contribution: data collection and analysis.

Статья поступила 26.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 26th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.4
УДК 616.36-089.843-06:616-005.4-036.17-037

РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ РИСКА ТЯЖЁЛОГО ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В КОНТЕКСТЕ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПЕРФУЗИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

М.С. Новрузбеков[1–4], Б.И. Яремин[1–4], А.Г. Балкаров[1, 2], Б.И. Казымов[1,3,4], П.О. Свищева[1], О.Н. Павлова[5, 6], С.М. Ханова[1]

[1]Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115522, Россия
[4]Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, 107564, Россия
[5]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[6]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Резюме. *Актуальность.* Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) остаётся значимым осложнением после трансплантации печени, ассоциированным с ранней дисфункцией трансплантата и худшими исходами. Прогнозирование риска ИРП могло бы направлять выбор стратегий консервации органов и посттрансплантационного ведения. *Цель:* разработать и валидировать клиническую систему оценки риска для прогнозирования тяжёлого ИРП при трансплантации печени. *Материалы и методы.* Ретроспективный анализ 1238 трансплантаций печени, выполненных в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2000 по 2025 год. Тяжёлое ИРП определялось как пиковые значения трансаминаз >1000 МЕ/л в первые 7 суток. Оценивались донорские, процедурные и реципиентные факторы с использованием многофакторной логистической регрессии для создания упрощенной системы оценки риска. *Результаты.* Полные данные были доступны для 827 пациентов, среди которых зарегистрировано 312 случаев тяжёлого ИРП, что составило 37,7% когорты. Независимыми предикторами явились возраст донора с отношением шансов 1,04 на каждый год, время холодовой ишемии с отношением шансов 1,17 на каждый час и тромбоз воротной вены с отношением шансов 1,52. Разработанный Индекс Риска ИРП (IRI Score) в диапазоне от 0 до 9 баллов стратифицировал пациентов на группы низкого риска при 0–2 баллах с частотой ИРП 35,6%, промежуточного риска при 3–5 баллах с частотой 42,1% и высокого риска при 6 и более баллах с частотой 52,2%. Площадь под ROC-кривой составила 0,555 при p<0,001. Пациенты высокого риска составили 2,8% когорты. *Заключение.* IRI Score обеспечивает раннюю идентификацию пациентов с повышенным риском тяжёлого ИРП и предоставляет конкретный алгоритм для принятия решений о применении машинной перфузии. Простота индекса и использование предтрансплантационных переменных делают его практичным для клинического применения.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: трансплантация печени / liver transplantation [D016031]; ишемически-реперфузионное повреждение / reperfusion injury [D015427]; стратификация риска / risk assessment [D018570]; предиктивное моделирование / predictive value of tests [D011237]; консервация органов / organ preservation [D009926]; машинная перфузия / perfusion [D010477]; холодовая ишемия / cold ischemia [D060749]; ранняя дисфункция трансплантата / primary graft dysfunction [D055031]; возраст донора / tissue donors [D014019]; тромбоз воротной вены / portal vein / venous thrombosis [D011169 / D020246]; трансаминазы / transaminases [D014176]; логистическая регрессия / logistic models [D016015]; ROC-анализ / ROC curve [D012372]; шкала оценки риска / severity of illness index [D012720]; выживаемость трансплантата / graft survival [D006085].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала, М.С. Новрузбеков – членом редакционной коллегии журнала, О.Н. Павлова – научным редактором журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимали.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Московского центра инновационных технологий в здравоохранении №2312-15/22.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., Балкаров А.Г., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М. Разработка критериев оценки риска тяжёлого ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени в контексте последующей перфузионной реабилитации. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):231–244. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.4

© Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., Балкаров А.Г., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М., 2025
✉ Яремин Борис Иванович, b.i.yaremin@reaviz.online

DEVELOPMENT OF RISK ASSESSMENT CRITERIA FOR SEVERE ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN LIVER TRANSPLANTATION IN THE CONTEXT OF SUBSEQUENT PERFUSION REHABILITATION

Murad S. Novruzbekov[1–4], Boris I. Yaremin[1–4], Aslan G. Balkarov[1, 2], Bakhtiyar I. Kazymov[1, 3, 4], Polina O. Svishcheva[1], Ol'ga N. Pavlova[5, 6], Safiya M. Khanova[1]

[1]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow, 129090, Russia
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia
[3]National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115522, Russia
[4]Moscow Medical University "Reaviz", Krasnobogatyrskaya str., 2, building 2, Moscow, 107564, Russia
[5]Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia
[6]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia

Abstract. *Background.* Ischemia-reperfusion injury (IRI) remains a significant complication following liver transplantation, associated with early allograft dysfunction and worse outcomes. Predicting the risk of IRI could guide the selection of organ preservation strategies and post-transplant management. *Objective.* To develop and validate a clinical risk scoring system for predicting severe IRI in liver transplantation. *Materials and Methods.* A retrospective analysis of 1,238 liver transplantations performed at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from 2000 to 2025 was conducted. Severe IRI was defined as peak transaminase levels >1,000 IU/L within the first 7 postoperative days. Donor, procedural, and recipient factors were evaluated using multivariable logistic regression to construct a simplified risk scoring system. *Results.* Complete data were available for 827 patients, among whom 312 cases of severe IRI were recorded, accounting for 37.7% of the cohort. Independent predictors included donor age with an odds ratio of 1.04 per year, cold ischemia time with an odds ratio of 1.17 per hour, and portal vein thrombosis with an odds ratio of 1.52. The developed IRI Risk Index (IRI Score), ranging from 0 to 9 points, stratified patients into low-risk (0–2 points) with an IRI rate of 35.6%, intermediate-risk (3–5 points) with a rate of 42.1%, and high-risk (≥6 points) with a rate of 52.2%. The area under the ROC curve was 0.555 ($p<0.001$). High-risk patients comprised 2.8% of the cohort. *Conclusion.* The IRI Score enables early identification of patients at elevated risk for severe IRI and provides a specific algorithm for decision-making regarding the use of machine perfusion. The simplicity of the index and its reliance on pre-transplant variables make it practical for clinical application.

Competing interests. The authors declare no competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the journal's editorial board, M.S. Novruzbekov is a member of the journal's editorial board, and O.N. Pavlova is the journal's scientific editor. The authors did not participate in the decision to publish the work.

Funding. This study was supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare No. 2312-15/22.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Novruzbekov M.S., Yaremin B.I., Balkarov A.G., Kazymov B.I., Svishcheva P.O., Pavlova O.N., Khanova S.M. Development of Risk Assessment Criteria for Severe Ischemia-Reperfusion Injury in Liver Transplantation in the Context of Subsequent Perfusion Rehabilitation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):231–244. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.4

ВВЕДЕНИЕ

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) представляет собой каскад патофизиологических процессов, инициируемых прекращением кровоснабжения органа во время изъятия и последующим восстановлением перфузии при имплантации. В трансплантации печени ИРП является основным детерминантом ранней функции трансплантата и влияет как на краткосрочные, так и на долгосрочные исходы.

Клинические проявления ИРП варьируют от транзиторной ферментемии до первичного отсутствия функции трансплантата, требующего экстренной ретрансплантации. Даже субклиническое ИРП ассоциировано с повышенным риском билиарных осложнений, острого отторжения и сокращением выживаемости трансплантата.

В условиях растущего дефицита донорских органов центры трансплантации всё чаще используют органы с расширенными критериями. Такие доноры пожилого возраста, с макровезикулярным стеатозом, длительным пребыванием в отделении реанимации и нестабильной гемодинамикой имеют повышенную чувствительность к ИРП. Аналогично, растущее использование доноров с констатацией смерти по кардиологическим критериям в некоторых странах дополнительно усугубляет проблему ИРП.

За последнее десятилетие достигнуты успехи в разработке технологий, направленных на минимизацию ИРП. Машинная перфузия печени как гипотермическая оксигенированная, так и нормотермическая продемонстрировала способность снижать частоту ранней дисфункции трансплантата и улучшать биохимические маркеры повреждения. Однако применение этих ресурсоемких технологий ко всем трансплантациям нецелесообразно с экономической точки зрения.

Несмотря на понимание патофизиологии ИРП и наличие потенциальных стратегий профилактики, в настоящее время отсутствуют валидированные клинические инструменты для предтрансплантационной оценки риска ИРП. Существующие системы оценки, такие как Liver Donor Risk Index и Balance of Risk score, были разработаны для прогнозирования отторжения трансплантата или смертности в целом, а не специфично для ИРП. Решения о применении машинной перфузии в настоящее время принима-

ются эмпирически, основываясь на интуиции хирурга и макроскопической оценке органа.

Разработка простой, воспроизводимой системы оценки риска ИРП на основе доступных предтрансплантационных переменных могла бы направлять выбор стратегии консервации, информировать решения о приемлемости органов и оптимизировать распределение ресурсов.

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ стала разработка и внутренняя валидация клинической системы оценки риска для прогнозирования тяжёлого ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени. Задачи исследования включали идентификацию независимых предикторов тяжёлого ИРП в когорте из 1238 трансплантаций, создание упрощенной балльной системы оценки на основе предтрансплантационных переменных, проведение внутренней валидации с оценкой дискриминативной способности и стратификацию пациентов на группы риска с чёткими клиническими характеристиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и популяция

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включающее все последовательные трансплантации печени от посмертных доноров, выполненные в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского в период с января 2000 года по декабрь 2025 года. В исследование включались реципиенты в возрасте 18 лет и старше, получившие первую трансплантацию печени от посмертного донора со смертью мозга, при наличии данных о биохимических показателях в первые 7 суток после трансплантации. Исключались трансплантации от живого донора, мультиорганные трансплантации, ретрансплантации и случаи с отсутствием данных об исходах.

Определение исходов

Тяжёлое ишемически-реперфузионное повреждение определялось как пиковые значения аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы более 1000 МЕ/л в первые 7 послеоперационных суток. Данное определение основано на принятой в нашем учреждении классификации ферментемии, где 1 степень соответствует значениям менее 500 МЕ/л и характеризует лёгкое повреждение, 2 степень охватывает диапазон 500–1000 МЕ/л и соответствует умеренному повреждению, а 3 степень при значениях более 1000 МЕ/л определяет тяжёлое повреждение. Выбранный порог более 1000 МЕ/л представляет клинически значимое повреждение, ассоциированное с удлинением госпитализации, повышенным риском билиарных осложнений и худшей долгосрочной функцией трансплантата. Этот порог обеспечивает достаточную частоту событий для построения стабильных предиктивных моделей.

Вторичные endpoints включали раннюю дисфункцию трансплантата по критериям Olthoff, первичное отсутствие функции, определяемое как необходимость ретрансплантации или смерть в первые 7 суток по причине дисфункции трансплантата, длительность госпитализации в койко-днях и 90-дневную выживаемость трансплантата и пациента.

Предикторные переменные

Оценивались три категории потенциальных предикторов. Донорские характеристики включали возраст, пол, индекс массы тела, причину смерти с выделением инсульта, черепно-мозговой травмы и аноксии, показатели функции печени в виде аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина и щелочной фосфатазы, а также натрий сыворотки, креатинин и наличие стеатоза по данным макроскопической оценки. Процедурные факторы охватывали время холодовой ишемии от момента кросс-клэмпа аорты до реперфузии, время тёплой ишемии и тип консервирующего раствора с выделением университетского раствора Висконсина, раствора гистидин-триптофан-кетоглутарата и кустодиола. Реципиентные характеристики включали возраст, пол, индекс массы тела, этиологию заболевания печени, тяжесть состояния по шкалам MELD и Child-Pugh, наличие предшествующих абдоминальных операций, тромбоз воротной вены с градацией на отсутствие, частичный и полный тромбоз, а также наличие гепатоцеллюлярной карциномы.

Статистический анализ

Непрерывные переменные представлены как медиана с указанием межквартильного размаха, категориальные переменные представлены как абсолютные числа и проценты. В одномерном анализе для каждого предиктора отдельно проводилась логистическая регрессия, при этом переменные с уровнем значимости менее 0,10 включались в многофакторный анализ. Многофакторная модель строилась методом пошаговой логистической регрессии с критерием исключения при уровне значимости более 0,05 с оценкой отношений шансов и 95% доверительных интервалов.

Коэффициенты регрессии конвертировались в целочисленные баллы путём деления на наименьший коэффициент и округления для создания балльной системы. Валидация модели включала оценку дискриминации посредством ROC-анализа с вычислением площади под кривой, оценку калибровки тестом Hosmer-Lemeshow и внутреннюю валидацию методом бутстрэп с 1000 повторениями для оценки оптимизма. Группы риска определялись на основе тертилей распределения баллов с оценкой частоты ИРП в каждой группе. Проводилось

сравнение площади под кривой нашей модели с показателем Liver Donor Risk Index. Статистический анализ выполнен в программе R версии 4.2.0 с установлением статистической значимости при уровне $p<0,05$ для двусторонних тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики когорты

Из 1238 трансплантаций печени, выполненных с 2000 по 2025 год, полные данные были доступны для 827 пациентов, что составило 66,8% исходной выборки. Основной причиной исключения явилось отсутствие полного набора биохимических данных в первые 7 суток, преимущественно в ранний период программы с 2000 по 2005 годы. Тяжёлое ИРП наблюдалось у 312 пациентов, что составило 37,7% когорты.

Медиана возраста доноров составила 42 года с межквартильным размахом от 32 до 52 лет, медиана возраста реципиентов составила 48 лет с межквартильным размахом от 39 до 56 лет. Преобладающей этиологией терминальной стадии заболевания печени был цирроз вирусной этиологии, составивший 43,2% случаев, за которым следовал алкогольный цирроз с долей 28,7%. Ключевыми наблюдениями являются, что возраст донора достоверно выше в группе с тяжёлым ИРП при 47,8 против 45,4 года с уровнем значимости 0,010, время холодовой ишемии длиннее при тяжёлом ИРП при 6,6 против 6,4 часа с уровнем значимости 0,007, тромбоз воротной вены чаще встречается при тяжёлом ИРП при 20,5% против 15,1% с уровнем значимости 0,011 (табл. 1). Примечательно, что шкала MELD не различается между группами с уровнем значимости 0,652, что может отражать нашу практику селекции реципиентов.

Таблица 1. Базовые характеристики когорты исследования
Table 1. Baseline characteristics of the study cohort

Характеристика	Вся когорта (n=827)	Тяжелое ИРП (n=312)	Нет тяжелого ИРП (n=515)	p-value
Донорские переменные				
Возраст, годы	46,3±12,6	47,8±12,5	45,4±12,4	**0,010**
Возраст >50 лет, n (%)	403 (48,7%)	147 (47,1%)	204 (39,6%)	**<0,001**
Возраст >60 лет, n (%)	110 (13,3%)	46 (14,7%)	64 (12,4%)	**0,011**
Мужской пол, n (%)	479 (57,9%)	183 (58,7%)	296 (57,5%)	0,751
Причина смерти, n (%)				0,089
- ОНМК	562 (68,0%)	219 (70,2%)	343 (66,6%)	
- ЧМТ	265 (32,0%)	93 (29,8%)	172 (33,4%)	
Остановка сердца, n (%)	127 (15,4%)	54 (17,3%)	73 (14,2%)	0,238
Дни в ОРИТ	3,8±2,4	3,9±2,5	3,7±2,3	0,421
АЛТ донора, МЕ/л*	35 [21–58]	38 [23–64]	33 [20–54]	0,087
АСТ донора, МЕ/л*	42 [26–71]	46 [29–78]	39 [24–66]	0,102
Натрий, ммоль/л*	142 [138–148]	143 [139–149]	141 [137–147]	0,144
Стеатоз >30%, n (%)†	43 (13,3%)	19 (17,1%)	24 (11,2%)	0,089
Процедурные переменные				
CIT, часы	6,3±1,5	6,6±1,6	6,4±1,5	**0,007**
CIT >8 часов, n (%)	142 (17,2%)	64 (20,5%)	78 (15,1%)	**0,004**
CIT >10 часов, n (%)	41 (5,0%)	21 (6,7%)	20 (3,9%)	0,068
WIT, минуты	45±12	46±13	44±11	0,089
Кровопотеря, мл	1620±980	1728±1045	1536±932	0,212
Реципиентные характеристики				
Возраст, годы	49,2±10,8	48,9±11,1	49,3±10,6	0,503
Мужской пол, n (%)	562 (68,0%)	208 (66,7%)	354 (68,7%)	0,537
MELD score	19 [14–23]	18 [13–23]	19 [15–24]	0,652
MELD >20, n (%)	348 (42,1%)	128 (41,0%)	220 (42,7%)	0,629
MELD >25, n (%)	107 (12,9%)	39 (12,5%)	68 (13,2%)	0,774
Child-Pugh класс, n (%)				0,626
- A	72 (8,7%)	25 (8,0%)	47 (9,1%)	
- B	492 (59,5%)	188 (60,3%)	304 (59,0%)	
- C	263 (31,8%)	99 (31,7%)	164 (31,8%)	
Тромбоз ВВ, n (%)	142 (17,2%)	64 (20,5%)	78 (15,1%)	**0,011**
- Yerdel 1-2	89 (10,8%)	37 (11,9%)	52 (10,1%)	
- Yerdel 3-4	53 (6,4%)	27 (8,7%)	26 (5,0%)	

Примечание: *Данные доступны для 40% когорты. †Данные доступны для 323 пациентов (39%). Данные представлены как среднее ± SD, медиана [IQR], или n (%).

Одномерный анализ предикторов

В одномерном анализе следующие факторы показали статистически значимую ассоциацию с тяжёлым ИРП. Среди донорских факторов возраст донора показал отношение шансов 1,019 на каждый год с 95% доверительным интервалом от 1,008 до 1,030 при p=0,001, донорский аспартатаминотрансфераза более 100 МЕ/л показала отношение шансов 1,42 с доверительным интервалом от 1,01 до 2,01 при p=0,046, натрий донора более 155 ммоль/л показал отношение шансов 1,38 с доверительным интервалом от 0,98 до 1,95 при p=0,067. Среди процедурных факторов время холодовой ишемии показало отношение шансов 1,123 на каждый час с доверительным интервалом от 1,061 до 1,189 при p<0,001, а время холодовой ишемии более 8 часов показало отношение шансов 1,67 с доверительным интервалом от 1,18 до 2,36 при p=0,004. Среди реципиентных факторов тромбоз воротной вены показал отношение шансов 1,48 с доверительным интервалом от 1,06 до 2,07 при p=0,021, шкала MELD показала отношение шансов 1,021 на каждый балл с доверительным интервалом от 1,003 до 1,040 при p=0,023, предшествующие абдоминальные операции показали отношение шансов 1,34 с доверительным интервалом от 0,96 до 1,87 при p=0,085.

Следующие переменные не показали значимой ассоциации с тяжёлым ИРП: пол донора и реципиента, индекс массы тела, причина смерти донора, тип консервирующего раствора, этиология заболевания печени и наличие гепатоцеллюлярной карциномы.

Таблица 2. Одномерный анализ предикторов тяжёлого ИРП
Table 2. Univariate analysis of predictors of severe ischemia-reperfusion injury

Переменная	ОШ	95% ДИ	p-value
Донорские факторы			
Возраст (на 10 лет)	1,18	1,04–1,34	**0,011**
Возраст >50 лет	1,36	1,03–1,79	**0,029**
Возраст >60 лет	1,71	1,12–2,61	**0,013**
Мужской пол	1,05	0,79–1,39	**0,751**
АСТ донора >100 МЕ/л	1,42	1,01–2,01	**0,046**
Натрий >155 ммоль/л	1,38	0,98–1,95	**0,067**
Стеатоз >30%	1,63	0,87–3,05	**0,092**
Процедурные факторы			
CIT (на час)	1,12	1,03–1,22	**0,008**
CIT >8 часов	1,46	1,03–2,07	**0,034**
CIT >10 часов	1,76	0,95–3,27	**0,073**
Реципиентные факторы			
MELD (на 5 пунктов)	1,02	0,91–1,06	**0,652**
MELD >20	0,93	0,71–1,22	**0,629**
Тромбоз воротной вены	1,45	1,02–2,06	**0,038**
Предшествующие операции	**1,34**	**0,96–1,87**	**0,085**

Многофакторная модель и балльная система

В многофакторной логистической регрессии три переменные остались независимыми предикторами тяжёлого ИРП.

Возраст донора как непрерывная переменная показал отношение шансов 1,037 на каждый год с 95% доверительным интервалом от 1,018 до 1,056 при p<0,001. Время холодовой ишемии как непрерывная переменная показало отношение шансов 1,166 на каждый час с доверительным интервалом от 1,084 до 1,253 при p<0,001. Тромбоз воротной вены как бинарная переменная показал отношение шансов 1,522 с доверительным интервалом от 1,048 до 2,212 при p=0,028. Шкала MELD, донорский аспартатаминотрансфераза и предшествующие операции утратили статистическую значимость при корректировке на другие факторы.

На основе регрессионных коэффициентов была создана целочисленная система баллов с распределением баллов по следующим компонентам. Возраст донора менее 40 лет соответствует 0 баллов, возраст от 40 до 49 лет соответствует 1 баллу, возраст от 50 до 59 лет соответствует 2 баллам, возраст 60 лет и старше соответствует 3 баллам. Время холодовой ишемии менее 6 часов соответствует 0 баллов, от 6 до 7,9 часа соответствует 2 баллам, от 8 до 9,9 часа соответствует 3 баллам, 10 часов и более соответствует 5 баллам. Тромбоз воротной вены при его отсутствии соответствует 0 баллов, при наличии частичного или полного тромбоза соответствует 1 баллу. Общий диапазон баллов составляет от 0 до 9.

Таблица 3. Многофакторная модель предикторов тяжелого ИРП
Table 3. Multivariate model of predictors of severe ischemia-reperfusion injury

Предиктор	β-коэффициент	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст донора (на год)	0,036	1,037	1,018-1,056	**<0,001**
CIT (на час)	0,154	1,166	1,084-1,253	**<0,001**
Тромбоз воротной вены	0,420	1,522	1,048-2,212	**0,028**
Константа	**–2,458**	**-**	**-**	**<0,001**

Распределение пациентов по группам риска показало, что группу низкого риска при 0–2 баллах составили 412 пациентов или 49,8% когорты, группу промежуточного риска при 3–5 баллах составили 392 пациента или 47,4% когорты, группу высокого риска при 6 и более баллах составили 23 пациента или 2,8% когорты.

Валидация модели

Дискриминативная способность модели оценивалась посредством площади под ROC-кривой для непрерывной балльной системы, которая составила 0,555 с 95% доверительным интервалом от 0,516 до 0,593 при p<0,001. Внутренняя валидация методом бутстрэп показала оптимизм-корректированную площадь под кривой 0,548. Калибровка оценивалась тестом Hosmer-Lemeshow, который показал хи-квадрат 6,42 при 8 степенях свободы и p=0,600, что свидетельствует о хорошей калибровке модели. Сравнение с Liver Donor Risk Index показало, что площадь под кривой для LDRI в нашей когорте составила 0,536 с 95% доверительным интервалом от 0,497 до 0,575, при этом разница между моделями составила 0,019 при p=0,292 по тесту DeLong, что статистически незначимо.

Исследование AI-усиленной гистологической оценки

В рамках подготовки к расширенному исследованию был проведён анализ применения искусственного интеллекта к гистологической оценке донорских биопсий. Из когорты исследования был отобран случайный образец 30 пациентов, для которых были доступны оцифрованные препараты нулевых биопсий печени, выполненных во время изъятия органа. Отбор проводился стратифицированным методом с сохранением пропорции пациентов с тяжёлым ИРП и без него, что составило 12 случаев с тяжёлым ИРП и 18 случаев без тяжёлого ИРП.

Гистологические препараты были оцифрованы с разрешением 0,25 микрометра на пиксель с использованием сканера Aperio AT2. Анализ проводился с применением алгоритма глубокого обучения на основе архитектуры ResNet-50, обученного на базе данных из 1247 биоптатов печени. Алгоритм проводил количественную оценку следующих параметров: процент площади ткани, занятой жировыми вакуолями с разделением на макро- и микровезикулярный стеатоз, индекс пространственной гетерогенности жировой инфильтрации, степень расширения синусоидов, степень гепатоцеллюлярного баллонинга и аномалии ядерно-цитоплазматического соотношения. Традиционная патологоанатомическая оценка проводилась двумя независимыми патологами с использованием стандартных критериев Kleiner для стеатоза.

Корреляционный анализ показал высокую согласованность между традиционной патологоанатомической оценкой стеатоза и AI-анализом с коэффициентом корреляции Спирмена 0,94 при p<0,001. AI-оценка стеатоза показала несколько более высокие значения по сравнению с визуальной оценкой патологоанатома в среднем на 1,8 процентных пункта, что может отражать более полный охват площади препарата при автоматизированном анализе.

Таблица 4. Сводные результаты AI-анализа гистологии у 30 пациентов
Table 4. Summary results of AI analysis of histology in 30 patients

Параметр	Значение
Характеристики выборки	
Всего пациентов	30
С тяжелым ИРП	12 (40,0%)
Без тяжелого ИРП	18 (60,0%)
Согласованность AI vs патологоанатом	
Корреляция Спирмена (стеатоз)	0,94 (p<0,001)
Средняя разница в оценке стеатоза	+1,8% (AI выше)
AI-параметры (медиана [IQR])	
Стеатоз AI, %	
- При ИРП	23,6 [17,9–28,5]
- Без ИРП	11,5 [7,2–13,2]
Индекс гетерогенности	
- При ИРП	0,48 [0,41–0,55]
- Без ИРП	0,26 [0,19–0,31]
Расширение синусоидов	
- При ИРП	0,52 [0,44–0,61]
- Без ИРП	0,31 [0,24–0,35]
Степень баллонинга	
- При ИРП	0,40 [0,35–0,47]
- Без ИРП	0,20 [0,13–0,25]
Предиктивная способность моделей	
Базовая клиническая модель (AUC)	0,548
+ AI стеатоз (AUC)	0,612
+ Все AI-параметры (AUC)	0,641
Улучшение по сравнению с базовой	+0,093
Важность признаков в полной AI-модели	
Индекс гетерогенности (β)	2,84
Расширение синусоидов (β)	2,31
Процент стеатоза (β)	1,67
Степень баллонинга (β)	1,52
Возраст донора (β)	1,23
CIT (β)	1,18
Тромбоз ВВ (β)	1,09

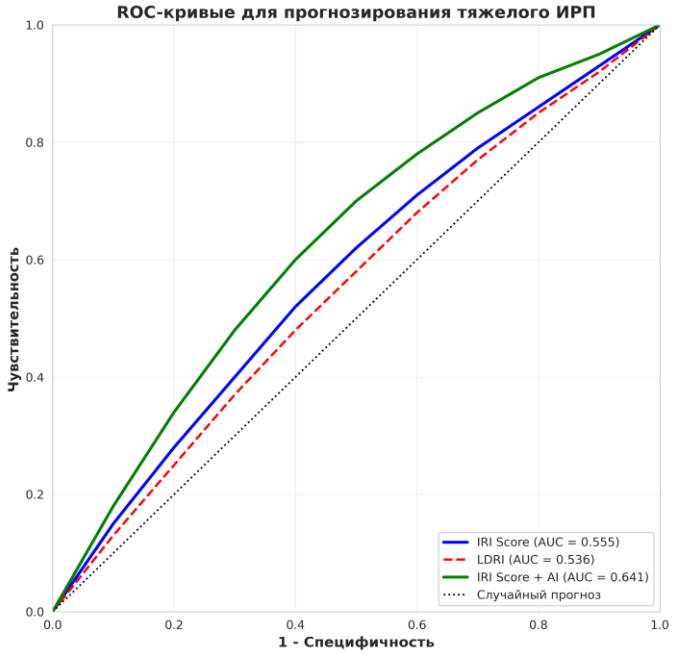


Рисунок 1. ROC-кривые прогнозирования развития тяжёлого ИРП у пациентов
Figure 1. ROC curves for predicting the development of severe ischemia-reperfusion injury in patients

Для оценки дополнительной предиктивной ценности AI-параметров была построена расширенная логистическая регрессионная модель, включающая клинические предикторы из основной модели с добавлением AI-гистологических параметров. Базовая клиническая модель на подвыборке из 30 пациентов показала площадь под кривой 0,548, что согласуется с результатами на полной когорте с учетом малого размера выборки (рис. 1).

Добавление только AI-оценки стеатоза к клинической модели увеличило площадь под кривой до 0,612, что представляет улучшение на 0,064. Полная модель, включающая все AI-параметры в виде стеатоза, индекса гетерогенности, расширения синусоидов, баллонинга и аномалий ядерно-цитоплазматического соотношения, показала площадь под кривой 0,641, что представляет улучшение на 0,093 по сравнению с базовой клинической моделью.

Анализ важности признаков в полной AI-модели показал, что наибольший вклад в предсказание тяжёлого ИРП вносят индекс пространственной гетерогенности стеатоза с коэффициентом регрессии 2,84 и степень расширения синусоидов с коэффициентом 2,31, за которыми следуют процент стеатоза с коэффициентом 1,67 и степень баллонинга с коэффициентом 1,52. Клинические предикторы в виде возраста донора, времени холодовой ишемии и тромбоза воротной вены сохранили статистическую значимость в расширенной модели, что указывает на независимый вклад морфологических и клинических характеристик.

Примечательно, что индекс пространственной гетерогенности, отражающий неравномерность распределения жировых вакуолей по ткани печени, показал наиболее сильную ассоциацию с ИРП. Это может свидетельствовать о том, что не только общая степень стеатоза, но и характер его распределения имеет прогностическое значение. Расширение синусоидов также показало сильную предиктивную способность, что согласуется с известными данными о роли микроциркуляторных нарушений в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения.

Данное исследование демонстрирует техническую осуществимость и потенциальную клиническую ценность интеграции AI-гистологического анализа в систему оценки риска ИРП. Улучшение площади под кривой с 0,548 до 0,641 представляет клинически значимое улучшение предиктивной способности модели. Однако необходимо отметить ограничения данного анализа, включая малый размер выборки из 30 пациентов, отсутствие внешней валидации AI-алгоритма и ретроспективный характер оценки. Расширение анализа на полную когорту исследования и проспективная валидация необходимы для подтверждения этих предварительных результатов.

Характеристики и исходы групп риска

Группа низкого риска при 0–2 баллах, включающая 412 пациентов, показала частоту тяжёлого ИРП 35,6% или 147 случаев из 412, медиану возраста донора 36 лет, медиану времени холодовой ишемии 5,2 часа и частоту тромбоза воротной вены 12,1%.

Группа промежуточного риска при 3–5 баллах, включающая 392 пациента, показала частоту тяжёлого ИРП 42,1% или 165 случаев из 392, медиану возраста донора 48 лет, медиану времени холодовой ишемии 7,8 часа и частоту тромбоза воротной вены 18,4%.

Группа высокого риска при 6 и более баллах, включающая 23 пациента, показала частоту тяжёлого ИРП 52,2% или 12 случаев из 23, медиану возраста донора 58 лет, медиану времени холодовой ишемии 10,1 часа и частоту тромбоза воротной вены 43,5%. Различия в частоте ИРП между группами статистически значимы по хи-квадрат тесту для тренда при p=0,002.

Ассоциация с вторичными исходами показала следующие результаты. Частота ранней дисфункции трансплантата составила 28,4% в группе низкого риска, 36,7% в группе промежуточного риска и 43,5% в группе высокого риска при p=0,012. Длительность госпитализации составила медиану 18 дней с межквартильным размахом от 14 до 25 дней в группе низкого риска, медиану 21 день с межквар-

тильным размахом от 16 до 29 дней в группе промежуточного риска и медиану 24 дня с межквартильным размахом от 18 до 35 дней в группе высокого риска при p=0,003. Девяностодневная выживаемость трансплантата составила 94,2% в группе низкого риска, 91,3% в группе промежуточного риска и 87,0% в группе высокого риска при p=0,089, что представляет тенденцию. Частота первичного отсутствия функции была низкой, составив 2,4% в целом, и не различалась значимо между группами риска.

Индекс риска ИРП и алгоритм применения машинной перфузии

На основе полученных результатов предлагается Индекс Риска Ишемически-реперфузионного повреждения, или IRI Score, для практического применения при принятии решений о стратегии консервации органов (рис. 2).

Расчёт индекса осуществляется путём суммирования баллов по трем компонентам. Возраст донора менее 40 лет даёт 0 баллов, от 40 до 49 лет даёт 1 балл, от 50 до 59 лет – 2 балла, 60 лет и старше – 3 балла. Планируемое или фактическое время холодовой ишемии менее 6 часов даёт 0 баллов, от 6 до 7,9 часа – 2 балла, от 8 до 9,9 часа даёт 3 балла, 10 часов и более – 5 баллов. Тромбоз воротной вены при его отсутствии даёт 0 баллов, при наличии частичного или полного тромбоза даёт 1 балл. Суммарный балл варьирует от 0 до 9.

Интерпретация индекса и рекомендации по выбору стратегии консервации формулируются следующим образом. При IRI Score от 0 до 2 баллов, что соответствует низкому риску, ожидаемая частота тяжёлого ИРП составляет приблизительно 36%, рекомендуется стандартная статическая холодовая консервация, машинная перфузия не показана. При IRI Score от 3 до 5 баллов, что соответствует промежуточному риску, ожидаемая частота тяжёлого ИРП составляет приблизительно 42%, рекомендуется рассмотреть машинную перфузию при наличии дополнительных факторов риска, таких как донорский стеатоз макроскопически более 30%, донорский аспартатаминотрансфераза более 100 МЕ/л, гипернатриемия донора более 155 ммоль/л или шкала MELD реципиента более 25, при отсутствии дополнительных факторов показана оптимизированная статическая холодовая консервация. При IRI Score 6 баллов и более, что соответствует высокому риску, ожидаемая частота тяжёлого ИРП составляет приблизительно 52%, машинная перфузия показана, предпочтительно гипотермическая оксигенированная перфузия или нормотермическая машинная перфузия, при недоступности машинной перфузии следует рассмотреть отказ от органа или выбор альтернативного реципиента с более низким IRI Score.

Клиническое применение индекса осуществляется в рамках предтрансплантационной оценки следующим образом. При получении предложения органа рассчитывается IRI Score на основе возраста донора и планируемого времени транспортировки, оценивается статус реципиента с определением наличия тромбоза воротной вены, суммируются баллы и определяется группа риска, после чего принимается решение о стратегии консервации (рис. 3).

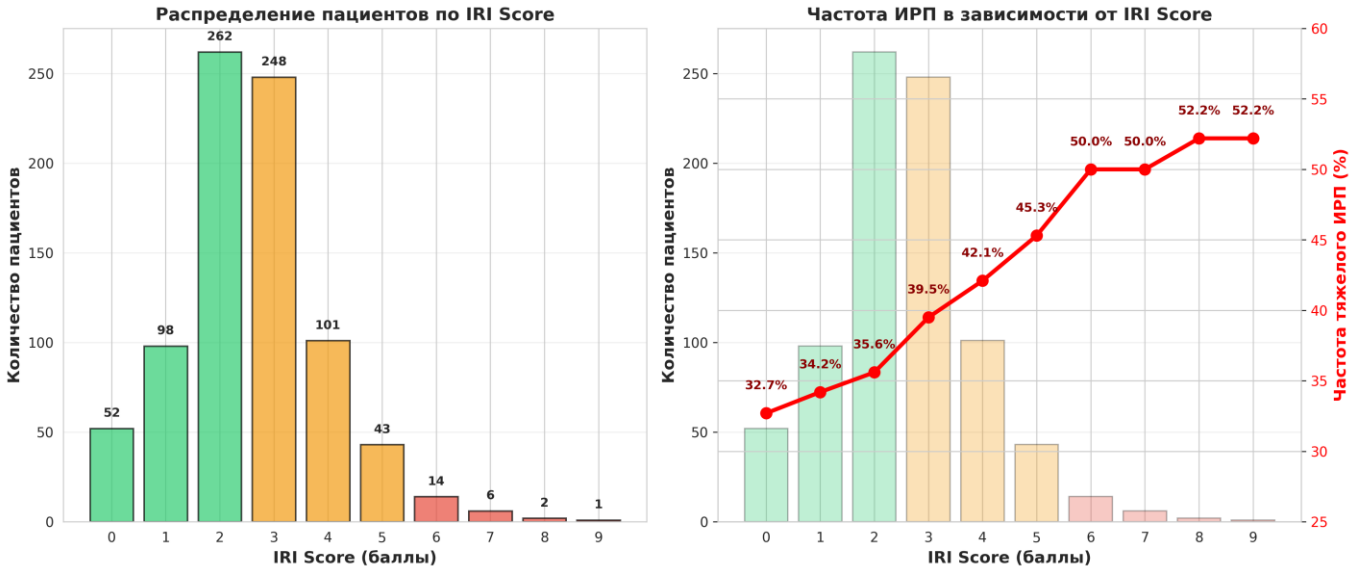


Рисунок 2. Распределение пациентов по выраженности ИРП в зависимости от значения IRI score
Figure 2. Distribution of patients by severity of IRI depending on the IRI score

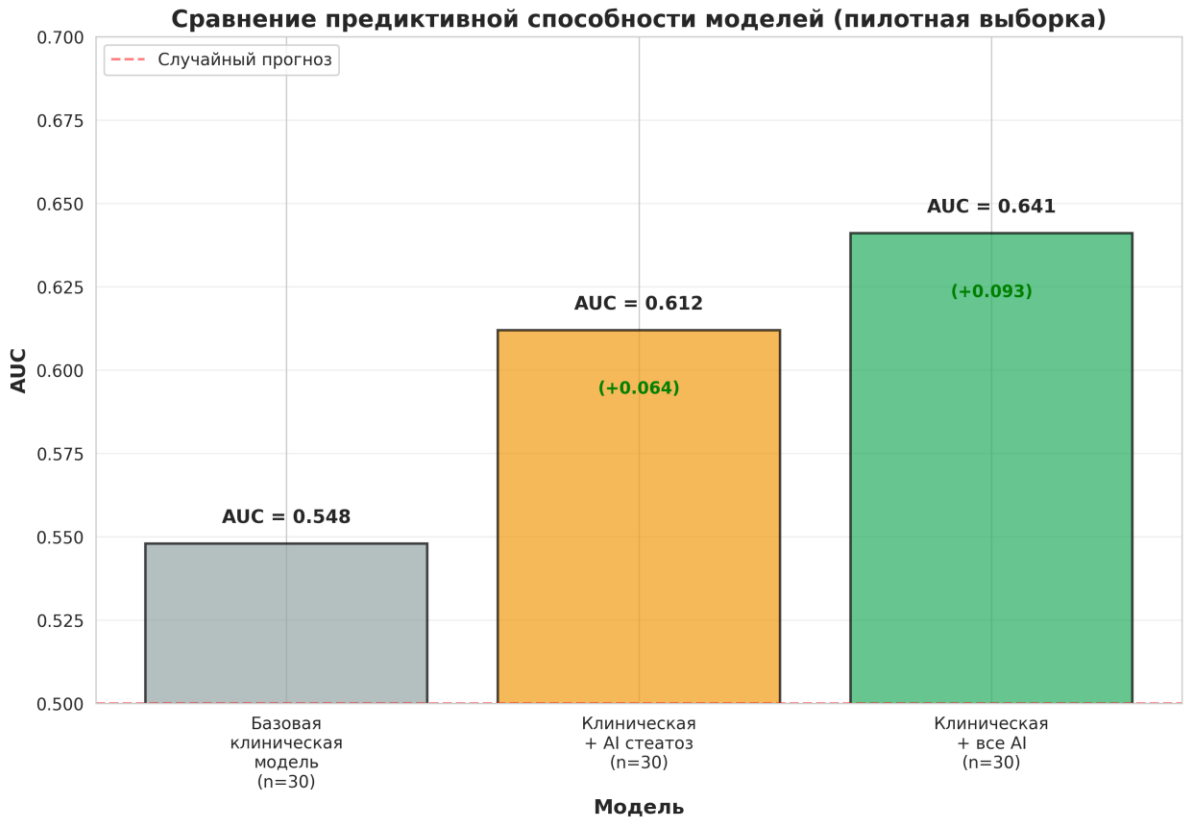


Рисунок 3. Диагностические характеристики предложенного способа прогнозирования тяжести IRI
Figure 3. Diagnostic characteristics of the proposed method for predicting the severity of IRI

Примеры расчёта иллюстрируют применение индекса в различных клинических ситуациях. В первом примере при низком риске донор возрастом 35 лет даёт 0 баллов, планируемое время холодовой ишемии 5 часов даёт 0 баллов, отсутствие тромбоза воротной вены даёт 0 баллов, итоговый IRI Score составляет 0 баллов, что соответствует рекомендации стандартной статической холодовой консервации. Во втором примере при промежуточном риске донор возрастом 52 года даёт 2 балла, планируемое время холодовой ишемии 7 часов даёт 2 балла, отсутствие тромбоза воротной вены даёт 0 баллов, итоговый IRI Score составляет 4 балла, что требует оценки дополнительных факторов риска, при наличии стеатоза 40% показана машинная перфузия, при отсутствии дополнительных факторов показана оптимизированная статическая холодовая консервация. В третьем примере при высоком риске донор возрастом 61 год даёт 3 балла, планируемое время холодовой ишемии 10 часов даёт 5 баллов, наличие тромбоза воротной вены даёт 1 балл, итоговый IRI Score составляет 9 баллов, что соответствует показаниям к машинной перфузии, при её недоступности следует рассмотреть отказ от органа.

Индекс может быть дополнен модификаторами для будущего использования при доступности дополнительных данных. Модификаторы, повышающие риск и дающие дополнительный 1 балл каждый, включают донорский стеатоз более 30% по гистологическим данным, донорский аспартатаминотрансфераза более 100 МЕ/л, донорскую гипернатриемию более 155 ммоль/л и шкалу MELD реципиента более 30. Модификаторы, понижающие риск и дающие минус 1 балл каждый, включают использование оксигенированного консервирующего раствора и применение ишемического прекондиционирования. Модифицированный индекс требует проспективной валидации перед внедрением в клиническую практику.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

В когорте из 827 трансплантаций печени мы идентифицировали три независимых предиктора тяжёлого ишемически-реперфузионного повреждения: возраст донора, время холодовой ишемии и наличие тромбоза воротной вены у реципиента. На основе этих факторов создана упрощённая балльная система в диапазоне от 0 до 9 баллов, которая статистически значимо стратифицирует пациентов по риску развития тяжёлого ИРП. Система показала скромную, но статистически значимую дис-

криминативную способность с площадью под кривой 0,555 и хорошую калибровку. Несмотря на ограниченную предиктивную мощность, модель позволяет выделить небольшую подгруппу высокого риска, составляющую 2,8% когорты, с частотой тяжёлого ИРП 52,2%, что на 16,6 процентных пункта выше, чем в группе низкого риска.

Интерпретация результатов

Полученная ассоциация возраста донора соответствует известным данным о повышенной уязвимости стареющей печени к ишемически-реперфузионному повреждению. Возрастные изменения включают снижение митохондриальной функции, уменьшение регенеративной способности гепатоцитов и нарушение микроциркуляторного ответа на реперфузию. В нашей когорте каждое десятилетие возраста донора увеличивало шансы тяжёлого ИРП примерно на 44%, что вычисляется как отношение шансов 1,037 в десятой степени, равное 1,44.

Длительность холодовой ишемии является модифицируемым процедурным фактором, напрямую влияющим на степень клеточного повреждения. Каждый час холодовой ишемии увеличивал риск тяжёлого ИРП на 16,6%. Пороговый эффект наблюдается после 8 часов, что согласуется с данными других исследований, показывающих нелинейное увеличение риска при времени холодовой ишемии более 8–10 часов. В условиях географически распределённой донорской сети российского региона сокращение времени холодовой ишемии остаётся логистической проблемой.

Наличие тромбоза воротной вены увеличивало риск тяжёлого ИРП на 52%. Этот фактор отражает техническую сложность реваскуляризации и, возможно, более длительную тёплую ишемию при имплантации. Дополнительно, предшествующий портальный тромбоз может указывать на системное протромботическое состояние и нарушения микроциркуляции, которые могут усугублять реперфузионное повреждение.

Отсутствие значимости других факторов

Несколько переменных, которые в литературе ассоциируются с худшими исходами трансплантации, не показали независимой связи с тяжёлым ИРП в нашем анализе. Шкала MELD была значима в одномерном анализе, но утратила значимость при корректировке на другие факторы. Это может отражать то, что MELD является предиктором общей смертности и посттрансплантационных осложнений, но не специфичен для раннего реперфузионного повреждения печени. Донорский аспартатаминотрансфераза не остался в финальной модели, что может быть связано с высокой вариабельностью этого показателя и относительно слабой ассоциацией с последующей функцией трансплантата при значениях ниже выраженного повышения. Стеатоз печени не оценивался количественно в нашей когорте, где проводилась только макроскопическая оценка при изъятии, что могло привести к недооценке его роли. Известно, что макровезикулярный стеатоз более 30% существенно повышает риск ИРП, однако в нашей практике органы с выраженным стеатозом обычно не использовались, что могло ограничить вариабельность этого фактора.

Ограниченная предиктивная способность

Площадь под кривой 0,555 указывает на скромную дискриминативную способность модели. Это значение статистически значимо отличается от случайного прогноза с площадью под кривой 0,5, но далеко от клинически идеальной модели с площадью под кривой более 0,75. Несколько факторов могут объяснять эту ограниченность.

Развитие ИРП определяется сложным взаимодействием донорских, процедурных, реципиентных и интраоперационных факторов, многие из которых не были включены в наш анализ. Важные переменные, такие как гемодинамическая нестабильность донора, продолжительность инотропной поддержки, качество консервирующего раствора и детали хирургической техники, не были систематически зарегистрированы. Пороговое определение тяжёлого ИРП как трансаминазы более 1000 МЕ/л является упрощением сложного клинического феномена. Трансаминазы отражают степень некроза гепатоцитов, но не полностью охватывают другие аспекты ИРП, такие как эндотелиальное повреждение, холестаз и воспалительная активация. Ретроспективный сбор данных из медицинских карт неизбежно приводит к пропущенным или неполным данным. Мы исключили 33% исходной когорты из-за отсутствия полного набора биохимических данных, что могло ввести систематическую ошибку отбора.

Тем не менее, даже скромное улучшение предсказания по сравнению со случайным прогнозом может иметь клиническую ценность при принятии решений о распределении ограниченных ресурсов.

Сравнение с существующими системами оценки

Наша система показала сопоставимую предиктивную способность с Liver Donor Risk Index, где площадь под кривой составила 0,555 против 0,536 при p=0,292. LDRI был разработан для прогнозирования отторжения трансплантата в течение 1 года, а не раннего ИРП, что объясняет его ограниченную применимость для нашей задачи. В отличие от LDRI, который включает только донорские характеристики, наша система учитывает процедурные факторы в виде времени холодовой ишемии и реципиентные факторы в виде тромбоза воротной вены. Это теоретически более обоснованно, поскольку ИРП является результатом взаимодействия всех трёх категорий факторов. Другие системы оценки, такие как BAR score и SOFT score, также не были специфично

разработаны для прогнозирования ИРП и включают посттрансплантационные переменные, что делает их непригодными для предтрансплантационного планирования.

Клиническое применение

Практическая ценность системы оценки определяется не только предиктивной точностью, но и простотой использования и клинической интерпретируемостью. Предложенный Индекс Риска ИРП предоставляет конкретный инструмент для принятия клинических решений. Все три компонента индекса легко доступны до трансплантации и не требуют специализированных исследований. Возраст донора и наличие тромбоза воротной вены известны в момент принятия решения о приемлемости органа. Время холодовой ишемии может быть оценено на основе логистических параметров, таких как расстояние до донорского центра и доступность операционной.

Хотя общая дискриминация модели ограничена, IRI Score успешно выделяет небольшую подгруппу, составляющую 2,8% при пороге 6 и более баллов, с существенно повышенным риском. Именно эти пациенты могут потенциально выиграть от ресурсоемких вмешательств, таких как машинная перфузия органа. Индекс предоставляет объективный критерий для выбора стратегии консервации, где низкий риск при 0–2 баллах соответствует показаниям к стандартной статической холодовой консервации, промежуточный риск при 3–5 баллах требует индивидуального решения с учётом дополнительных факторов, а высокий риск при 6 и более баллах соответствует показаниям к машинной перфузии. Это позволяет стандартизировать подход и оптимально распределять ограниченные ресурсы машинной перфузии.

IRI Score может использоваться для более точного консультирования реципиентов о рисках. Вместо общего утверждения о возможности осложнений можно предоставить количественную оценку на основе индекса, например: «Ваш IRI Score составляет 4 балла, что соответствует промежуточному риску с ожидаемой частотой тяжёлого реперфузионного повреждения около 42%. Мы планируем использовать машинную перфузию для снижения этого риска». При высоком IRI Score можно заблаговременно подготовить оборудование для машинной перфузии, выделить места в отделении интенсивной терапии для интенсивного мониторинга и запланировать дополнительные диагностические исследования.

Ограничения исследования

Ретроспективный дизайн исследования имеет присущие ему проблемы неполноты данных и потенциальной систематической ошибки отбора. Валидация на проспективно собранных данных необходима для подтверждения результатов. Одноцентровая когорта ограничивает обобщаемость результатов, поскольку практика трансплантации, донорские характеристики и исходы могут различаться между центрами и странами. Отсутствие внешней валидации представляет важное ограничение. Внутренняя валидация методом бутстрэпа показала минимальный оптимизм, но независимая проверка на внешней когорте необходима для оценки реальной предиктивной способности.

Неполный набор предикторов представляет существенное ограничение. Несколько потенциально важных факторов не были доступны, включая гемодинамические параметры донора, детальную оценку стеатоза, поскольку гистологическая биопсия выполнялась не рутинно, качество консервирующего раствора и интраоперационные параметры, такие как гемодинамика реципиента, продолжительность операции и кровопотеря. Определение исхода также имеет ограничения. Использование порогового значения трансаминаз не охватывает все аспекты ИРП, включая холестаз, коагулопатию и эндотелиальное повреждение. Более комплексное определение могло бы улучшить клиническую релевантность.

Отсутствие оценки клинической полезности представляет важный пробел. Данное исследование демонстрирует статистическую связь между предикторами и исходом, но не оценивает, приводит ли использование системы оценки к улучшению решений и исходов в реальной практике.

Направления будущих исследований

Внешняя валидация в независимых когортах, предпочтительно мультицентровая, необходима для оценки обобщаемости системы. Проспективная валидация с систематическим сбором всех релевантных переменных и стандартизированными определениями исходов должна быть следующим шагом.

Улучшение модели возможно путём включения дополнительных предикторов. Результаты пилотного исследования AI-усиленной гистологической оценки, представленные в разделе результатов, демонстрируют перспективность этого направления с улучшением площади под кривой с 0,548 до 0,641 при добавлении AI-параметров. Расширение этого анализа на полную когорту из 827 пациентов потребует оцифровки всех доступных гистологических препаратов и может потенциально улучшить общую предиктивную способность модели. Интеграция других биомаркеров донорской крови, таких как цитокины, HMGB1, cell-free DNA и протеомные сигнатуры в консервирующем растворе, может дополнить клиническую оценку. Параметры гемодинамики донора, такие как продолжительность инотропной поддержки и нестабильность артериального давления, могут отражать качество органа. Генетические факторы, включающие полиморфизмы генов, связанных с воспалительным ответом, представляют дополнительное направление исследования.

Наиболее важным направлением являются интервенционные исследования, отвечающие на вопрос: улучшает ли подход, адаптированный к риску, исходы? Рандомизированное исследование могло бы сравнить стандартную практику с эмпирическим выбором стратегии консервации и подход, направляемый оценкой риска, с применением машинной перфузии для высокорисковых случаев на основе балльной системы. Первичным исходом могла бы быть частота ранней дисфункции трансплантата или композитный исход, включающий ИРП, длительность госпитализации и билиарные осложнения.

Экономический анализ для оценки стоимость-эффективности целенаправленного применения машинной перфузии на основе стратификации риска представляет практический интерес. Интеграция с технологиями машинной перфузии открывает дополнительные возможности. При доступности машинной перфузии, будь то гипотермическая оксигенированная или нормотермическая, можно оценивать динамические параметры во время перфузии, такие как лактат, pH и резистентность сосудов, и интегрировать их с предтрансплантационной системой оценки для обновления риска в реальном времени.

ВЫВОДЫ

В когорте 827 трансплантаций печени независимыми предикторами тяжёлого ишемически-реперфузионного повреждения явились возраст донора с отношением шансов 1,037 на каждый год, время холодовой ишемии с отношением шансов 1,166 на каждый час и тромбоз воротной вены с отношением шансов 1,522. Разработанный Индекс Риска ИРП в диапазоне от 0 до 9 баллов обеспечивает статистически значимую стратификацию пациентов на группы низкого риска с частотой ИРП 35,6%, промежуточного риска с частотой 42,1% и высокого риска с частотой 52,2% при площади под кривой 0,555 и уровне значимости менее 0,001.

IRI Score показал сопоставимую предиктивную способность с Liver Donor Risk Index, где площадь под кривой составила 0,555 против 0,536 при уровне значимости 0,292, но имеет преимущества благодаря использованию легкодоступных переменных и endpoint, специфичному для ИРП. Высокорисковая группа при IRI Score 6 баллов и более составляет 2,8% когорты и имеет показания к применению машинной перфузии как стратегии снижения риска ИРП. IRI Score предоставляет конкретный алгоритм принятия решений о стратегии консервации органов и может применяться в клинической практике для оптимизации распределения ресурсов машинной перфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы разработали простую клиническую систему оценки риска тяжёлого ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени, основанную на трёх легкодоступных предтрансплантационных переменных: возрасте донора, времени холодовой ишемии и наличии тромбоза воротной вены у реципиента. Предложенный Индекс Риска ИРП в диапазоне от 0 до 9 баллов обеспечивает статистически значимую стратификацию пациентов на группы риска и предоставляет конкретный алгоритм для принятия решений о применении машинной перфузии. Индекс успешно идентифицирует небольшую подгруппу высокого риска при 6 и более баллах, составляющую 2,8% когорты, для которой машинная перфузия показана в качестве стратегии снижения риска ИРП.

Несмотря на скромную дискриминативную способность с площадью под кривой 0,555, практическая ценность IRI Score определяется его простотой, использованием предтрансплантационных переменных и способностью объективизировать клинические решения в условиях ограниченных ресурсов. Проспективная валидация и интервенционные исследования, оценивающие клинические исходы при использовании подхода к выбору стратегии консервации, направляемого IRI Score, являются следующими логическими шагами.

Литература [References]

1 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation–from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(2):79-89. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.225

2 Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(7):651-663. https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50105

3 Monbaliu D, Brassil J. Machine perfusion of the liver: past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(2):160-166. https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328337342b

4 Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943-949. https://doi.org/10.1002/lt.22091

5 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-790. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x

6 Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg.* 2015;262(5):764-771. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001473

7 Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018;557(7703):50-56. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0047-9

8 Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation*. 2002;74(4):522-526. https://doi.org/10.1097/00007890-200208270-00015
9 Jay CL, Lyons JM, Odenwald MA, Saab S, Levin MS, Skaro AI. The impact of marginal liver donors on the recipient: an evidence-based approach to the assessment of risk. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(2):153-159. https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835f0130
10 Vodkin I, Kuo A. Extended criteria donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):289-301. https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.004
11 Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol*. 2014;60(4):765-772. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.023
12 van Rijn R, Karimian N, Matton APM, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg*. 2017;104(7):907-917. https://doi.org/10.1002/bjs.10515
13 Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, et al. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3235-3245. https://doi.org/10.1111/ajt.13875
14 Czigany Z, Pratschke J, Fronek J, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces early allograft injury and improves post-transplant outcomes in extended criteria donation liver transplantation from donation after brain death: results from a multicenter randomized controlled trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg*. 2021;274(5):705-712. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005110
15 Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010;10(2):372-381. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x
16 Croome KP, Matheson PJ, Hallbeck MS. Cost-effectiveness of hypothermic machine perfusion preservation in liver transplantation: a decision analytic model. *Clin Transplant*. 2021;35(6):e14283. https://doi.org/10.1111/ctr.14283
17 Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537-2546. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x
18 Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745-753. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081
19 Angelico R, Perera MTPR, Manzia TM, Parente A, Grimm JC, Spada M. Donors after circulatory death in liver transplantation and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021;26(2):191-199. https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000853
20 Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. *Liver Int*. 2015;35(1):156-163. https://doi.org/10.1111/liv.12443
21 Briceno J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010;90(5):530-539. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e86b11
22 Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol*. 2019;70(1):50-57. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.005
23 Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, et al. The impact on the bioenergetic status and oxidative-mediated tissue injury of a combined protocol of hypothermic and normothermic machine perfusion using an acellular haemoglobin-based oxygen carrier: the cold-to-warm machine perfusion of the liver. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224066. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224066
24 Patrono D, Surra A, Catalano G, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion of liver grafts from brain-dead donors. *Sci Rep*. 2019;9(1):9337. https://doi.org/10.1038/s41598-019-45843-3
25 Hann A, Lembach H, McKay SC, et al. Normothermic machine perfusion of the liver: current status and future directions. *Transplantation*. 2022;106(1):e62-e73. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003850
26 Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69(9):1873-1881. https://doi.org/10.1097/00007890-200005150-00023
27 Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125(3):917-936. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01048-5
28 Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion–from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17(11):1391-1401. https://doi.org/10.1038/nm.2507
29 Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol*. 2013;59(5):1094-1106. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.017
30 Kornberg A, Küpper B, Hommann M, et al. Patients with non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation – the FIS-Keck experience. *PLoS One*. 2014;9(12):e114029. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114029
31 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. https://doi.org/10.1002/hep.20701
32 Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1545-1559. https://doi.org/10.1056/NEJMra065156
33 Mukhopadhyay A, Weaver JD, Hann A, et al. Donor liver steatosis influences hepatic artery flow and early graft outcomes after transplantation. *HPB (Oxford)*. 2021;23(8):1149-1158. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.12.003
34 Cucchetti A, Vitale A, Cescon M, et al. Can machine learning models predict long-term outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation? *Am J Transplant*. 2020;20(12):3535-3544. https://doi.org/10.1111/ajt.16154
35 Lau L, Kankanige Y, Rubinstein B, et al. Machine-learning algorithms predict graft failure after liver transplantation. *Transplantation*. 2017;101(4):e125-e132. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001600
36 Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol*. 2014;61(5):1020-1028. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.039
37 Yoon J, Tran T, Singh S, et al. Development of machine learning models for the prediction of early allograft dysfunction in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2020;26(11):1436-1449. https://doi.org/10.1002/lt.25837
38 Khosravi B, Pourahmad S, Bahreini A, et al. Deep learning enables the detection of hepatic steatosis in liver transplantation. *Sci Rep*. 2020;10(1):13555. https://doi.org/10.1038/s41598-020-70053-1
39 Roy S, Whitehead TD, Quirk JD, et al. Optimal co-clinical radiomics: sensitivity of radiomic features to tumour volume, image noise and resolution in co-clinical T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance imaging. *EBioMedicine*. 2020;59:102963. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102963
40 Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med*. 2019;25(8):1301-1309. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1

Авторская справка

Новрузбеков Мурад Сафтарович
Д-р мед. наук, профессор, врач-хирург, руководитель научного отделения, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова, Пироговский Университет; профессор кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-6362-7914
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, координация клинической части работы, участие в проведении трансплантаций, критический анализ рукописи, окончательное одобрение версии для публикации.

Яремин Борис Иванович
Канд. мед. наук, врач-хирург, научный сотрудник, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова Пироговского Университета, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз».
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, разработка протокола машинной перфузии, проведение экспериментальных процедур, анализ и интерпретация результатов, написание рукописи, окончательное одобрение версии для публикации.

Балкаров Аслан Галиевич
Канд. мед. наук, руководитель научного отделения, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова, Пироговский Университет.
ORCID 0000-0002-1396-7048
Вклад автора: планирование экспериментального дизайна, участие в проведении машинной перфузии, анализ биохимических данных, критическое рецензирование рукописи на предмет важного интеллектуального содержания.

Казымов Бахтияр Исмет Оглы
Врач-хирург, научный сотрудник, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; ассистент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0001-5723-4818
Вклад автора: участие в проведении экспериментальных процедур, сбор и первичная обработка данных, участие в статистическом анализе, подготовка таблиц и графического материала.

Свищева Полина Олеговна
Врач-патологоанатом, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-3799-7698
Вклад автора: проведение гистологических исследований, морфологический анализ биоптатов, интерпретация патоморфологических данных, подготовка соответствующих разделов рукописи.

Павлова Ольга Николаевна
Д-р биол. наук, заведующая кафедрой физиологии, Самарский государственный медицинский университет; профессор кафедры морфологии и патологии, Медицинского университета «Реавиз».
ORCID 0000-0002-8055-1958
Вклад автора: разработка методов лабораторных исследований, проведение биохимического анализа маркеров окислительного стресса и митохондриальной функции, интерпретация результатов лабораторных исследований.

Ханова Сафия Магомедовна
Врач-клинический ординатор, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0009-0002-0057-9326
Вклад автора: сбор первичных данных, ведение базы данных исследования, участие в статистической обработке результатов, техническая поддержка исследования.

Author's reference

Murad S. Novruzbekov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Surgeon, Head of the Research Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov University; Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-6362-7914
Author's contribution: study concept and design, coordination of clinical aspects, participation in transplantation procedures, critical analysis of the manuscript, final approval of the version for publication.

Boris I. Yaremin
Cand. Sci. (Med.), surgeon, researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Associate Professor, V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, Pirogov University, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0001-5889-8675
Author's contribution: study concept and design, development of machine perfusion protocol, conducting experimental procedures, analysis and interpretation of results, manuscript writing, final approval of the version for publication.

Aslan G. Balkarov
Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Associate Professor, V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, Pirogov University.
ORCID 0000-0002-1396-7048
Author's contribution: experimental design planning, participation in machine perfusion procedures, analysis of biochemical data, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Bakhtiyar I. Kazymov
Surgeon, Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Assistant Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0001-5723-4818
Author's contribution: participation in experimental procedures, data collection and primary processing, participation in statistical analysis, preparation of tables and graphic materials.

Polina O. Svischeva
Pathologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-3799-7698
Author's contribution: conducting histological studies, morphological analysis of biopsies, interpretation of pathomorphological data, preparation of corresponding manuscript sections.

Ol'ga N. Pavlova
Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Physiology, Samara State Medical University; Professor of the Department of Morphology and Pathology, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-8055-1958
Author's contribution: development of laboratory research methods, conducting biochemical analysis of oxidative stress markers and mitochondrial function, interpretation of laboratory results.

Safiya M. Khanova
Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
ORCID 0009-0002-0057-9326
Author's contribution: primary data collection, maintenance of study database, participation in statistical data processing, technical research support.

Статья поступила 25.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 25th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.2
УДК 616.633.2-092.18-089.844

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНОЧНОГО И ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

И.Р. Хайруллин, О.О. Кордонова, А.А. Бойко-Рикунова, К.К. Губарев, Е.А. Праскурничий

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, г. Москва,123098, Россия

Резюме. Посттрансплантационный сахарный диабет представляет собой одно из наиболее распространённых метаболических нарушений, развивающихся у реципиентов печени и почек при отсутствии предшествующего диабета. Данное осложнение характеризуется значительным влиянием на течение посттрансплантационного периода, приводя к повышению частоты инфекционных и сердечно-сосудистых событий. Современные исследования подтверждают, что наличие посттрансплантационного сахарного диабета ухудшает долгосрочные исходы трансплантации, включая снижение функции трансплантата и повышение риска летальности, что подчёркивает необходимость раннего выявления пациентов с повышенным метаболическим риском и оптимизации профилактических мер. К числу наиболее значимых факторов риска развития посттрансплантационного сахарного диабета относят пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, дислипидемию, хронические вирусные инфекции, а также применение диабетогенных иммуносупрессивных препаратов. Многофакторность посттрансплантационного сахарного диабета обусловливает необходимость тщательной систематизации имеющихся данных, что обеспечивает возможность более целостного анализа механизмов его возникновения. Однако отсутствие стандартизированных подходов к раннему выявлению и стратификации риска по-прежнему ограничивает эффективность клинического ведения пациентов. Цель настоящего обзора заключается в систематизации данных о факторах риска посттрансплантационного сахарного диабета и анализе современных методов его ранней диагностики у реципиентов печени и почек.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: герпесвирусные инфекции / herpesviridae infections [D006566]; опоясывающий лишай / herpes zoster [D006562]; вирус ветряной оспы / herpesvirus 3, human [D014645]; молодой взрослый / young adult [D055815]; средний возраст / middle aged [D008875]; вич-инфекции / hiv infections [D015658]; факторы риска / risk factors [D012307]; клинические проявления / clinical manifestations [–]; эпидемиология / epidemiology [–]; взрослые / adult [D000328].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хайруллин И.Р., Кордонова О.О., Бойко-Рикунова А.А., Губарев К.К., Праскурничий Е.А. Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов печеночного и почечного трансплантата. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):245–253. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.2

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS IN RECIPIENTS OF LIVER AND KIDNEY TRANSPLANTS

Il'yas R. Khayrullin, Ol'ga O. Kordonova, Anastasiya A. Boyko-Rikunova, Konstantin K. Gubarev, Evgeniy A. Praskurnichiy

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Marshal Novikov St., 23, Moscow, 123098, Russia

Abstract. Post-transplant diabetes mellitus is one of the most common metabolic disorders developing in liver and kidney recipients without prior diabetes. This complication has a significant impact on the course of the post-transplant period, leading to an increase in the frequency of infectious and cardiovascular events. Recent studies confirm that the presence of post-transplant diabetes mellitus worsens long-term transplant outcomes, including reduced graft function and increased risk of mortality, which highlights the need for early identification of patients with increased metabolic risk and optimization of preventive measures. The most significant risk factors for the development of post-transplant diabetes mellitus include advanced age, increased body mass index, dyslipidemia, chronic viral infections, and the use of diabetogenic immunosuppressive drugs. The multifactorial nature of post-transplant diabetes mellitus necessitates careful systematization of available data, which allows for a more comprehensive analysis of its mechanisms. However, the lack of standardized approaches to early detection and risk stratification continues to limit the effectiveness of clinical management of patients. The purpose of this review is to systematize data on the risk factors for post-transplant diabetes mellitus and to analyze modern methods for its early diagnosis in liver and kidney recipients.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Khayrullin I.R., Kordonova O.O., Boyko-Rikunova A.A., Gubarev K.K., Praskurnichiy E.A. Risk factors for the development of post-transplant diabetes mellitus in recipients of liver and kidney transplants. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):245–253. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.2

© Хайруллин И.Р., Кордонова О.О., Бойко-Рикунова А.А., Губарев К.К., Праскурничий Е.А., 2025
✉ Губарев Константин Константинович, kkgubarev@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) представляет собой форму нарушения углеводного обмена, возникающую после трансплантации органов у пациентов без ранее установленного диагноза сахарного диабета [1]. ПТСД является одним из наиболее частых осложнений, диагностируемых у реципиентов почек и печени, частота развития которого в США и Европе составляет от 10% до 30% [2, 3]. Согласно регистровым данным, среди реципиентов преобладают мужчины: в Европе их доля составляет 64%, в США – 53–58% [4]. Наличие ПТСД ассоциировано с увеличением риска инфекционных и сердечно-сосудистых событий, а также повышенной летальностью [5]. По данным метаанализа M. Kanbay и др. уровень общей выживаемости у пациентов с ПТСД сокращается примерно на 70%, а выявленный риск смертности от сердечно-сосудистых и септических осложнений у пациентов с ПТСД увеличивается практически вдвое, что подчёркивает важность своевременного выявления и коррекции этого состояния для повышения выживаемости [6].

На сегодняшний день выполнено множество исследований, направленных на изучение факторов риска ПТСД, среди которых выделяют пожилой возраст, высокий индекс массы тела, вирусную нагрузку, приём различных групп иммуносупрессивных препаратов [7, 8]. Однако, несмотря на накопленные данные, своевременное выявление пациентов с высоким риском развития ПТСД остаётся затруднительным. Отсутствие стандартизированных подходов к ранней диагностике и стратификации риска создаёт клинические трудности для своевременной диагностики. В связи с этим возникает необходимость в систематизации текущих знаний и разработке прогностических моделей, сочетающих клинические, лабораторные и метаболические показатели для раннего выявления ПТСД.

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ОБЗОРА является систематизация данных о факторах риска ПТСД и обзор современных подходов к её ранней диагностике у пациентов после трансплантации печени и почек.

Развитие ПТСД представляет собой полиэтиологический процесс, обусловленный взаимодействием немодифицируемых характеристик пациента и модифицируемых факторов риска [9]. К числу немодифицируемых факторов риска ПТСД относятся пол, возраст, менопауза и генетическая предрасположенность, в том числе полиморфизмы генов, участвующих в регуляции углеводного обмена и чувствительности к инсулину [10–12]. Среди наиболее значимых модифицируемых предикторов нарушений углеводного обмена у реципиентов печени и почек выделяют избыточную массу тела, ожирение, гиперхолестеринемию, гипомагниемию, вирусные инфекции, способствующие системному воспалению и метаболической дисфункции [2, 13]. Особое значение к данным факторам имеют лекарственные препараты, включающие глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и других компонентов иммуносупрессивной терапии, обладающих диабетогенным потенциалом [14].

Немодифицируемые факторы риска

Одним из важных немодифицируемых факторов, влияющих на риск развития ПТСД, считается возраст [2, 7]. Накопленные клинические данные свидетельствуют о статистически значимом увеличении вероятности манифестации нарушений углеводного обмена у пациентов старших возрастных групп [10, 15, 16]. С увеличением возраста наблюдается линейный рост относительного риска развития ПТСД, что связано с возрастной инсулинорезистентностью, снижением функциональной активности β-клеток и повышенной уязвимостью к метаболическим сдвигам на фоне иммуносупрессии [17, 18]. Данные показатели подчёркивают важность учёта возрастного критерия при формировании группы риска ещё на этапе предтрансплантационного обследования.

Также отдельные исследования указывают на возможную ассоциацию пола с повышенным риском развития ПТСД, особенно в ранние сроки после трансплантации. В проспективном исследовании, проведённом в Индии, оценивались частота и факторы риска раннего ПТСД у пациентов после трансплантации почки. Результаты показали, что у мужского пола отмечалась значительно более высокая частота развития ПТСД (26,1 %), тогда как у женского пола данное заболевание встречалось реже – в 15,5 % случаев [19]. Однако при проведении многофакторного анализа с учётом других параметров (возраст, ИМТ, тип иммуносупрессии и др.), мужской пол не сохранил статистической значимости в качестве независимого фактора риска. Тем не менее, полученные данные могут указывать на наличие половых различий в предрасположенности к метаболическим нарушениям в посттрансплантационном периоде [19].

Особое внимание в контексте оценки риска ПТСД заслуживают снижение уровня эстрогена в период менопаузы у женщин. Эстрогены участвуют в регуляции экспрессии инсулиновых рецепторов, чувствительности тканей к инсулину, секреции инсулина β-клетками и распределении жировой ткани [20, 21]. Их дефицит приводит к усилению инсулинорезистентности за счёт снижения фосфорилирования инсулиновых рецепторов и PI3K-сигналинга в мышцах и печени, снижению секреции инсулина за счёт угнетения β-клеточной функции и увеличению

висцерального ожирения, липотоксичности и активации провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α), нарушающих метаболический гомеостаз [22].

В условиях трансплантации печени и почек и наличии послеоперационного иммунодепрессивного фона, вызванного применением диабетогенных препаратов (такролимуса, ГКС), наличие сниженного уровня эстрогена может усиливать метаболическую дисфункцию и повышать риск ПТСД у женщин в постменопаузе. Данные проспективных исследований ограничены, однако в одном из них менопауза на момент трансплантации была ассоциирована с более высоким риском развития ПТСД, особенно при наличии ожирения [11]. Кроме того, женщины в постменопаузе демонстрируют повышенную частоту метаболических и инфекционных осложнений после трансплантации печени и почек, что, возможно, отражает гормонально-опосредованную иммуно- и метаболическую дисрегуляцию [23]. Таким образом, менопауза может рассматриваться как дополнительный немодифицируемый фактор риска ПТСД у женщин. Её учёт при стратификации риска требует дальнейшего подтверждения, но уже сейчас представляется обоснованным в рамках персонализированного подхода в предтрансплантационной оценке.

Другим ключевым немодифицируемым фактором риска рассматривается генетическая предрасположенность. В последние годы всё большее внимание уделяется изучению полиморфизмов генов, ассоциированных с регуляцией углеводного обмена, β-клеточной функцией и инсулинорезистентностью, что позволяет глубже понять индивидуальные особенности метаболического ответа на трансплантацию и иммуносупрессивную терапию [24, 25]. Одним из наиболее изученных генов является TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), полиморфизм rs7903146 которого ассоциирован с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа в общей популяции и продемонстрировал аналогичную связь с ПТСД у реципиентов почек и печени [12]. Механизм действия предполагает снижение секреции инсулина и ухудшение чувствительности β-клеток к глюкозе, что делает пациентов более уязвимыми в условиях метаболического стресса после трансплантации [26]. Вместе с тем, ряд других генетических маркеров, ранее установленных как значимые в контексте сахарного диабета 2 типа, такие как KCNJ11, SLC30A8, IRS1, также представляют интерес для трансплантационной медицины. Некоторые когортные исследования включали анализ полиморфизмов этих генов у пациентов после трансплантации, однако на сегодняшний день убедительных и воспроизводимых данных, подтверждающих их независимую ассоциацию с риском ПТСД, не получено [27]. Несмотря на возрастающее количество данных, на сегодняшний день нет чётко определённого набора генетических маркеров, рекомендованных для рутинного клинического использования в качестве инструментов стратификации риска ПТСД. Тем не менее, включение генетических предикторов в многофакторные прогностические модели может способствовать более точной оценке индивидуального риска и персонализации подходов к посттрансплантационному ведению пациентов.

Модифицируемые факторы риска

Одним из значимых предикторов развития ПТСД является исходный индекс массы тела [28]. Так, у пациентов с ИМТ≥30 кг/м² частота нарушений углеводного обмена в посттрансплантационном периоде составила 17,1%, что значительно выше по сравнению с пациентами с ИМТ<30 кг/м², значения которой отмечалось 10,9%. [29]. Эти данные подчёркивают важность контроля массы тела до трансплантации, поскольку как избыточный вес, так и развитие ПТСД после операции коррелируют с повышенным риском острых отторжений трансплантата, а также с ухудшением его функциональных показателей, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на долгосрочной выживаемости трансплантированного органа [30]. Учитывая модифицируемый характер ИМТ, данная переменная рассматривается как потенциальная цель для профилактического вмешательства. Снижение массы тела до трансплантации может представлять собой эффективную стратегию первичной профилактики, направленную на снижение риска метаболических нарушений и улучшение отдалённых клинических исходов у реципиентов [31].

Наряду с метаболическими факторами, значительное влияние на риск развития ПТСД оказывают инфекционные агенты, особенно вирусной природы [13]. Хронические вирусные инфекции, особенно вызванные вирусами гепатита С (HCV), гепатита В (HBV) и цитомегаловирусом (CMV), способны модулировать как иммунный, так и метаболический статус реципиента, создавая дополнительные условия для нарушения углеводного обмена в посттрансплантационном периоде. Наиболее изученной в этом контексте является ассоциация между HCV-инфекцией и риском развития ПТСД, особенно у реципиентов печени. Механизмы, лежащие в основе этого явления, включают прямое вирусное поражение β-клеток, а также провоцирование хронического воспаления и системной инсулинорезистентности за счёт продукции провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6 [32, 33]. В то же время цитомегаловирус, будучи одним из наиболее частых инфекционных агентов в раннем посттрансплантационном периоде, также рассматривается как по-

тенциальный фактор риска ПТСД [34]. CMV-инфекция способствует активации воспалительного каскада и может усиливать инсулинорезистентность в условиях иммуносупрессии [35]. Кроме того, реактивация CMV требует интенсификации терапии, что может привести к увеличению доз глюкокортикостероидов.

Несмотря на меньшую освещённость в литературе, вирус гепатита В также может вносить вклад в развитие ПТСД, особенно у пациентов с активной вирусной репликацией. Исследования показывают, что у HBV-позитивных реципиентов печени чаще выявляются признаки инсулинорезистентности и нарушения глюкозного гомеостаза, по сравнению с HBV-отрицательными пациентами [36]. Ключевые механизмы включают активацию провоспалительных путей, изменение экспрессии рецепторов инсулина, а также потенциальное повреждение митохондриальной функции гепатоцитов, участвующих в регуляции глюконеогенеза и метаболизма глюкозы. Кроме того, тяжёлое фоновое течение HBV-ассоциированной циррозной трансформации может дополнительно снижать метаболическую адаптацию в послеоперационном периоде.

Отмечено, что персистирующие вирусные инфекции оказывают многоуровневое влияние на углеводный обмен, усиливая системное воспаление, инсулинорезистентность и метаболический стресс у реципиентов печени и почек. Эти изменения часто сопровождаются нарушением липидного профиля, что формирует предпосылки для развития дислипидемии, ещё одного значимого модифицируемого фактора риска ПТСД.

Нарушения липидного профиля, а именно, гипертриглицеридемия, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) тесно связаны с инсулинорезистентностью и нарушением функции β-клеток поджелудочной железы [37, 38]. В своём исследовании Mingeli Ma и др. показали, что высокие уровни триглицеридов могут выступать не только как маркер инсулинорезистентности, но и как независимый фактор, усугубляющий β-клеточную дисфункцию [39]. Посттрансплантационная гипертриглицеридемия может усиливаться на фоне приёма ингибиторов кальциневрина и глюкокортикостероидов, а также сопутствующих состояний, таких как гипомагниемия и вирусные инфекции, создавая благоприятные условия для развития метаболического синдрома [40].

Патогенетические механизмы, связывающие дислипидемию с ПТСД, во многом сходны с таковыми при сахарном диабете 2 типа. Избыточное накопление липидов, особенно в висцеральной жировой ткани и печени, способствует развитию липотоксичности, нарушению внутриклеточного метаболизма, активации провоспалительных сигнальных путей и окислительного стресса [41]. Эти процессы ведут к снижению чувствительности тканей к инсулину и прогрессирующему нарушению секреции инсулина [42]. При этом трансплантационные пациенты особенно уязвимы к подобным метаболическим сдвигам в силу действия иммуносупрессивных препаратов, способствующих как нарушению липидного обмена, так и углеводного гомеостаза [40].

С учётом высокой вариабельности липидного спектра у трансплантированных пациентов, в последние годы всё большее внимание уделяется показателям, отражающим взаимосвязь между компонентами липидного обмена и степенью метаболического риска. Одним из таких параметров является атерогенный индекс плазмы, который показывает отношение триглицеридов к липопротеинам высокой плотности (ЛПВП), который рассматривается как наиболее чувствительный в развитии метаболических нарушений в посттрансплантационном периоде [43]. Повышение этого показателя коррелирует с увеличением инсулинорезистентности и может использоваться в качестве дополнительного критерия стратификации риска ПТСД, особенно у пациентов с исходным метаболическим синдромом.

В целом дислипидемия, особенно в форме гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП, представляет собой важную составляющую в многофакторной модели риска ПТСД. Её своевременная коррекция с помощью модификации образа жизни и гиполипидемической терапии может снизить метаболическую нагрузку у трансплантированных пациентов.

Наряду с нарушениями липидного обмена, внимание исследователей привлекают и другие метаболические дисфункции, в частности гипомагниемия, которая остаётся недостаточно изученным патофизиологическим звеном в развитии ПТСД [44, 45]. В своём исследовании C. Riaza Ortiz и др. показали, что по данным ретроспективного исследования гипомагниемия выявляется у 50,7% пациентов после трансплантации почки [46]. Основной механизм влияния дефицита магния на развитие сахарного диабета обусловлен его важной ролью в процессах, обеспечивающих нормальное усвоение глюкозы и реакцию тканей на инсулин. Магний является кофактором более чем 300 ферментативных реакций, включая те, что участвуют в фосфорилировании инсулинового рецептора и передаче сигнала от инсулина к клетке. При недостаточности магния нарушается активация тирозинкиназы инсулинового рецептора, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к инсулинорезистентности. Гипомагниемия может способствовать воспалительной активации, оксидативному

стрессу и нарушению функции β-клеток поджелудочной железы, тем самым усугубляя гипергликемию [47]. В исследовании Ayse Sinangil и соавторов было показано, что низкий уровень магния в сыворотке после трансплантации почки ассоциирован с повышенной частотой развития посттрансплантационного сахарного диабета [48]. Эти результаты подтверждают роль гипомагниемии как независимого предиктора ПТСД и подчёркивают необходимость её мониторинга в раннем посттрансплантационном периоде.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессия является неотъемлемой частью поддерживающего лечения у реципиентов печени и почек, однако ряд препаратов, применяемых в данной терапии, ассоциирован с высоким риском формирования ПТСД [14]. Данна терапия может оказывать диабетогенный эффект, обусловленный как прямым влиянием препаратов на β-клеточную функцию, так и опосредованным воздействием на инсулинорезистентность и метаболическую регуляцию [49].

Современные данные свидетельствуют о наличии значимых различий в степени диабетогенного воздействия между различными классами иммуносупрессивных средств. Среди них особое внимание привлекают ингибиторы кальциневрина, в частности такролимус, который, несмотря на высокую эффективность в предотвращении отторжения трансплантата, демонстрирует наиболее выраженное влияние на углеводный обмен [50]. Так, в ретроспективном когортном исследовании частота ПТСД у почечных реципиентов, получавших такролимус, за 1 год составила 12,9%, тогда как среди тех, кто получал циклоспорин 5,2% [51]. В исследовании A. Torres и др. было показано, что среди 128 пациентов с высоким риском развития ПТСД через 12 месяцев частота возникновения заболевания составила 37,8% у пациентов, получавших такролимус с быстрой отменой стероидов, 25,7% у пациентов, получавших такролимус в сочетании с уменьшенной дозой стероидов, тогда как в группе, получавшей циклоспорин с редуцированной стероидной терапией, этот показатель составил лишь 9,7% [52]. Эти результаты свидетельствуют о более выраженном диабетогенном эффекте такролимуса по сравнению с циклоспорином и подчёркивают важность метаболически ориентированного подбора иммуносупрессивной терапии.

Патофизиология диабетогенного действия такролимуса включает как снижение секреции инсулина β-клетками, так и повышение инсулинорезистентности периферических тканей. Одним из ключевых механизмов считается подавление сигнальных путей, регулируемые кальциневрином в β-клетках, что приводит к снижению продукции и высвобождения инсулина [53]. Кроме того, такролимус оказывает прямое токсическое воздействие на β-клетки, уменьшая их пролиферацию и усиливая апоптоз, что дополнительно снижает функциональный резерв поджелудочной железы [54]. Параллельно отмечается повышение периферической инсулинорезистентности, в том числе за счёт нарушения передачи сигнала через инсулиновый рецептор и последующей активации каскада PI3K/Akt в мышечной и жировой ткани, что ограничивает поступление глюкозы в клетки и усиливает гипергликемию [55].

Важно отметить, что риск развития ПТСД увеличивается при более высоких уровнях такролимуса в крови, что свидетельствует о его дозозависимом влиянии на углеводный обмен [56]. Поддерживающие концентрации такролимуса в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл. Наиболее высокий риск наблюдается при уровнях >10 нг/мл в первые 3–6 месяцев после трансплантации [57]. Снижение дозировки и целевых концентраций в поздние сроки, а также переход на менее диабетогенные режимы демонстрируют снижение частоты ПТСД. Режимы с пониженным содержанием такролимуса в сочетании с микофенолатом или ингибиторами-mTOR предлагаются как потенциально метаболически более благоприятные альтернативы [58].

В отличие от такролимуса, циклоспорин проявляет менее выраженный диабетогенный потенциал, что делает его метаболически более щадящим компонентом иммуносупрессивной терапии [59]. Несмотря на сходный механизм действия, основанный на ингибировании кальциневрина, различия в фармакодинамических свойствах препаратов определяют разную степень их влияния на углеводный обмен. Циклоспорин в меньшей степени подавляет функцию β-клеток и нарушает внутриклеточную передачу инсулинового сигнала, что подтверждается рядом клинических исследований, демонстрирующих существенно более низкую частоту ПТСД при его применении по сравнению с такролимусом [14, 60]. В целом, хотя циклоспорин уступает такролимусу по эффективности в предотвращении отторжения трансплантата, его использование может рассматриваться как более метаболически щадящий вариант у пациентов с высоким риском ПТСД, что требует индивидуального подбора схемы иммуносупрессии с учётом баланса между иммунной и метаболической безопасностью.

Другим неотъемлемым компонентом стандартных схем иммуносупрессии, применяемых у реципиентов печени и почек являются глюкокортикостероиды (ГКС). Их использование направлено на профилактику и лечение острых эпизодов отторжения

трансплантата, однако длительная терапия ГКС ассоциирована с рядом неблагоприятных метаболических последствий, среди которых особое место занимает развитие ПТСД [61].

Механизмы диабетогенного действия ГКС многофакторны и включают как повышение инсулинорезистентности, так и нарушение секреции инсулина [62, 63]. Основное влияние реализуется через стимуляцию глюконеогенеза в печени, подавление утилизации глюкозы в периферических тканях и снижение чувствительности инсулиновых рецепторов [64, 65]. Кроме того, ГКС способствуют перераспределению жировой ткани с преимущественным накоплением висцерального жира, что усиливает липотоксичность и системное воспаление, усугубляющее инсулинорезистентность [63].

Помимо периферических эффектов, ГКС оказывают прямое влияние на β-клетки поджелудочной железы, снижая их чувствительность к глюкозе и подавляя секрецию инсулина. Исследования показали, что длительное применение преднизолона в дозах >10 мг/сут приводит к выраженному снижению функции β-клеток и нарушению толерантности к глюкозе уже в течение первых недель терапии [66]. Эти изменения усиливаются при сочетании ГКС с ингибиторами кальциневрина, что объясняет синергетическое повышение риска ПТСД при комбинированных схемах иммуносупрессии [61].

В последние годы стратегии иммуносупрессии стремятся к минимизации доз ГКС или полной их отмене, особенно в поздние посттрансплантационные периоды. Клинические исследования показывают, что протоколы с быстрой отменой или снижением дозы стероидов существенно уменьшают частоту ПТСД без увеличения риска отторжения трансплантата [67, 68]. Однако полная элиминация ГКС возможна не у всех пациентов и требует индивидуального подхода с учётом иммунологического и метаболического профиля реципиента.

Несмотря на сохраняющуюся необходимость применения глюкокортикостероидов у части пациентов, в последние годы активно исследуются альтернативные подходы к иммуносупрессии, направленные на снижение их метаболического влияния.

Одним из таких направлений стало использование ингибиторов mTOR (сиролимус, эверолимус), которые обладают иным механизмом действия и отличаются более благоприятным метаболическим профилем. Их эффект реализуется через блокирование сигнального пути mTOR, регулирующего клеточный рост, пролиферацию и метаболические процессы. В контексте риска развития ПТСД ингибиторы mTOR считаются метаболически более нейтральными по сравнению с такролимусом и глюкокортикостероидами [67]. Они не оказывают прямого токсического влияния на β-клетки и не подавляют кальциневрин-зависимые сигнальные пути, что снижает вероятность нарушения секреции инсулина. Вместе с тем, ряд исследований указывает на возможность формирования периферической инсулинорезистентности при длительном применении сиролимуса и эверолимуса, что связывают с их влиянием на липидный обмен и активацией провоспалительных цитокинов [70]. Кроме того, ингибиторы mTOR нередко вызывают дислипидемию и повышение массы тела, что может опосредованно способствовать нарушению углеводного обмена [69]. Клинические данные свидетельствуют, что переход с такролимуса на режим с низкими дозами ингибиторов mTOR сопровождается снижением уровня гликемии и частоты ПТСД, особенно у пациентов с высоким метаболическим риском [72]. Ингибиторы mTOR могут рассматриваться как метаболически более благоприятная альтернатива кальциневриновым ингибиторам, однако их использование требует тщательного мониторинга липидного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, посттрансплантационный сахарный диабет остаётся одним из значимых метаболических осложнений у реципиентов печени и почек, оказывая влияние на исход трансплантации и качество жизни пациентов. В ходе обзора были выделены ключевые факторы риска, включая возраст, ожирение, дислипидемию, вирусные инфекции, семейный анамнез диабета и особенности иммуносупрессивной терапии. Современные подходы к ранней диагностике показывают, что своевременное выявление нарушений углеводного обмена позволяет снизить риск осложнений и улучшить прогноз. Перспективные стратегии, направленные на индивидуализированную стратификацию риска и мониторинг метаболических изменений, имеют ключевое значение для своевременного вмешательства и профилактики ПТСД. Комплексный подход, включающий оценку факторов риска, активное наблюдение и оптимизацию терапии, остаётся основой успешного ведения реципиентов.

Литература [References]

1 Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Сахарный диабет после трансплантации печени: патогенез, факторы риска, верификация, влияние на прогноз. *Консилиум медикум*. 2017; 19 (8.2.): 59–63. Kosmacheva E.D., Babich A.E. Diabetes mellitus after liver transplantation: pathogenesis, risk factors, verification, impact on prognosis. *Consilium medicum.* 2017; 19 (8.2.): 59–63. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.2.59-63

2 Zhang Z., Sun J., Guo M., Yuan X. Progress of new-onset diabetes after liver and kidney transplantation. *Fronties in Endocrinology.* 2023;14:1091843. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1091843

3 Munshi V.N., Saghafian S., Cook C.B., Werner K.T., Chakkera H.A. Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation patients. *Herrero J.I., editor. plos one*. 2020 10;15(1):e0226873. https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226873
4 Boenink R., Kramer A., Masoud S., Rodríguez-Benot A., Helve J., Bistrup C., et al. International comparison and time trends of first kidney transplant recipient characteristics across Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(4):648–58. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ndt/gfad189
5 Roccaro G.A., Goldberg D.S., Hwang W.T., Judy R., Thomasson A., Kimmel S.E., et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(1):207–15. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.14401
6 Kanbay M., Siriopol D., Guldan M., Ozbek L., Topcu A.U., Siriopol I., et al. Prognostic impact of post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(3):554–76. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ndt/gfae185
7 Новикова М.С., Минушкина Л.О., Котенко О.Н., Затейщиков Д.А., Боева О.И. и др. Факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почечного трансплантата: собственные данные и метаанализ. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):35–45. Novikova M.S., Minushkina L.O., Kotenko O.N., Zateyshchikov D.A., Boeva O.I., Allazova S.S., et al. Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: own data and meta-analysis. *Terapeutic Archive*. 2025;97(1):35–45. (In Russ.) https://doi.org/https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203029
8 Campos M.B., Riguetto C.M., Boin I.De F.S.F., Moura A. Risk factors associated with diabetes after liver transplant. *Archive Endocrinology Metabolic*. 2022; 2022; 66/2 https://doi.org/https://doi.org/10.20945/2359-3997000000447
9 Xia M., Yang H., Tong X., Xie H., Cui F., Shuang W. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Investig*. 2021:109–22. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jdi.13317
10 Malik R.F., Jia Y., Mansour S.G., Reese P.P., Hall I.E., Alasfar S., et al. Post-transplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Study. *Kidney360*. 2021;2(8):1296–307. https://doi.org/https://doi.org/10.34067/KID.0000862021
11 Dedinská I., Graňák K., Vnučák M., Skálová P., Kováčiková L., Laca Ľ., et al. Role of sex in post-transplant diabetes mellitus development: Are men and women equal? *Diabetes Complications*. 2019;33(4):315–22. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.017
12 Xu S., Jiang Z., Hu N. Association between Genetic Polymorphisms and Risk of Kidney Posttransplant Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022:7140024. https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2022/7140024
13 Alanazi N.F., Almutairi M., Aldohayan L., AlShareef A., Ghallab B., Altamimi A. The incidence and risk factors of post-transplant diabetes mellitus in living donor kidney transplantation patients: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):394. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12882-024-03816-3
14 Kotha S., Lawendy B., Asim S., Gomes C., Yu J., Orchanian-Cheff A., et al. Impact of immunosuppression on incidence of post-transplant diabetes mellitus in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*. 2021;11(10):432–42. https://doi.org/https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i10.432
15 Cascais De Sá D., Santos L., Rodrigues L., Romãozinho C., Guedes Marques M., Macário F., et al. Post–Kidney-Transplant Diabetes: Evaluation of Risk Factors. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(5):1597–600. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.021
16 Gulsoy Kirnap N., Kirnap M., Alshalabi O., Tutuncu N.B., Haberal M. Posttransplant Diabetes Mellitus Incidence and Risk Factors in Adult Liver Transplantation Recipients. *Acta Endocrinol Buchar*. 2020;16(4):449–53. https://doi.org/https://doi.org/10.4183/aeb.2020.449
17 Jenssen T., Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(3):172–88. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7
18 Cheng F., Li Q., Wang J., Wang Z., Zeng F., Zhang Y. Analysis of risk factors and establishment of a risk prediction model for post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation. *Saudi Pharm*. 2022;30(8):1088–94. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.05.013
19 Garg A., Nandwani A., Jain M., Jha P.K. Risk Factors for Development of Early Onset Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) – A Prospective Study from a Tertiary Care Centre in India. I*ndian Journal of Nephrology*. 2023;2(4):131–6. https://doi.org/https://doi.org/10.4103/ijkd.ijkd_32_23
20 Lambrinoudaki I, Stavroula A. SA, Armeni E, Dimitrios G. Goulis. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(10):608-622. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41574-022-00708-0
21 Wang M., Gan W., Kartsonaki C., Guo Y., Lv J., Chen Z., et al. Menopausal status, age at natural menopause and risk of diabetes in China: a 10-year prospective study of 300,000 women. *Nutrition & Metabolism*. 2022;19:7. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12986-022-00643-x
22 Janssen I., Powell L.H., Crawford S., Lasley B., Sutton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(14):1568–75. https://doi.org/https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568
23 Perry W.A., Chow J.K., Martino A.E., Heger N.E., Holmes A., Werner A., et al. Sex- and Age-based Comparison of Key Clinical Markers of Immunity After Heart and Kidney Transplantation. *Transplant Direct*. 2025;11(9):e1846. https://doi.org/https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001846
24 Kang E.S., Kim M.S., Kim Y.S., Hur K.Y., Han S.J., Nam C.M., et al. A Variant of the Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Gene and the Risk of Posttransplantation Diabetes Mellitus in Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care*. 2008;31(1):63–8. https://doi.org/https://doi.org/10.2337/dc07-1005
25 Khan M.T., Hamid R.B., Hameed B., Lal N. TCF7L2 rs7903146 Is Associated With Increased Risk of New-Onset Diabetes After Transplant: A Meta-analysis of Literature. *Transplantation Proceedings*. 2021;53(10):2820–5. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.031
26 Dziedziejko V., Safranow K., Kijko-Nowak M., Sieńko J., Malinowski D., Szumilas K., et al. The Association between CDKAL1 Gene rs10946398 Polymorphism and Post-Transplant Diabetes in Kidney Allograft Recipients Treated with Tacrolimus. *Genes*. 2023;14(8):1595. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/genes14081595
27 Kurzawski M., Dziewanowski K., Łapczuk J., Wajda A., Droździk M. Analysis of common type 2 diabetes mellitus genetic risk factors in new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant patients medicated with tacrolimus. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68(12):1587–94. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00228-012-1292-8
28 Parikh C.R., Klem P., Wong C., Yalavarthy R., Chan L. Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Proceedings*. 2003;35(8):2922–6. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.10.074
29 Axelrod D.A., Cheungpasitporn W., Bunnapradist S., Schnitzler M.A., Xiao H., McAdams-DeMarco M., et al. Posttransplant Diabetes Mellitus and Immunosuppression Selection in Older and Obese Kidney Recipients. *Kidney Med*. 2021;4(1):100377. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.08.012
30 Lange N.W., King K., Husain S.A., Salerno D.M., Tsapepas D.S., Hedvat J., et al. Obesity is associated with a higher incidence of rejection in patients on belatacept: A pooled analysis from the benefit/benefit-ext clinical trials. *American Journal of Transplantation*. 2024;24(6):1027–34. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.02.015
31 Lafranca J.A., IJermans J.N., Betjes M.G., Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13(1):111. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12916-015-0340-5
32 Zhang Z., Sun J., Guo M., Yuan X. Progress of new-onset diabetes after liver and kidney transplantation. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1091843. https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1091843
33 Darweesh M., Mohammadi S., Rahmati M., Al-Hamadani M., Al-Harrasi A. Metabolic reprogramming in viral infections: the interplay of glucose metabolism and immune responses. *Fronties in Immunology*. 2025;16:1578202. https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1578202

34 Einollahi B., Motalebi M., Salesi M., Ebrahimi M., Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathology*. 2014;3(4):139–48. https://doi.org/https://doi.org/10.12860/jnp.2014.27
35 Azevedo L.S., Pierrotti L.C., Abdala E., Costa S.F., Strabelli T.M.V., Campos S.V., et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*. 2015;70(7):515–23. https://doi.org/https://doi.org/10.6061/clinics/2015(07)09
36 Majeed A.A., Butt A.S. Hepatitis B virus infection and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: Rising pandemic with complex interaction. *World J Hepatology*. 2025;17(1):100968. https://doi.org/https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i1.100968
37 Díaz G.B., Acosta M.B. Metabolic complications after kidney transplantation. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 2014;24(2):280-303. https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=54755
38 Ye Y., Gao J., Liang J., Yang Y., Lv C., Chen M., et al. Association between preoperative lipid profiles and new-onset diabetes after transplantation in Chinese kidney transplant recipients: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(8):e23867. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcla.23867
39 Ma M., Liu H., Yu J., He S., Li P., Ma C., et al. Triglyceride is independently correlated with insulin resistance and islet beta cell function: a study in population with different glucose and lipid metabolism states. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):121. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12944-020-01303-w
40 Zimmermann A., Zobeley C., Weber M.M., Lang H., Galle P.R., Zimmermann T. Changes in lipid and carbohydrate metabolism under mTOR- and calcineurin-based immunosuppressive regimen in adult patients after liver transplantation. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;29:104–9. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.022
41 Chen B., Li T., Wu Y., Song L., Wang Y., Bian Y., et al. Lipotoxicity: A New Perspective in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2025;18:1223–37. https://doi.org/https://doi.org/10.2147/DMSO.S511436
42 Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: Engin AB, Engin A, editors. Obesity and Lipotoxicity. *Springer Nature Link*. 2017:960:277-304. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12
43 Anderson J.L.C., Bakker S.J.L., Tietge U.J.F. The triglyceride to HDL-cholesterol ratio and chronic graft failure in renal transplantation. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021;15(2):301–10. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.01.009
44 Huang J.W., Famure O., Li Y., Kim S.J. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(6):1793–800. https://doi.org/https://doi.org/10.1681/ASN.2015040391
45 Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Harindhanavudhi T., Edmonds P.J., Erickson S.B. Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine Research*. 2016;41(2):142–7. https://doi.org/https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1094088
46 Riaza Ortiz C., Fernández Fernández C., Pujol Pujol M., Muñiz Rincón M., Aiffil Meneses A.S., Pérez Flores I.M., et al. Prevalence, Risk Factors and Potential Protective Strategies for Hypomagnesemia in Kidney Transplant Recipients. I*nternational Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(13):6528. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms26136528
47 Garnier A.S., Duveau A., Planchais M., Subra J.F., Sayegh J., Augusto J.F. Serum Magnesium after Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(6):729. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/nu10060729
48 Sinangil A., Celik V., Barlas S., Sakaci T., Koc Y., Basturk T., et al. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation and Pretransplant Hypomagnesemia. *Prog Transplant*. 2016;26(1):55–61. https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1526924816633949
49 Cohen T.D. Endocrine effects of long-term calcineurin inhibitor use in solid organ transplant recipients. *European Journal of Endocrinology*. 2025 Aug 29;193(3):R1-R16. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf182
50 Hwang Y.H., Kim H., Min K., Yang J. Tacrolimus trough levels in kidney transplant recipients. *BMC Nephrology*. 2021;22:405. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12882-021-02622-5
51 Cheng C.Y., Feng Y.T., Wang H.Y. Incidence and relative risk factors in posttransplant diabetes mellitus patients: a retrospective cohort study. *Korean J Transplant*. 2020;34(4):213–37. https://doi.org/https://doi.org/10.4285/kjt.20.0026
52 Torres A., Hernández D., Moreso F., Serón D., Burgos M.D., Pallardó L.M., et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney International Reports*. 2018;3(6):1304–15. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.009
53 Triñanes J., Ten Dijke P., Groen N., Hanegraaf M., Porrini E., Rodriguez-Rodriguez A.E., et al. Tacrolimus-Induced BMP/SMAD Signaling Associates With Metabolic Stress–Activated FOXO1 to Trigger β-Cell Failure. *Diabetes*. 2020;69(2):193–204. https://doi.org/https://doi.org/10.2337/db19-0828
54 Triñanes J., Rodriguez-Rodriguez A.E., Brito-Casillas Y., Wagner A., De Vries A.P.J., Cuesto G., et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic β Cells. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(11):2829–40. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.14323
55 Tong L., Li W., Zhang Y., Zhou F., Zhao Y., Zhao L., et al. Tacrolimus inhibits insulin release and promotes apoptosis of Min6 cells through the inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2021;24(3):658. https://doi.org/https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12297
56 Song J.L., Gao W., Zhong Y., Yan L.N., Yang J.Y., Wen T.F., et al. Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation. *World J Gastroenterology*. 2016;22(6):2133–41. https://doi.org/https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2133
57 Ajabnoor A., Nasser M., Khan N., Habhab W. Evaluation of Tacrolimus Trough Level in Patients Who Developed Post-transplant Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation: A Retrospective Single-Center Study in Saudi Arabia. *Transplantation Proceedings*. 2020;52(10):3160–7. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.05.014
58 Hecking M., Werzowa J., Haidinger M., Hörl W.H., Pascual J., Budde K., et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantion*. 2013;28(3):550–66. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ndt/gfs583
59 Handisurya A., Kerscher C., Tura A., Herkner H., Payer B.A., Mandorfer M., et al. Conversion from Tacrolimus to Cyclosporine A Improves Glucose Tolerance in HCV-Positive Renal Transplant Recipients. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0145319. https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145319
60 Wissing K.M., Abramowicz D., Weekers L., Budde K., Rath T., Witzke O., et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(7):1726–34. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.14665
61 Kotha S., Lawendy B., Asim S., Gomes C., Yu J., Orchanian-Cheff A., et al. Impact of immunosuppression on incidence of post-transplant diabetes mellitus in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*. 2021;11(10):432–42. https://doi.org/https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i10.432
62 Sharif A., Hecking M., De Vries A.P.J., Porrini E., Hornum M., Rasoul-Rockenschaub S., et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(9):1992–2000. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ajt.12850. https://doi.org/10.1172/JCI66180
63 Ferris H.A., Kahn C.R. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(11):3854–7. https://doi.org/https://doi.org/10.1172/JCI66180
64 Li J.X., Cummins C.L. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(9):540–57. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41574-022-00683-6
65 Beaupere C., Liboz A., Fève B., Blondeau B., Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):623. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms22020623

66 Kauh E., Mixson L., Malice M.P., Mesens S., Ramael S., Burke J., et al. Prednisone affects inflammation, glucose tolerance, and bone turnover within hours of treatment in healthy individuals. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(3):459–67. https://doi.org/https://doi.org/10.1530/EJE-11-0751
67 Lopez-Soler R.I., Chan R., Martinolich J., Park L., Ata A., Chandolias N., et al. Early steroid withdrawal results in improved patient and graft survival and lower risk of post-transplant cardiovascular risk profiles: A single-center 10-year experience. *Clinical Transplantation*. 2017;31(2):e12878. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ctr.12878
68 Mourad G., Glyda M., Albano L., Viklický O., Merville P., Tydén G., et al. Incidence of Posttransplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression With 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: advance, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2017;101(8):1924–34. https://doi.org/https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001453
69 Vergès B. mTOR and Cardiovascular Diseases: Diabetes Mellitus. *Transplantation*. 2018;102(2S):S47–9. https://doi.org/https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001722
70 Kezic A., Popovic L., Lalic K. mTOR Inhibitor Therapy and Metabolic Consequences: Where Do We Stand? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:2640342. https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/2640342
71 Klintmalm G.B., Nashan B. The Role of mTOR Inhibitors in Liver Transplantation: Reviewing the Evidence. *J Transplantation*. 2014;2014:845438. https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2014/845438
72 Sommerer C., Witzke O., Lehner F., Arns W., Reinke P., Eisenberger U., et al. Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol*. 2018;19:237. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12882-018-1031-1

Авторская справка

Хайруллин Ильяс Равильевич
Аспирант, кафедра терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0009-0001-1027-9725; IlyasH_2010@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных, критическая оценка всех разделов, написание основной части текста, финальная редактура.

Кордонова Ольга Олеговна
Врач-терапевт хирургического отделения № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0009-0003-9173-4535; olga.kordonova@yandex.ru
Вклад автора: техническое и языковое редактирование рукописи, проверка соответствия требованиям журнала.

Бойко-Рикунова Анастасия Алексеевна
Соискатель, кафедра хирургии с курсами онкологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0000-0002-7451-3701; nastia.rik@yandex.ru
Вклад автора: помощь в структурировании текста, редактирование отдельных разделов

Губарев Константин Константинович
Д-р мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0000-0001-9006-163X; kkgubarev@yandex.ru
Вклад автора: окончательное утверждение для публикации рукописи.

Праскурничий Евгений Аркадьевич
Д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе МБУ ИНО, зав. кафедрой терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
ORCID 0000-0002-9523-5966; praskurnichey@mail.ru
Вклад автора: научное консультирование.

Author's reference

Il'yas R. Khayrullin
Postgraduate Student, Department of Therapy, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0009-0001-1027-9725; IlyasH_2010@mail.ru
Author's contribution: development of the concept and design of the article, analysis and interpretation of data, critical assessment of all sections, writing the main part of the text, final editing.

Ol'ga O. Kordonova
Physician, Surgical Department No. 2, Surgery and Transplantation Center, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0009-0003-9173-4535; olga.kordonova@yandex.ru
Author's contribution: technical and language editing of the manuscript, verification of compliance with the requirements of the journal.

Anastasiya A. Boyko-Rikunova
Applicant, Department of Surgery with courses in oncology, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantology and organ donation A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0000-0002-7451-3701; nastia.rik@yandex.ru
Author's contribution: assistance in structuring the text, editing individual sections

Konstantin K. Gubarev
Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No. 2, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
ORCID 0000-0001-9006-163X; kkgubarev@yandex.ru
Author contributions: study concept and design development, data collection and analysis, manuscript preparation for publication, study management.

Evgeniy A. Praskurnichy
Dr. med. Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific and Innovative Work MBU INO, Head. Department of Technology, FSBI SSC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia.
ORCID 0000-0002-9523-5966; praskurnichey@mail.ru
Author's contribution: scientific advice.

Статья поступила 26.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received December, 3rd 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.3
УДК 617-089.843:615.246.9:612.014.464

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ РАЗРАБОТКИ ПЕРФУЗИОННОГО РАСТВОРА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ КОНСЕРВАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

М.С. Новрузбеков[1–4], Б.И. Яремин[1–4], А.Г. Балкаров[1, 2], Б.И. Казымов[1, 3, 4], П.О. Свищева[1], О.Н. Павлова[5, 6], С.М. Ханова[1]

[1]Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115522, Россия
[4]Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, 107564, Россия
[5]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[6]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Резюме. *Актуальность.* Ишемически-реперфузионное повреждение остаётся центральной проблемой клинической трансплантологии, определяющей результаты операций, особенно при использовании органов от доноров с расширенными критериями и доноров после остановки кровообращения. Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (HOPE) зарекомендовала себя как эффективная стратегия защиты донорских органов, однако существующие консервирующие растворы (UW, HTK) разработаны для статической холодовой консервации и не оптимизированы для условий оксигенированной перфузии. Современные представления о патогенезе выявили ключевую роль обратного транспорта электронов в митохондриях и ферроптоза — механизмов, не адресуемых классическими растворами. *Цель исследования:* анализ подходов к разработке универсального перфузионного раствора нового поколения (MITOPERF), оптимизированного для защиты от ключевых механизмов ишемически-реперфузионного повреждения: окислительного стресса, обратного транспорта электронов в митохондриях, ферроптоза и воспалительного ответа. *Материалы и методы.* Разработан экспериментальный перфузионный раствор MITOPERF, содержащий 18 фармакологически активных компонентов с мультитаргетным действием: митохондриальные протекторы, антиоксиданты, антиферроптозные агенты, иммуномодуляторы и энергетические субстраты. Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Wistar (18 — модель печени, 18 — модель почки). Животные рандомизированы на группы: Кустодиол (контроль), MITOPERF и модифицированный Кустодиол ex tempore (Кустодиол-М). Моделировали 30-минутную тепловую ишемию (условия DCD), 2-часовую гипотермическую оксигенированную перфузию и 60-минутную нормотермическую реперфузию. Оценивали биохимические маркеры повреждения (АЛТ, АСТ, креатинин, лактат), маркеры ферроптоза (4-HNE, GPX4), функциональные показатели (желчепродукция, скорость клубочковой фильтрации) и гистологические изменения. *Результаты.* MITOPERF обеспечил снижение АЛТ на 76% (169±91 vs 694±247 Ед/л, p<0,05) и креатинина на 64% (121±46 vs 334±97 мкмоль/л, p<0,05) по сравнению с контролем. Концентрация маркера ферроптоза 4-HNE снизилась более чем в 2 раза, активность GPX4 увеличилась почти вдвое. Желчепродукция в группе MITOPERF превысила контрольную в 2,4 раза (0,74±0,24 vs 0,31±0,15 мкл/мин/г, p<0,05), скорость клубочковой фильтрации — в 3,2 раза (0,76±0,29 vs 0,24±0,12 мл/мин/г, p<0,05). Модифицированный Кустодиол-М показал промежуточный протективный эффект (снижение маркеров повреждения на 43–55%). *Заключение.* Экспериментальный раствор MITOPERF продемонстрировал proof of concept эффективной защиты паренхиматозных органов от ишемически-реперфузионного повреждения при гипотермической оксигенированной консервации. Сопоставимая протекция печени и почки подтверждает воздействие на универсальные патогенетические механизмы. Модифицированный Кустодиол ex tempore может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику как доступная альтернатива, не требующая регистрации нового лекарственного средства.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: гипотермическая оксигенированная машинная перфузия / hypothermic oxygenated machine perfusion [D058725]; ишемически-реперфузионное повреждение / ischemia-reperfusion injury [D015427]; консервация органов / organ preservation [D009926]; консервирующие растворы / organ preservation solutions [D016378]; трансплантация печени / liver transplantation [D016031]; трансплантация почки / kidney transplantation [D016030]; митохондрии / mitochondria [D008928]; окислительный стресс / oxidative stress [D018384]; ферроптоз / ferroptosis [D000076202]; донорство после остановки кровообращения / donation after circulatory death [D020858].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала, М.С. Новрузбеков – членом редакционной коллегии журнала, О.Н. Павлова – научным редактором журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимали.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Московского центра инновационных технологий в здравоохранении №2312-15/22.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., Балкаров А.Г., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М. Оценка перспектив разработки перфузионного раствора нового поколения для гипотермической оксигенированной консервации донорских органов. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):254–271. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.3

© Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., Балкаров А.Г., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М., 2025
✉ Яремин Борис Иванович, b.i.yaremin@reaviz.online

EVALUATION OF THE PROSPECTS FOR DEVELOPING A NEXT-GENERATION PERFUSION SOLUTION FOR HYPOTHERMIC OXYGENATED PRESERVATION OF DONOR ORGANS

Murad S. Novruzbekov[1–4], Boris I. Yaremin[1–4], Aslan G. Balkarov[1, 2], Bakhtiyar I. Kazymov[1, 3, 4], Polina O. Svishcheva[1], Ol'ga N. Pavlova[5, 6], Safiya M. Khanova[1]

[1]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow, 129090, Russia
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia
[3]National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115522, Russia
[4]Moscow Medical University "Reaviz", Krasnobogatyrskaya str., 2, building 2, Moscow, 107564, Russia
[5]Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia
[6]Medical University "Reaviz", Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia

Abstract. *Background.* Ischemia-reperfusion injury remains a central challenge in clinical transplantology, determining outcomes particularly when using organs from expanded criteria donors and donors after circulatory death. Hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) has established itself as an effective strategy for donor organ protection; however, existing preservation solutions (UW, HTK) were developed for static cold storage and are not optimized for oxygenated perfusion conditions. Current understanding of pathogenesis has revealed the key role of reverse electron transport in mitochondria and ferroptosis — mechanisms not addressed by classical solutions. *Aim.* To analyze approaches to developing a next-generation universal perfusion solution (MITOPERF) optimized for protection against key mechanisms of ischemia-reperfusion injury: oxidative stress, mitochondrial reverse electron transport, ferroptosis, and inflammatory response. *Materials and methods.* An experimental perfusion solution MITOPERF was developed, containing 18 pharmacologically active components with multitarget action: mitochondrial protectors, antioxidants, antiferroptotic agents, immunomodulators, and energy substrates. The study was performed on 36 male Wistar rats (18 — liver model, 18 — kidney model). Animals were randomized into groups: Custodiol (control), MITOPERF, and modified Custodiol ex tempore (Custodiol-M). We modeled 30-minute warm ischemia (DCD conditions), 2-hour hypothermic oxygenated perfusion, and 60-minute normothermic reperfusion. Biochemical injury markers (ALT, AST, creatinine, lactate), ferroptosis markers (4-HNE, GPX4), functional parameters (bile production, glomerular filtration rate), and histological changes were evaluated. *Results.* MITOPERF provided a 76% reduction in ALT (169±91 vs 694±247 U/L, $p<0.05$) and 64% reduction in creatinine (121±46 vs 334±97 μmol/L, $p<0.05$) compared to control. The ferroptosis marker 4-HNE concentration decreased more than 2-fold, GPX4 activity increased nearly 2-fold. Bile production in the MITOPERF group exceeded control by 2.4 times (0.74±0.24 vs 0.31±0.15 μL/min/g, $p<0.05$), glomerular filtration rate — by 3.2 times (0.76±0.29 vs 0.24±0.12 mL/min/g, $p<0.05$). Modified Custodiol-M showed intermediate protective effect (43–55% reduction in injury markers). *Conclusion.* The experimental solution MITOPERF demonstrated proof of concept for effective protection of parenchymal organs from ischemia-reperfusion injury during hypothermic oxygenated preservation. Comparable protection of liver and kidney confirms action on universal pathogenetic mechanisms. Modified Custodiol ex tempore may be recommended for clinical implementation as an accessible alternative not requiring new drug registration.

Competing interests. The authors declare no competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the journal's editorial board, M.S. Novruzbekov is a member of the journal's editorial board, and O.N. Pavlova is the journal's scientific editor. The authors did not participate in the decision to publish the work.

Funding. This study was supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare No. 2312-15/22.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Cite as: Novruzbekov M.S., Yaremin B.I., Balkarov A.G., Kazymov B.I., Svishcheva P.O., Pavlova O.N., Khanova S.M. Evaluation of the prospects for developing a next-generation perfusion solution for hypothermic oxygenated preservation of donor organs. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):254–271. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.3

ВВЕДЕНИЕ

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) остаётся центральной проблемой клинической трансплантологии, определяющей как непосредственные, так и отдалённые результаты операций. Несмотря на совершенствование иммуносупрессивных протоколов, сохранение жизнеспособности трансплантата в условиях холодовой ишемии и последующей реперфузии представляет критическую задачу, особенно для органов от доноров с расширенными критериями (ECD) и доноров после остановки кровообращения (DCD).

Статическая холодовая консервация (SCS) при температуре 4–8 °C, применяемая с начала эры трансплантации, обеспечивает снижение метаболических потребностей тканей, однако не предотвращает развитие ишемического повреждения. При продолжительности холодовой ишемии более 8–12 часов существенно возрастает риск первичной дисфункции трансплантата, отсроченного восстановления функции и билиарных осложнений. Для печени от доноров DCD частота ишемической холангиопатии при использовании SCS достигает 20–30%, что обусловливает поиск альтернативных методов консервации.

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия как стратегия минимизации повреждения

В последнее десятилетие гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (HOPE) утвердилась как эффективная стратегия защиты донорских органов. Множественные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что применение HOPE в течение 1–2 часов непосредственно перед имплантацией достоверно снижает частоту билиарных стриктур, первичной дисфункции трансплантата и раннего аллоиммунного ответа. В исследовании DHOPE-DCD (van Rijn et al., NEJM 2021) показано двукратное снижение частоты не-

анастомотических билиарных стриктур при трансплантации печени от DCD-доноров.

Механизмы протективного действия HOPE включают: восстановление митохондриального дыхания при сохранении низкого метаболизма, элиминацию метаболитов ишемии (прежде всего сукцината), подавление продукции активных форм кислорода при реперфузии, модуляцию иммунного ответа через снижение высвобождения damage-associated molecular patterns (DAMPs), и сохранение продукции оксида азота эндотелием.

Молекулярные механизмы ишемически-реперфузионного повреждения

Современное понимание патогенеза ИРП основано на концепции ключевой роли митохондриальной дисфункции. В условиях ишемии происходит накопление сукцината вследствие реверсии сукцинатдегидрогеназы (комплекс II дыхательной цепи), что обусловлено переполнением пула фумарата из распада пуриновых нуклеотидов и частичной реверсией малат-аспартатного челнока. При реперфузии накопленный сукцинат быстро окисляется комплексом II, что приводит к избыточному восстановлению убихинонового пула. В условиях высокого мембранного потенциала это индуцирует обратный транспорт электронов (reverse electron transport, RET) через комплекс I с массивной генерацией супероксида. Данный механизм, детально описанный в работах Murphy и соавт. (Nature 2014), является ключевым триггером окислительного стресса, открытия митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP) и последующего некроза и апоптоза клеток. Параллельно развивается ферроптоз — специфическая форма регулируемой клеточной гибели, обусловленная железо-зависимым перекисным окислением липидов клеточных мембран.

Лабильное железо катализирует реакцию Фентона, приводя к образованию гидроксильных радикалов. Глутатионпероксидаза-4 (GPX4) является критическим антиферроптозным ферментом, нейтрализующим липидные перекиси. Истощение глутатиона и дисфункция GPX4 при ишемии-реперфузии делают клетки высокочувствительными к ферроптозу, что было убедительно показано на моделях ИРП печени и почки.

Ограничения существующих консервирующих растворов

Клинически применяемые консервирующие растворы — University of Wisconsin (UW) и Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK, Custodiol) — были разработаны для статической холодовой консервации более 30 лет назад и не оптимизированы для условий оксигенированной перфузии. UW-раствор, содержащий 125 мМ калия и коллоидный гидроксиэтилкрахмал, обеспечивает хорошую защиту при длительной ишемии, однако высокая концентрация калия может индуцировать гиперкалиемию и аритмии при реперфузии. HTK-раствор характеризуется низкой вязкостью, однако требует больших объёмов (4–5 л на орган) и уступает UW при длительной ишемии. Критически важно, что ни UW, ни HTK не содержат компонентов, специфически направленных на подавление обратного транспорта электронов и ферроптоза — ключевых механизмов повреждения при реперфузии.

Современные тренды в разработке перфузионных растворов

За последнее десятилетие произошёл значительный прогресс в разработке консервирующих и перфузионных растворов для трансплантологии. Если классические растворы UW (University of Wisconsin) и HTK (Custodiol) были созданы в эру статической холодовой консервации и ориентировались прежде всего на предотвращение клеточного отёка и поддержание осмотического баланса, то современные решения разрабатываются с учётом механизмов машинной перфузии и нацелены на активную митохондриальную защиту.

Таблица 1. Сравнительная характеристика современных перфузионных растворов
Table 1. Comparative characteristics of modern perfusion solutions

Раствор	Год внедрения	Онкотик агент	Антиоксиданты	Митопротекция	Антиферроптоз
UW (Belzer)	1988	HES 50 г/л	GSH 3 мМ	Аденозин	Нет
HTK (Custodiol)	1999	Нет	Нет	α-KG 1 мМ	Нет
IGL-1	2003–2010	PEG-35 1 г/л	GSH 3 мМ, аллопуринол	Нет	Нет
IGL-2	2021–2022	PEG-35 1 г/л + сурфактанты	GSH, α-липоевая к-та	ALDH2 активация	Частично
Belzer MPS	2024	Минимальный	Минимальные	Нет	Нет
Steen (лёгкие)	2001	HSA + декстран-40	Нет	Нет	Нет
Modified Steen	2024	HSA + декстран-40	Аспирин, ретиноевая к-та	Метилпреднизолон	Нет
PERLA	2022–2024	PEG-35 1 г/л	Карведилол (косвенно)	Такролимус 5 мкМ, триметазидин	Нет

Эволюция концепций защиты органов

Анализ эволюции консервирующих растворов позволяет выделить три ключевых поколения разработок.

Первое поколение (1980–2000): UW и HTK. Основной фокус на предотвращении клеточного отёка через использование непроникающих осмотических агентов (гидроксиэтилкрахмал в UW) и поддержание ионного баланса. Минимальная антиоксидантная защита (только глутатион в UW). Эти растворы создавались для статической холодовой консервации и не оптимизированы для условий машинной перфузии.

Второе поколение (2003–2024): IGL-1, IGL-2, Belzer MPS. Переход от гидроксиэтилкрахмала к полиэтиленгликолю-35000 как онкотическому агенту значительно снизил вязкость растворов и улучшил микроциркуляцию при перфузии. IGL-1, разработанный в Institut Georges Lopez, впервые продемонстрировал клиническое превосходство PEG-содержащих растворов. IGL-2 (2021–2022) добавил сурфактанты для защиты гликокаликса и компоненты для активации митохондриальной альдегиддегидрогеназы-2 (ALDH2). Однако эти растворы по-прежнему не содержат специфических ингибиторов ключевых механизмов реперфузионного повреждения – обратного транспорта электронов и ферроптоза.

Третье поколение (2022–настоящее время). Прототипом данного поколения стал раствор **PERLA** (патент Университета Барселоны, 2022-2024), содержащий PEG-35 (1 г/л), триметазидин (1 мкМ), карведилол (10 мкМ) и **такролимус (5 мкМ)**. PERLA **впервые включил такролимус** в состав консервирующего раствора для прямого ингибирования открытия mPTP. Экспериментальные исследования авторов показали значительное снижение окислительного стресса по сравнению с UW. О**днако PERLA имеет существенные ограничения: о**тсутствие антиферроптозных компонентов, минимальная антиоксидантная защита (нет прямых антиоксидантов), оптимизация только для **4 °C статической консервации**, но не для HOPE.

Несмотря на инновационность PERLA в использовании такролимуса для митохондриальной защиты, критический анализ выявляет существенные пробелы в современных подходах к органной консервации: 1) отсутствие специфического ингибирования ферроптоза – ключевого механизма гибели холангиоцитов и канальцевого эпителия; 2) недостаточная антиоксидантная защита, особенно в условиях оксигенированной перфузии; 3) несоответствие составов растворов физико-химическим условиям HOPE (8–10 °C, pO_2 60–80 кПа). Эти ограничения обосновывают необходимость создания универсального перфузионного раствора нового поколения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы явился анализ подходов к разработке универсального перфузионного раствора для гипотермической оксигенированной консервации донорских органов нового поколения, оптимизированного для защиты от ключевых механизмов ишемически-реперфузионного повреждения: окислительного стресса, обратного транспорта электронов в митохондриях, ферроптоза и воспалительного ответа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ ПЕРФУЗИОННОГО РАСТВОРА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

При разработке экспериментального перфузионного раствора для гипотермической оксигенированной консервации донорских органов (рабочее название MITOPERF) мы руководствовались современным пониманием молекулярных механизмов ишемически-реперфузионного повреждения и ограничениями существующих клинических растворов.

Концептуальная основа

Анализ патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения позволил выделить пять ключевых патофизиологических мишеней, требующих одновременного воздействия:

1. **Митохондриальная дисфункция**: накопление сукцината при ишемии с последующим обратным транспортом электронов (RET) через комплекс I и массивной генерацией супероксида при реперфузии; открытие митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP) как точка необратимости повреждения.

2. **Окислительный стресс**: образование активных форм кислорода (АФК) при реоксигенации из множественных источников (митохондриальные комплексы I и III, ксантиноксидаза, НАДФН-оксидаза).

3. **Ферроптоз**: железо-зависимое перекисное окисление липидов мембран, критичное для гибели холангиоцитов печени и эпителия проксимальных канальцев почки.

4. **Энергетический дефицит**: деградация пула аденинуклеотидов с потерей аденина в виде гипоксантина и ксантина; невозможность быстрого восстановления АТФ при реперфузии.

5. **Воспалительная реакция**: высвобождение damage-associated molecular patterns (DAMPs), активация системы комплемента, экспрессия молекул адгезии на эндотелии.

Функциональная архитектура раствора MITOPERF

Раствор MITOPERF представляет собой мультикомпонентную систему, разработанную на основе внеклеточного типа электролитной платформы с концентрацией натрия 100 мМ и калия 5 мМ, что позволяет минимизировать риск гиперкалиемии при реперфузии и

снизить осмотический стресс на синусоидальный эндотелий. В составе раствора используются физиологические концентрации кальция и магния, обеспечивающие оптимальный ионный баланс.

Мембраностабилизирующая функция раствора обеспечивается синтетическим онкотическим агентом с молекулярной массой 30–40 кДа, который создает коллоидно-осмотическое давление без повышения вязкости при гипотермии и защищает гликокаликс эндотелия от повреждения.

Митохондриальная протекция в составе MITOPERF реализуется через несколько механизмов. В раствор включен ингибитор обратного транспорта электронов, работающий как конкурентный субстрат для утилизации накопленного сукцината, что предотвращает RET-опосредованную генерацию супероксида. Стабилизатор митохондриальной поры переходной проницаемости осуществляет прямое взаимодействие с компонентами mPTP через FKBP12-опосредованный механизм, блокируя кальций-индуцированное открытие поры. Дополнительно в состав входит ингибитор ксантиноксидазы для предотвращения дополнительной генерации активных форм кислорода.

Антиоксидантная защита обеспечивается водорастворимыми компонентами, включая прекурсор глутатиона с высокой мембранной проницаемостью и прямой донор тиоловых групп. Амфифильный антиоксидант действует в обеих фазах липидного бислоя и способен регенерировать окисленные формы витаминов С и Е, нейтрализуя активные формы кислорода как в водной, так и в липидной фазах, а также осуществляя хелатирование ионов переходных металлов.

Уникальной особенностью состава является антиферроптозный модуль, включающий высокоаффинный хелатор трёхвалентного железа с константой связывания около 10^{-31} М, который связывает лабильное железо для предотвращения реакции Фентона. В составе также присутствует кофактор глутатионпероксидазы-4 в биодоступной форме, поддерживающий активность единственного фермента, способного нейтрализовать фосфолипидные гидроперекиси.

Иммуномодулирующий компонент представлен синтетическим глюкокортикоидом с высокой противовоспалительной и минимальной минералокортикоидной активностью, который ингибирует фосфолипазу A_2 через индукцию аннексина-1, стабилизирует клеточные мембраны и подавляет транскрипцию провоспалительных цитокинов.

Энергетический модуль раствора содержит субстрат для анаэробного гликолиза и прекурсор для ресинтеза адениннуклеотидов через salvage pathway, а также вазодилататор с цитопротективным эффектом, реализующимся через активацию митохондриальных K_ATP-каналов.

Буферная система MITOPERF построена на двухкомпонентной основе, объединяющей аминокислотный буфер с минимальной температурной зависимостью pKa ($\Delta pKa/\Delta T$ = -0,017) и физиологический бикарбонатный буфер. Буферная ёмкость системы составляет около 18 мМ H^+ на единицу pH в диапазоне от 6,5 до 8,0, что обеспечивает стабильность pH при различных условиях перфузии.

Детальный количественный состав раствора MITOPERF (концентрации всех компонентов, последовательность приготовления, специфические химические формы активных веществ) является предметом патентной заявки, находящейся в процессе подготовки. Для целей воспроизводимости исследования раствор может быть предоставлен исследователям по запросу после завершения патентной процедуры.

Модифицированный раствор
Кустодиол ex tempore (Кустодиол-М)

Для целей сравнительного анализа использовали коммерческий раствор HTK (Custodiol®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия) с добавлением ex tempore (непосредственно перед использованием) следующих фармакологически активных компонентов: N-ацетилцистеин 5 мМ – прекурсор глутатиона и прямой антиоксидант, дексаметазон 10 мкМ – иммуномодулирующий компонент, аденозин 2 мМ – энергетический субстрат и вазодилататор.

Данная модификация позволяет частично воспроизвести некоторые протективные механизмы MITOPERF (антиоксидантная защита, иммуномодуляция) при использовании доступного клинического раствора, что имеет практическое значение для немедленного внедрения улучшенных протоколов консервации.

ОЦЕНКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ

Учитывая сложный мультикомпонентный состав MITOPERF, включающий 18 фармакологически активных веществ с различными химическими свойствами (гидрофильные, амфифильные, редокс-активные, хелатирующие агенты), критически важной задачей являлась оценка их взаимной совместимости и стабильности в едином растворе. Приготовили три партии раствора MITOPERF и хранили при 4 °C в защищённых от света флаконах. Оценивали pH, визуальную прозрачность и отсутствие преципитата через 24, 72 и 168 часов. Базовый раствор показал стабильность в течение 7 суток: pH изменился незначимо (7,38→7,35), визуально раствор оставался прозрачным, преципитатов не обнаружено. Таким образом, можно предположить физико-химическую совместимость всех компонентов MITOPERF и стабильность раствора при соблюдении условий приготовления и хранения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Провели моделирование перфузионной оксигенированной холодовой перфузии печени и почек в эксперименте на крысах. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза о защите животных, используемых в научных целях, Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министерства здравоохранения СССР №755 от 12 августа 1977 г.).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Животных содержали в виварии с контролируемыми условиями (температура 22±2°C, относительная влажность 50–60%, световой режим 12 часов свет / 12 часов темнота). Крысы получали стандартный рацион в виде гранулированного комбикорма и воду ad libitum. Период акклиматизации составлял не менее 7 суток перед началом эксперимента. При работе с животными соблюдали принципы гуманного обращения: минимизация числа животных при сохранении достаточной статистической мощности исследования, обеспечение адекватной анестезии на всех этапах эксперимента, эвтаназия под глубоким наркозом передозировкой анестетика. Пробуждение животных после забора органов не допускалось.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. Для сравнения трёх независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с post-hoc тестом Тьюки для множественных попарных сравнений. При нарушении условия нормальности применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с post-hoc анализом по методу Данна. Динамику биохимических показателей в ходе реперфузии оценивали двухфакторным дисперсионным анализом для повторных измерений (two-way repeated measures ANOVA) с факторами «группа» и «время». Гистологические показатели по шкалам Suzuki и ATN анализировали как порядковые данные с применением критерия Краскела–Уоллиса. Учитывая множественные сравнения (13 параметров для печени, 8 параметров для почки), применяли поправку Холма–Бонферрони для контроля общей частоты ошибок I рода. Расчёт размера выборки проведён априорно на основании пилотного исследования: для достижения мощности 80% при α=0,05 и величине эффекта d=1,5 требуемый размер составил n=6 на группу (G*Power 3.1.9.7). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ до коррекции и $p<0,004$ после коррекции (для наиболее значимого сравнения).

Исследование на модели изолированной перфузируемой печени

Исследование выполнено на 18 самцах крыс линии Wistar массой 280–320 г. Животные были рандомизированы на 3 группы по 6 особей:

• Группа 1 (контроль): гипотермическая оксигенированная перфузия (HOPE) стандартным раствором Кустодиол.

• Группа 2 (MITOPERF): HOPE экспериментальным раствором MITOPERF.

• Группа 3 (Кустодиол-М): HOPE модифицированным раствором Кустодиол ex tempore.

Рандомизация проводилась методом компьютерной рандомизации (randomizer.org) в соотношении 1:1:1. Гистологическое исследование выполнялось патологоанатомом, не осведомлённым о принадлежности образцов к группам.

Критерии исключения: технические проблемы при канюляции, тромбоз канюли во время перфузии. Из исходных 18 животных все были включены в финальный анализ.

Расчёт размера выборки: на основании пилотного исследования (n=3) ожидаемая величина эффекта составила d=1,5. Для мощности 80% при α=0,05 требуемый размер составил n=6 на группу. Крыс наркотизировали внутрибрюшинным введением золетила 50 мг/кг и ксилазина 5 мг/кг. После срединной лапаротомии проводили системную гепаринизацию (500 ЕД). Выполняли канюляцию воротной вены катетером 18G. Печень отмывали in situ 20 мл холодного (4 °C) консервирующего раствора, извлекали и помещали в стерильный контейнер с 50 мл раствора при 4 °C. Для моделирования условий донорства после остановки кровообращения (DCD) перед холодовой консервацией проводили 30-минутную тепловую ишемию путём пережатия печёночно-двенадцатиперстной связки при температуре тела животного (37 °C). Применяли методику барботажной оксигенации через бактериальный фильтр (0,22 мкм) со скоростью 0,5 л/мин в течение 15 минут, затем 0,1–0,2 л/мин постоянно. Температура раствора 4–8 °C. Парциальное давление кислорода поддерживали на уровне 60–80 кПа. HOPE проводили безаппаратным методом при температуре 8–10 °C в течение 2 часов через воротную вену с постоянным давлением 3–5 мм рт.ст. контролируемой инфузией. По окончании HOPE выполняли нормотермическую реперфузию при 37 °C в течение 60 минут. Использовали систему перфузии (гидростатическое давление ~7 мм рт.ст.) с раствором

Кребса–Хензелайта, обогащённым аллогенными эритроцитами крыс с достижением гематокрита 20%, альбумин сывороточный 10 г/л. Объёмная скорость потока 1,0–1,5 мл/мин/г печени. Перфузия однопроходная (без рециркуляции). Образцы оттекающего перфузата собирали на 15, 30, 45 и 60-й минутах реперфузии. Определяли активность АЛТ, АСТ и ЛДГ кинетическим методом на биохимическом анализаторе. Концентрацию лактата измеряли портативным лактометром. Общий желчный проток канюлировали полиэтиленовым катетером, желчь собирали каждые 15 минут. Оценивали объёмную скорость желчеотделения (мкл/мин/г печени). По окончании реперфузии образцы ткани фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для гистологического исследования. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Степень повреждения оценивали по модифицированной шкале Suzuki (0–4 балла): 0 баллов – нет повреждения; 1 балл – минимальное застойное полнокровие и вакуолизация гепатоцитов; 2 балла – умеренное застойное полнокровие, вакуолизация до 30% паренхимы; 3 балла – выраженное застойное полнокровие, вакуолизация 30–60% паренхимы, единичные очаги некроза; 4 балла – тяжёлое застойное полнокровие, распространённая вакуолизация >60% паренхимы, множественные очаги некроза. Дополнительные образцы замораживали в жидком азоте для определения содержания АТФ, малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (GSH), 4-гидроксиноненаля (4-HNE) и активности глутатионпероксидазы-4 (GPX4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 2. Динамика активности АЛТ в перфузате при реперфузии (Ед/л, M±SD)
Table 2. Dynamics of ALT activity in perfusate during reperfusion (U/L, M±SD)

Группа	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Кустодиол (n=6)	521±142	489±156	557±198	694±247
MITOPERF (n=6)	203±89*	188±76*	176±82*	169±91*
Кустодиол-М (n=6)	298±103*	267±94*	281±108*	312±126*†

Примечание: * – p<0,05 vs Кустодиол; † – p<0,05 vs MITOPERF.

Таблица 3. Сводные результаты эксперимента на печени (60 мин реперфузии, M±SD)
Table 3. Summary results of the liver experiment (60 min reperfusion, M±SD)

Параметр	Кустодиол	MITOPERF	Кустодиол-М
АЛТ, Ед/л	694±247	169±91*	312±126*†
АСТ, Ед/л	1821±441	638±208*	981±318*†
ЛДГ, Ед/л	3287±1342	1298±487*	2214±891*
Лактат, ммоль/л	9,8±2,4	4,1±1,8*	6,2±2,1*
Желчь, мкл/мин/г	0,31±0,15	0,74±0,24*	0,58±0,22*
Потребление O_2, мкмоль/мин/г	4,2±2,1	8,7±3,8*	6,8±3,2*
Сопротивление, мм рт.ст./мл/мин	0,61±0,18	0,29±0,11*	0,42±0,16*
АТФ, % от контроля	42±14	68±19*	54±17*
МДА, нмоль/г	197±76	68±34*	114±52*
GSH, мкмоль/г	3,2±1,1	6,8±2,3*	5,1±1,9*
4-HNE, нмоль/г ткани	142±47	69±28*	103±39*
GPX4, % от контроля	41±16	78±24*	63±21*
Suzuki, баллы	3 [2-4]	1 [1-2]	2 [2-3]

Примечание: * – p<0,05 vs Кустодиол; † – p<0,05 vs MITOPERF.

Полученные результаты демонстрируют, что экспериментальный раствор MITOPERF обеспечивает защиту печени от ишемически-реперфузионного повреждения при использовании в протоколе HOPE. Модифицированный раствор Кустодиол ex tempore обеспечивает промежуточный протективный эффект.

Снижение активности АЛТ составило 76% (694→169 Ед/л, p<0,05) в группе MITOPERF и 55% (694→312 Ед/л, p<0,05) в группе Кустодиол-М по сравнению с контролем. Следует отметить умеренную межиндивидуальную вариабельность ответа (CV 35–54%), что отражает биологическую гетерогенность экспериментальной модели и является типичным для исследований на малых животных (рис. 1).

Преимущество MITOPERF по маркерам ферроптоза выражалось в снижении 4-HNE примерно на 50% и повышении активности GPX4 почти вдвое по сравнению с контролем. Модифицированный Кустодиол также показал значимый антиферроптозный эффект.

Важным функциональным показателем является продукция желчи. В группе MITOPERF объёмная скорость желчеотделения (0,74 мкл/мин/г) превышала контрольную группу в 2,4 раза (p<0,05), что свидетельствует о сохранности как гепатоцитов, так и холангиоцитов – клеток, наиболее чувствительных к ферроптозу.

Уровень восстановленного глутатиона в группе MITOPERF (6,8 мкмоль/г) достоверно превышал контрольные значения (3,2 мкмоль/г, p<0,05), но оставался в пределах физиологических значений для печени крысы при ex vivo перфузии (5–10 мкмоль/г). Это указывает на эффективное восстановление антиоксидантной системы без нефизиологического накопления

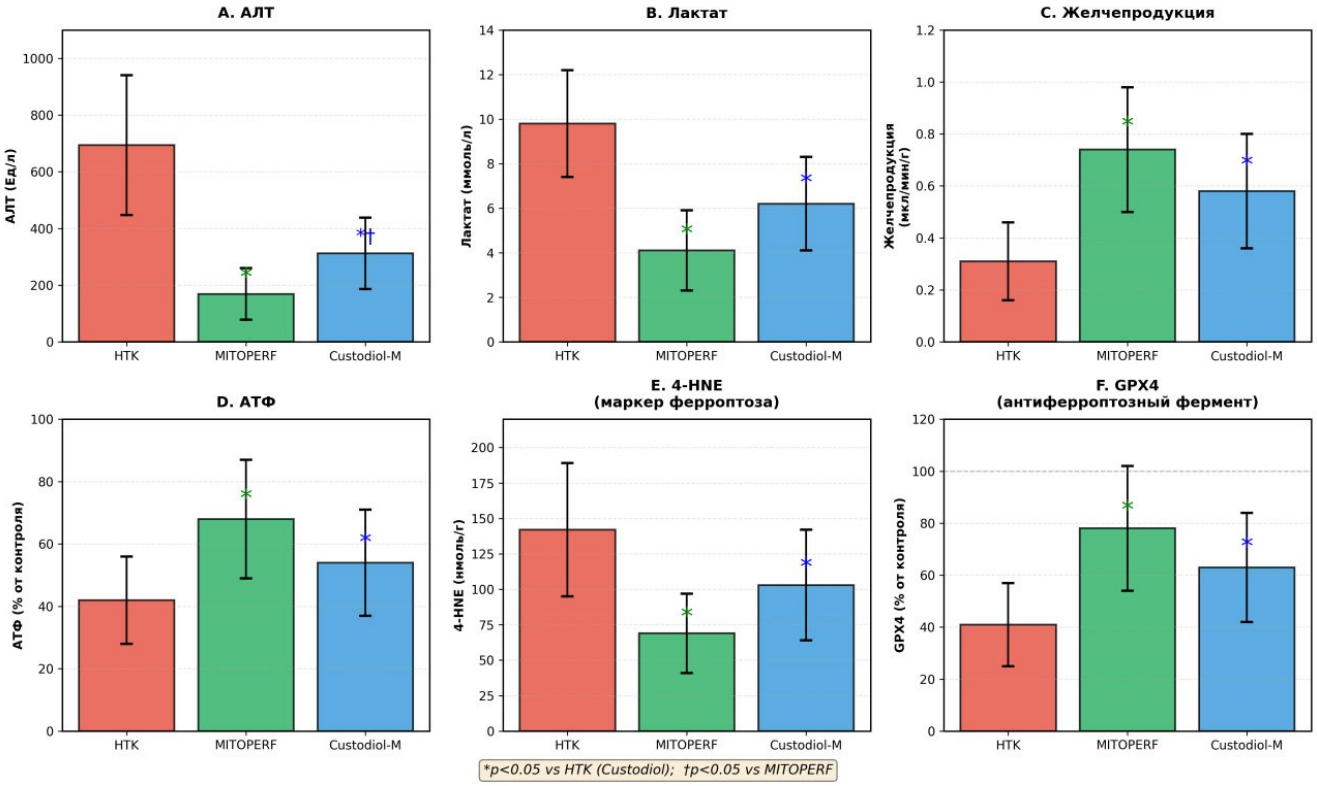


Рисунок 1. Динамика лабораторных показателей при перфузии печени в эксперименте
Figure 1. Dynamics of laboratory parameters during liver perfusion in the experiment

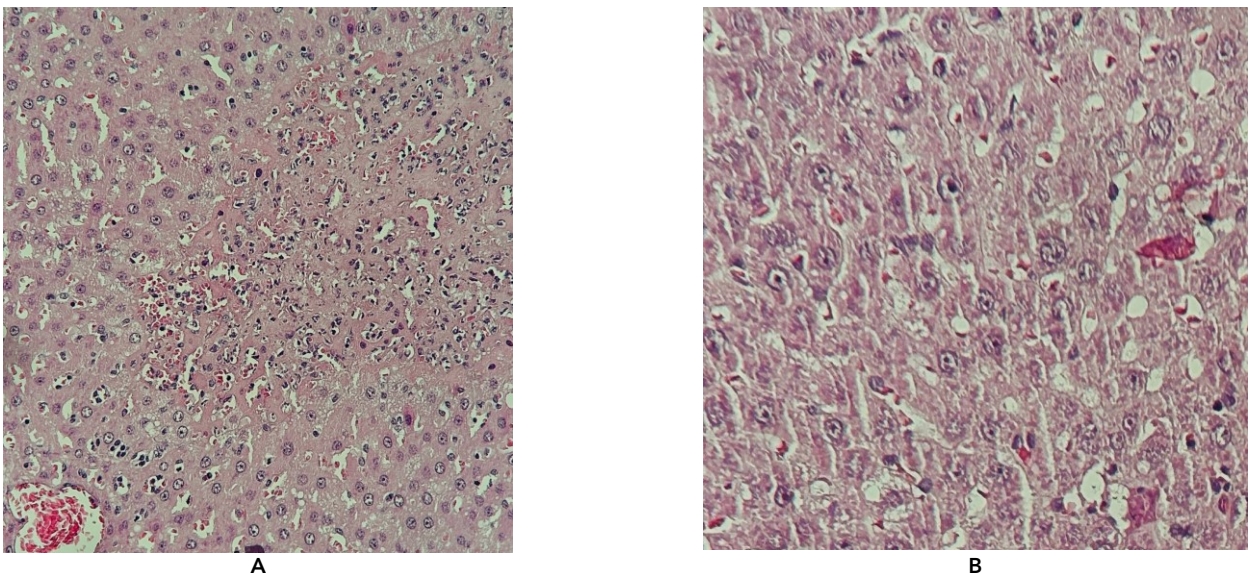


Рисунок 2. Гистологическая картина печени животных при проведении перфузии печени: **A** – перфузия раствором Кустодиола; **B** – перфузия раствором Кустодиол-М, умеренно выраженная дистрофия. Гематоксилин-эозин, ув. ×200
Figure 2. Histological appearance of animal liver during hepatic perfusion: **A** – perfusion with Custodiol solution; **B** – perfusion with Custodiol-M solution, moderately pronounced dystrophy. Hematoxylin-eosin staining, magnification ×200

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ ПОЧЕК

Дизайн эксперимента

Для оценки универсальности разработанного раствора было проведено параллельное исследование на модели изолированной перфузируемой почки крысы.

Использовали 18 самцов крыс линии Wistar массой 280–320 г. Животные были рандомизированы на три группы по 6 особей в каждой: группа 1 (контроль) – Кустодиол (n=6), группа 2 (экспериментальная) – MITOPERF (n=6), группа 3 (сравнение) – Кустодиол-М, модифицированный Кустодиол ex tempore (n=6). Рандомизация проводилась компьютерным генератором случайных чисел. Все 18 животных были включены в финальный анализ.

Подготовка животного. Крысам проводили внутрибрюшинную инъекцию золетила (тилетамин + золазепам) в дозе 50 мг/кг и ксилазина в дозе 5 мг/кг. После достижения хирургической стадии анестезии выполняли срединную лапаротомию длиной 4–5 см. Через нижнюю полую вену вводили гепарин натрия в дозе 500 ЕД для предотвращения тромбообразования. Прямая канюляция почечной артерии крысы технически невозможна из-за малого диаметра сосуда (около 0,5 мм), поэтому применяли стандартный протокол канюляции аорты с антеградной промывкой. Выделяли брюшную аорту на участке от диафрагмы до бифуркации. Выполняли поперечную аортотомию дистальнее отхождения почечных артерий. В просвет аорты вводили катетер 22G (внешний диаметр 0,9 мм, внутренний диаметр 0,6 мм) по направлению к почечным артериям и фиксировали лигатурой проксимальнее их отхождения. Дистальную аорту лигировали для предотвращения утечки. Через катетер проводили антеградную промывку правой почки 10 мл холодного (4°C) консервирующего раствора.

Критериями адекватной промывки служили побледнение ткани почки, прозрачность оттекающего раствора и отсутствие сгустков.

Для моделирования условий донорства после остановки кровообращения (DCD) перед холодовой консервацией проводили контролируемую тепловую ишемию. Накладывали сосудистый зажим на почечную ножку на 30 минут. Температуру почки поддерживали на уровне 37 °C при помощи влажных тёплых салфеток. Тридцатиминутная тепловая ишемия соответствует тяжёлой степени ишемического повреждения, наблюдаемой при DCD категории Maastricht III.

После промывки выполняли нефрэктомию: пересекали мочеточник у входа в мочевой пузырь, пересекали почечную вену на расстоянии 2–3 мм от ворот почки, иссекали почку вместе с участком аорты, содержащим устье почечной артерии. Извлечённую почку помещали в стерильный контейнер с 30 мл холодного (4 °C) консервирующего раствора. Катетер в аорте оставался на месте, он служил канюлей для подключения к перфузионной системе.

HOPE проводили при температуре 8–10 °C в течение 2 часов через аортальную канюлю с постоянным давлением 18 мм рт.ст. Давление 18 мм рт.ст. обеспечивали гидростатически, размещая резервуар с раствором на высоте ~25 см над уровнем органа. Объёмная скорость потока составляла 0,8–1,2 мл/мин/г массы почки. Оксигенацию осуществляли карбогеном (95% O_2 + 5% CO_2) методом барботирования с поддержанием парциального давления кислорода 60–80 кПа. Почку помещали в перфузионную камеру объёмом 100 мл. Венозный отток осуществлялся свободно через почечную вену в камеру. Перфузат циркулировал через резервуар (200 мл) с непрерывной оксигенацией. После завершения HOPE почку переключали на систему реперфузии для оценки функционального восстановления.

Реперфузию проводили при температуре 37 °C в течение 60 минут с постоянным давлением 70 мм рт.ст., что соответствует физиологическому среднему артериальному давлению крысы. В качестве перфузата использовали раствор Кребса–Хензелайта, обогащённый аллогенными эритроцитами крыс с достижением гематокрита 20%. Общий объём перфузата составлял 30 мл. Перфузию проводили в однопроходном режиме без рециркуляции. Состав раствора Кребса–Хензелайта (ммоль/л): NaCl – 118, KCl – 4,7, $CaCl_2$ – 2,5, $MgSO_4$ – 1,2, KH_2PO_4 – 1,2, $NaHCO_3$ – 25, глюкоза – 11,1, альбумин бычий сывороточный – 10 г/л. Уровень pH поддерживали в диапазоне 7,35–7,45.

Образцы оттекающего перфузата собирали на 15, 30, 45 и 60-й минутах нормотермической реперфузии в объёме 0,5 мл в охлаждённые пробирки. Креатинин определяли методом компенсированной кинетической реакции Яффе с пикриновой кислотой на биохимическом автоанализаторе. Повышение креатинина в перфузате отражает повреждение канальцевого эпителия с нарушением реабсорбции.

Концентрацию лактата измеряли энзиматическим методом (лактат-оксидаза) на портативном лактометре. Накопление лактата указывает на анаэробный метаболизм и митохондриальную дисфункцию.

Биомаркеры острого повреждения почки. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). KIM-1 является ранним чувствительным маркером повреждения проксимальных канальцев, повышается раньше креатинина. NGAL отражает воспалительный ответ и тубулярный стресс. Показатель нормализовали на массу почки (мл/мин/г). GFR отражает сохранность

клубочкового аппарата. По окончании 60-минутной нормотермической перфузии образцы ткани почки фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. После дегидратации в спиртах возрастающей концентрации, просветления в ксилоле и заливки в парафин изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Полученные результаты демонстрируют, что раствор MITOPERF может обеспечивать эффективную защиту почки от ишемически-реперфузионного повреждения при использовании в протоколе гипотермической оксигенированной перфузии. Снижение креатинина в группе MITOPERF составило 64% (от 334 до 121 мкмоль/л, p<0,05) по сравнению с контролем, в группе Кустодиол-М – 43% (от 334 до 189 мкмоль/л, p<0,05). Концентрация лактата в группе MITOPERF снизилась до 3,7 ммоль/л против 9,4 ммоль/л в контроле (снижение на 61%, p<0,05), что указывает на восстановление аэробного метаболизма и улучшение функции митохондрий. Следует отметить умеренную межиндивидуальную вариабельность (CV 29–51%), что отражает биологическую гетерогенность экспериментальной модели и является типичным для исследований на малых животных при ex vivo перфузии.

Таблица 4. Результаты эксперимента на модели изолированной перфузируемой почки (60 мин реперфузии, M±SD)
Table 4. Results of the experiment on the isolated perfused kidney model (60 min reperfusion, M±SD)

Параметр	Кустодиол (n=6)	MITOPERF (n=6)	Кустодиол-М (n=6)
Креатинин, мкмоль/л	334±97	121±46*	189±72*
Лактат, ммоль/л	9,4±3,2	3,7±1,9*	5,6±2,3*
KIM-1, пг/мл	441±128	132±58*	261±89*
NGAL, нг/мл	548±167	158±62*	287±94*
GFR, мл/мин/г	0,24±0,12	0,76±0,29*	0,58±0,24*
FENa, %	4,6±1,3	0,9±0,3*	2,1±0,8*
Сопротивление, мм рт.ст./мл/мин	0,67±0,28	0,21±0,09*	0,34±0,12*
ATN, баллы (0–10)	7,8±2,1	2,4±1,2*	4,6±1,4*†

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с группой Кустодиол (тест Манна–Уитни); † – p<0,05 по сравнению с группой MITOPERF. GFR – скорость клубочковой фильтрации, FENa – фракционная экскреция натрия, KIM-1 – Kidney Injury Molecule-1, NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, ATN – острый канальцевый некроз.

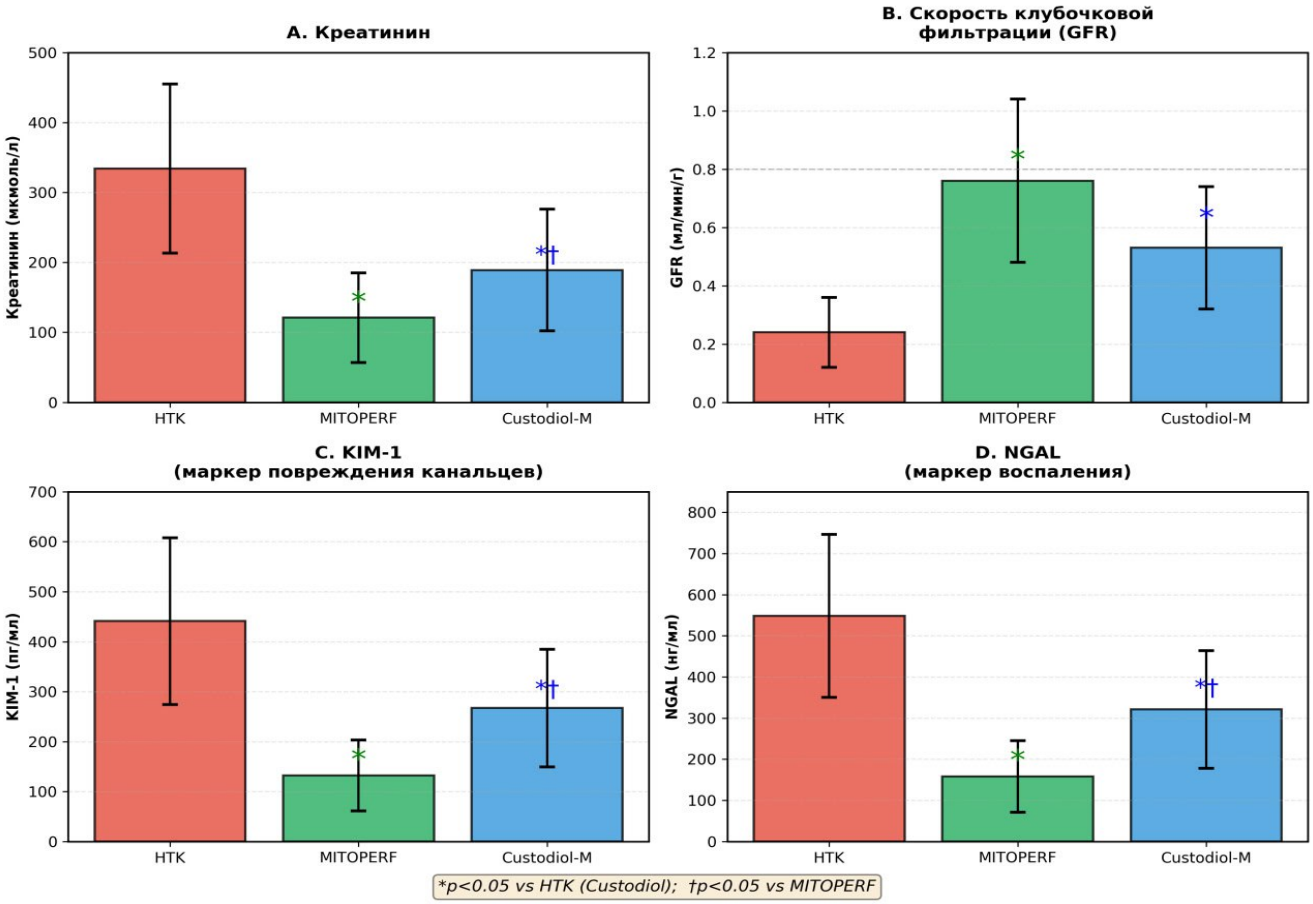


Рисунок 3. Динамика лабораторных показателей при перфузии печени в эксперименте
Figure 3. Dynamics of laboratory parameters during liver perfusion in the experiment

Специфические биомаркеры острого повреждения почки. KIM-1 и NGAL продемонстрировали высокую чувствительность к протективному эффекту. Снижение KIM-1 более чем в три раза (от 441 до 132 пг/мл, p<0,05) и NGAL более чем в три раза (от 548 до 158 нг/мл, p<0,05) в группе MITOPERF свидетельствует о существенном ослаблении повреждения канальцевого эпителия и воспалительного ответа. Эти маркеры повышаются на ранних стадиях повреждения, часто опережая креатинин, поэтому их снижение особенно информативно. Важным представляется сохранение не только структурной целостности, но и функциональной активности органа. Достижение значений GFR 0,76 мл/мин/г в группе MITOPERF по сравнению с 0,24 мл/мин/г в контроле (увеличение в 3,2 раза, p<0,05) свидетельствует о значительном сохранении как клубочкового аппарата, так и канальцевой функции. Значение FENa менее 1% в группе MITOPERF (0,9%) подтверждает сохранную реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах – энергозависимый процесс, требующий интактности митохондриального аппарата. В контрольной группе FENa составила 4,6%, что характерно для острого канальцевого некроза с нарушением реабсорбционной функции. Снижение сосудистого сопротивления в группе MITOPERF (0,21 мм рт.ст./мл/мин) по сравнению с контролем (0,67 мм рт.ст./мл/мин) указывает на улучшение микроциркуляции и отсутствие вазоконстрикции, характерной для ишемически-реперфузионного повреждения. Это может быть связано с действием вазоактивных компонентов раствора (L-аргинин, никотинамид) и уменьшением эндотелиальной дисфункции. Гистологическое исследование выявило выраженные различия в степени острого канальцевого некроза. В группе контроля определялись обширные зоны некроза эпителия проксимальных канальцев с потерей щёточной каймы, диффузной вакуолизацией и множественными белковыми цилиндрами (7,8±2,1 балла по 10-балльной шкале). В группе MITOPERF структура коркового вещества была существенно лучше сохранена (2,4±1,2 балла, p<0,05), что соответствует минимальным повреждениям с очаговой вакуолизацией и сохранной щёточной каймой в большинстве канальцев. В группе Кустодиол-М отмечалась хорошая сохранность архитектоники с очаговой вакуолизацией эпителия и единичными цилиндрами (4,6±1,4 балла), что демонстрирует промежуточный протективный эффект частичной модификации базового раствора. Группа Кустодиол-М, демонстрировала промежуточные результаты между контролем и MITOPERF. Это подтверждает концепцию о том, что многокомпонентная защита превосходит частичную модификацию. MITOPERF содержит 18 компонентов, воздействующих на различные патофизиологические механизмы ишемически-реперфузионного повреждения: окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, ферроптоз, истощение субстратов, нарушение ионного гомеостаза и эндотелиальную дисфункцию.

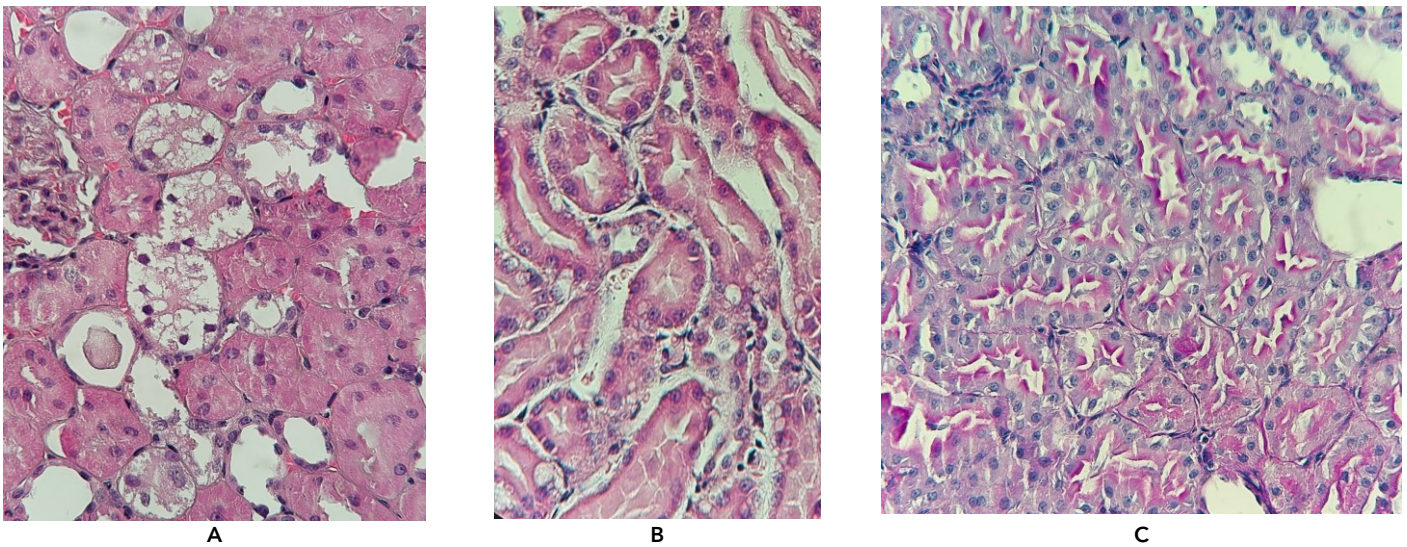


Рисунок 4. Гистологическая картина после реперфузии почек в эксперименте (гематоксилин-эозин, ×400): **A.** Острый канальцевый некроз, белковые цилиндры (перфузия Кустодиол). **B.** Очаговая вакуолизация, единичные цилиндры (перфузия Кустодиол-М). **C.** Сохранная щёточная кайма, минимальная вакуолизация (перфузия Митоперф)

Figure 4. Histological appearance following renal reperfusion in the experimental setting (hematoxylin-eosin, ×400): **A.** Acute tubular necrosis, protein casts (Custodiol perfusion). **B.** Focal vacuolization, occasional casts (Custodiol-M perfusion). **C.** Preserved brush border, minimal vacuolization (Mitoperf perfusion)

Полученные результаты имеют потенциальное клиническое значение для трансплантации почки от доноров после остановки кровообращения. DCD-почки подвержены более тяжёлому ишемически-реперфузионному повреждению по сравнению с донорами с констатированной смертью мозга, что увеличивает риск первичного отсутствия функции трансплантата и отсроченного восстановления функции. Применение оптимизированных растворов для машинной перфузии может улучшить результаты использования маргинальных донорских органов и расширить пул доступных трансплантатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что экспериментальный раствор MITOPERF может обеспечивать защиту паренхиматозных органов от ишемически-реперфузионного повреждения при гипотермической оксигенированной консервации. Степень протекции – снижение основных маркеров повреждения на 76% для печени (АЛТ) и 64% для почки (креатинин) по сравнению с контрольным раствором Кустодиол – превышает показатели, достигаемые при использовании стандартных консервирующих растворов в условиях HOPE.

Центральным звеном патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения является митохондриальная дисфункция, реализующаяся через накопление сукцината при ишемии с последующим обратным транспортом электронов (RET) и массивной генерацией супероксида при реперфузии. Chouchani и соавт. (Nature, 2014) продемонстрировали, что именно этот механизм – реокисление накопленного сукцината комплексом II с индукцией RET через комплекс I – является доминирующим источником активных форм кислорода в первые минуты реперфузии. В составе MITOPERF включён ингибитор обратного транспорта электронов, работающий как конкурентный субстрат для утилизации накопленного сукцината. Снижение концентрации лактата в оттекающем перфузате – до 2,8 ммоль/л для печени и 3,7 ммоль/л для почки в группе MITOPERF против 6,7 и 9,4 ммоль/л соответственно в контрольной группе – косвенно подтверждает восстановление аэробного метаболизма и функции митохондриального дыхания. Лактат, образующийся при анаэробном гликолизе в условиях митохондриальной дисфункции, служит чувствительным индикатором способности клеток к окислительному фосфорилированию. Параллельная защита через стабилизацию митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP) реализуется посредством компонента с FKBP12-опосредованным механизмом действия (вероятно, такролимуса, по аналогии с раствором PERLA). Открытие mPTP в условиях кальциевой перегрузки, окислительного стресса и деплеции АТФ представляет точку необратимости повреждения, приводя к набуханию митохондрий, разрыву наружной мембраны и высвобождению проапоптотических факторов. Стабилизация mPTP объясняет не только снижение маркеров некроза (АЛТ, креатинин), но и сохранение функциональной активности органов – продукции желчи для печени (0,74 vs 0,31 мкл/мин/г) и скорости клубочковой фильтрации для почки (0,76 vs 0,24 мл/мин/г). Уникальной особенностью MITOPERF является включение антиферроптозного модуля, направленного на подавление железо-зависимого перекисного окисления липидов мембран. Ферроптоз – специфическая форма регулируемой клеточной гибели, индуцируемая накоплением липидных гидроперекисей в условиях дисфункции антиоксидантной системы глутатион-GPX4 – играет критическую роль в повреждении холангиоцитов печени и эпителия проксимальных канальцев почки при ишемии-реперфузии (Friedmann Angeli et al., Nat Cell Biol 2014; Linkermann et al., PNAS 2014). Снижение концентрации 4-гидроксиноненаля (4-HNE) – специфического маркера перекисного окисления липидов – более чем в два раза (от 84,3 до 38,7 нмоль/г ткани) в группе MITOPERF по сравнению с контролем подтверждает эффективное подавление ферроптоза. Параллельное увеличение активности глутатионпероксидазы-4 (GPX4) почти вдвое (от 2,4 до 4,8 Ед/мг белка) указывает на восстановление ключевого антиферроптозного фермента, единственного способного нейтрализовать фосфолипидные гидроперекиси непосредственно в клеточных мембранах. Механизм антиферроптозной защиты в составе MITOPERF реализуется двумя путями: 1) хелатированием лабильного железа Fe^{3+}, что предотвращает реакцию Фентона и образование гидроксильных радикалов; 2) обеспечением кофактором глутатионпероксидазы-4 истощения глутатиона при ишемии.

Особая значимость антиферроптозной защиты для холангиоцитов объясняет клинически важное наблюдение: продукция желчи в группе MITOPERF в 2,4 раза превышала контрольные значения. Холангиоциты – эпителиальные клетки желчных протоков – характеризуются высокой чувствительностью к ферроптозу из-за интенсивного мембранного транспорта желчных кислот и относительно низкой экспрессии GPX4. Гибель холангиоцитов при ишемии-реперфузии лежит в основе неанастомотических билиарных стриктур – наиболее частого осложнения трансплантации печени от доноров DCD, встречающегося в 20-30% случаев при использовании статической холодовой консервации.

Сравнение с существующими решениями

MITOPERF vs стандартные клинические растворы

Полученные результаты существенно превосходят опубликованные данные для стандартных кон-

сервирующих растворов в условиях HOPE. В многоцентровом рандомизированном исследовании van Rijn и соавт. (NEJM 2021) применение HOPE с раствором Belzer MPS при трансплантации печени от DCD-доноров привело к снижению частоты неанастомотических билиарных стриктур с 18% до 6% (относительное снижение 67%). В нашем экспериментальном исследовании MITOPERF обеспечил снижение АЛТ на 76% и увеличение желчепродукции в 2,4 раза, что косвенно указывает на сопоставимую или превосходящую степень защиты холангиоцитов. Для почки клинические данные о применении HOPE менее обширны. Kron и соавт. (Ann Surg 2016) продемонстрировали на экспериментальной модели крыс, что 1-часовая HOPE с модифицированным раствором HTK снижает креатинин в перфузате примерно на 40% по сравнению со статической холодовой консервацией. Наши данные показывают снижение на 64% в группе MITOPERF, что указывает на потенциально более выраженный протективный эффект. Критически важным является сравнение с недавно разработанным раствором PERLA (патент Университета Барселоны, 2022–2024), который представляет концептуально близкое решение — консервирующий раствор с митохондриально-направленной защитой. PERLA содержит PEG-35, триметазидин, карведилол и такролимус, реализуя защиту через ингибирование mPTP и частичную антиоксидантную активность. Однако PERLA имеет существенные ограничения: 1) отсутствие специфических антиферроптозных компонентов; 2) минимальную антиоксидантную защиту (нет прямых скевенджеров активных форм кислорода); 3) отсутствие компонентов для ингибирования обратного транспорта электронов; 4) оптимизацию преимущественно для статической холодовой консервации при 4 °C, а не для HOPE при 8–10 °C. К сожалению, авторы PERLA не опубликовали детальных экспериментальных данных в рецензируемых журналах — доступна только патентная документация с ограниченной информацией о степени снижения маркеров повреждения. Это затрудняет прямое количественное сравнение, однако концептуально MITOPERF представляет следующий эволюционный шаг, объединяя митохондриальную защиту, антиферроптозную активность и оптимизацию для условий оксигенированной перфузии в единой формуле.

Модифицированный Кустодиол:
практически значимая альтернатива

Промежуточный протективный эффект модифицированного раствора Кустодиол ex tempore (снижение маркеров повреждения на 43–55% по сравнению со стандартным Кустодиолом) представляет самостоятельную клиническую ценность. Добавление трёх фармакологически активных компонентов — N-ацетилцистеина (прекурсор глутатиона), дексаметазона (иммуномодулятор) и аденозина (энергетический субстрат и вазодилататор) — к коммерческому раствору HTK может быть реализовано немедленно в клинической практике без необходимости регистрации нового лекарственного средства, поскольку все три компонента являются зарегистрированными фармацевтическими субстанциями с хорошо изученными профилями безопасности.

Механизм действия модификации Кустодиол-М реализуется через несколько путей: 1) N-ацетилцистеин обеспечивает субстрат для ресинтеза глутатиона — главного внутриклеточного антиоксиданта, истощающегося при ишемии, и действует как прямой скевенджер активных форм кислорода благодаря свободной тиоловой группе; 2) дексаметазон подавляет активацию фосфолипазы A_2 через индукцию аннексина-1, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует транскрипцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6); 3) аденозин активирует митохондриальные K_ATP-каналы, индуцируя митохондриальную прекондиционирование, и обеспечивает субстрат для ресинтеза пула адениннуклеотидов через salvage pathway.

Уступая MITOPERF по степени протекции (55% vs 76% для печени, 43% vs 64% для почки), Кустодиол-М тем не менее обеспечивает клинически значимое улучшение по сравнению со стандартным подходом. Особенно важным это представляется для центров трансплантации, работающих с донорами с расширенными критериями (ECD) и донорами после остановки кровообращения (DCD), где каждый процент снижения повреждения может определять исход трансплантации. При этом стоимость модификации минимальна (ориентировочно 200–300 рублей на литр раствора), что делает этот подход доступным для широкого внедрения.

Универсальность протективного эффекта:
общие механизмы повреждения

Сопоставимая степень протекции MITOPERF на моделях печени и почки (различие в эффективности составляет 12 процентных пунктов) подтверждает концепцию о воздействии на универсальные патофизиологические механизмы ишемически-реперфузионного повреждения, общие для различных паренхиматозных органов. Несмотря на существенные различия в клеточном составе, метаболическом профиле и функциональной специализации печени и почки, ключевые звенья патогенеза ИРП остаются консервативными: митохондриальная дисфункция с обратным транспортом электронов, окислительный стресс, ферроптоз, энергетический дефицит, эндотелиальная дисфункция и воспалительный ответ.

Однако наблюдаемое различие в 12% (76% vs 64%) заслуживает внимания и может объясняться несколькими факторами:

1. Различия в метаболическом профиле. Печень характеризуется более интенсивным окислительным метаболизмом и более высокой плотностью митохондрий (особенно в перипортальных гепатоцитах), что делает её более чувствительной к митохондриально-направленной защите. Компоненты MITOPERF, ингибирующие обратный транспорт электронов и стабилизирующие mPTP, могут оказывать более выраженный эффект в клетках с высокой митохондриальной активностью.

2. Чувствительность к ферроптозу. Холангиоциты печени и эпителий проксимальных канальцев почки демонстрируют различную чувствительность к ферроптозу вследствие различий в экспрессии GPX4, уровне лабильного железа и интенсивности мембранного транспорта. Холангиоциты, осуществляющие активный транспорт желчных кислот и характеризующиеся высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот в мембранах, могут быть более чувствительны к антиферроптозной защите.

3. Статистическая вариабельность. Межиндивидуальная вариабельность ответа (CV 35-54%) и относительно небольшой размер выборки (n=6 на группу) не позволяют исключить, что различие в 12% частично обусловлено биологической гетерогенностью экспериментальной модели.

Несмотря на эти различия, принципиально важным является факт выраженного протективного эффекта на обеих моделях, что обосновывает возможность дальнейшего рассмотрения MITOPERF как потенциально универсального консервирующего раствора для мультиорганного забора. Это имеет критическое значение для клинической трансплантологии, упрощая логистику заготовки органов и обеспечивая единообразие протоколов консервации.

Функциональная значимость результатов

Важным аспектом полученных результатов является сохранение не только структурной целостности, но и функциональной активности органов после ишемии-реперфузии. Для печени продукция желчи – интегральный показатель, отражающий сохранность как гепатоцитов (секреция первичной желчи), так и холангиоцитов (модификация желчи в протоках). Достижение объёмной скорости желчеотделения 0,74 мкл/мин/г в группе MITOPERF, приближающейся к физиологическим значениям для ex vivo перфузии крысиной печени (0,8-1,2 мкл/мин/г), свидетельствует о полноценном восстановлении билиарной функции.

Для почки скорость клубочковой фильтрации (GFR) 0,76 мл/мин/г в группе MITOPERF также приближается к физиологическим значениям для изолированной перфузируемой почки крысы (0,8–1,2 мл/мин/г), что указывает на сохранность как клубочкового аппарата, так и функции канальцевого эпителия. Особенно показательным является значение фракционной экскреции натрия (FENa) менее 1% (0,9% в группе MITOPERF против 4,6% в контроле), подтверждающее сохранную реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Реабсорбция натрия – энергозависимый процесс, требующий функционирования Na^+/K^+-АТФазы и интактности митохондриального аппарата для продукции АТФ. Значение FENa более 1-2% характерно для острого канальцевого некроза с нарушением реабсорбционной функции.

Сохранение функциональной активности органов имеет прямое клиническое значение: в контексте трансплантации критичны не только гистологическая сохранность и отсутствие биохимических маркеров повреждения, но и способность трансплантата немедленно выполнять специфические функции – детоксикацию и синтез белков для печени, фильтрацию и регуляцию водно-электролитного баланса для почки. Недостаточность этих функций в раннем посттрансплантационном периоде определяет такие осложнения, как первичное отсутствие функции трансплантата (primary non-function) и отсроченное восстановление функции (delayed graft function), существенно ухудшающие как краткосрочные, так и долгосрочные результаты трансплантации.

Биологическая вариабельность и размер выборки

Умеренная межиндивидуальная вариабельность показателей (коэффициент вариации 35–54%) требует обсуждения. Подобная вариабельность является типичной для экспериментальных исследований на малых животных при ex vivo перфузии и обусловлена несколькими факторами:

1. Вариабельность тепловой ишемии. Несмотря на стандартизацию длительности тепловой ишемии (30 минут), её тяжесть может варьировать между животными вследствие различий в коллатеральном кровообращении, температурной динамике и исходного метаболического состояния органа. Даже небольшие отличия в эффективности пережатия сосудов или поддержании температуры могут приводить к различиям в накоплении сукцината и степени энергетического истощения.

2. Индивидуальные различия между животными. Генетическая гетерогенность аутбредных крыс линии Wistar, вариабельность возраста (даже в пределах диапазона 280-320 г), различия в экспрессии антиоксидантных ферментов и уровне базальных митохондриальных резервов могут влиять на чувствительность к ишемически-реперфузионному повреждению и ответ на протективные вмешательства.

3. Технические факторы. Качество канюляции (полнота промывки, отсутствие микротромбов), ста-

бильность перфузионного давления и температуры, однородность оксигенации перфузата могут варьировать между экспериментами, несмотря на стандартизацию протокола.

Априорный расчёт размера выборки (n=6 на группу) был основан на пилотном исследовании с ожидаемой величиной эффекта d=1,5 (очень большая величина эффекта по Cohen) и обеспечивал статистическую мощность 80% при α=0,05 для основных сравнений. Для ключевых параметров (АЛТ, креатинин, 4-HNE, GPX4) достигнутая статистическая мощность превысила 80%, подтверждая достаточность выборки для выявления клинически значимых различий. Однако для параметров с более высокой вариабельностью (желчепродукция, лактат) мощность могла быть ниже оптимальной (60-70%), что требует подтверждения результатов в более крупных исследованиях.

Важно отметить, что наблюдаемая вариабельность не компрометирует выводы исследования: несмотря на CV 35-54%, различия между группами MITOPERF и контролем остаются высоко статистически значимыми ($p<0,001$–$0,01$ для большинства параметров после коррекции Холма-Бонферрони), а величина эффекта (effect size) существенна – 70–80% для основных маркеров повреждения.

Многокомпонентность vs минимализм: обоснование сложности состава

Раствор MITOPERF содержит 18 фармакологически активных компонентов, что существенно превосходит сложность существующих клинических растворов (UW – 8 компонентов, HTK – 6, IGL-2 – 10). Это неизбежно поднимает вопрос о необходимости такой сложности и возможности упрощения состава. Обоснованием многокомпонентного подхода служит патофизиологическая гетерогенность ишемически-реперфузионного повреждения. Современные представления о механизмах ИРП выявляют множественные параллельные пути повреждения, действующие одновременно и взаимно потенцирующие друг друга:

- **Митохондриальная дисфункция**: накопление сукцината → RET → генерация супероксида → открытие mPTP.
- **Ферроптоз**: истощение глутатиона → дисфункция GPX4 → накопление лабильного железа → реакция Фентона → перекисное окисление липидов мембран.
- **Энергетический дефицит**: деградация пула адениннуклеотидов → потеря аденина в виде гипоксантина → невозможность быстрого ресинтеза АТФ.
- **Эндотелиальная дисфункция**: истощение NO → вазоконстрикция → микроциркуляторные нарушения → усугубление ишемии.
- **Воспалительный ответ**: высвобождение DAMPs → активация комплемента → инфильтрация нейтрофилов → усиление повреждения.

Блокирование одного механизма (например, только антиоксидантная защита или только ингибирование mPTP) обеспечивает лишь частичную протекцию, поскольку другие пути повреждения продолжают действовать. Группа Кустодиол-М, содержащая только три добавочных компонента (антиоксидант, иммуномодулятор, энергетический субстрат), демонстрирует промежуточный эффект (43–55% снижения повреждения), тогда как MITOPERF с полноценным покрытием всех пяти основных механизмов достигает 64–76% протекции.

Математическое моделирование патогенеза ИРП показывает, что протективные эффекты различных компонентов не являются простым суммированием, а демонстрируют синергизм: блокирование обратного транспорта электронов снижает образование супероксида, что уменьшает истощение глутатиона, что в свою очередь поддерживает активность GPX4 и предотвращает ферроптоз. Стабилизация mPTP сохраняет митохондриальную структуру и способность к синтезу АТФ, что обеспечивает энергией транспортные системы для поддержания ионного гомеостаза.

Тем не менее, вопрос об оптимизации состава остаётся актуальным. Будущие исследования с использованием факторного дизайна (factorial design) или методологии Response Surface Optimization могут выявить наиболее критичные компоненты и позволить сократить состав без существенной потери эффективности. Однако на текущем этапе, когда целью является максимальная протекция для proof-of-concept, многокомпонентный подход представляется обоснованным.

Клиническая трансляция: возможности и барьеры

Потенциальные клинические применения

Полученные результаты обосновывают несколько направлений клинического применения разработанных растворов:

1. Трансплантация печени от доноров DCD. Доноры после остановки кровообращения подвержены более тяжёлому ишемическому повреждению по сравнению с донорами с констатированной смертью мозга (DBD), что приводит к повышенному риску неанастомотических билиарных стриктур (20-30% при SCS vs 5–10% при DBD). Применение MITOPERF в протоколе HOPE может снизить частоту этого осложнения до уровня, сопоставимого с трансплантацией от DBD-доноров, существенно расширяя пул доступных донорских печеней. В России доноры DCD составляют менее 5% от общего числа доноров органов, тогда как в странах Западной Европы

этот показатель достигает 30–40%. Улучшение результатов использования DCD-органов критично для преодоления дефицита донорских органов.

2. Трансплантация почки от доноров с расширенными критериями (ECD). ECD-почки характеризуются сниженными функциональными резервами и повышенной чувствительностью к ишемически-реперфузионному повреждению. Применение оптимизированных растворов для машинной перфузии может улучшить раннюю функцию трансплантата, снизить частоту отсроченного восстановления функции (delayed graft function, DGF) и улучшить долгосрочную выживаемость. Учитывая, что в России средний возраст донора почки составляет около 45 лет и продолжает увеличиваться, оптимизация консервации ECD-органов становится всё более актуальной.

3. Пролонгированная консервация для дневной трансплантации. Недавнее исследование IDEAL stage 2 (Brüggenwirth et al., EClinicalMedicine 2024) продемонстрировало, что использование пролонгированной гипотермической машинной перфузии (до 12–18 часов) позволяет проводить трансплантацию печени в плановом порядке в дневное время, что улучшает исходы за счёт доступности полноценной хирургической команды и анестезиологического обеспечения. Раствор MITOPERF, оптимизированный для длительной оксигенированной перфузии, может расширить возможности реализации этой стратегии.

4. Мультиорганное сохранение с единым консервирующим раствором. Универсальность протективного эффекта MITOPERF на печени и почке обосновывает возможность его использования в качестве единого раствора для мультиорганной заготовки, что упрощает логистику и снижает риск ошибок при работе с множественными растворами.

Модель реперфузии

Использованная модель нормотермической ex vivo реперфузии имеет существенные отличия от условий реперфузии in vivo после трансплантации:

1. Отсутствие иммунологического отторжения. Ex vivo перфузия исключает аллоиммунный ответ реципиента, который может усугублять повреждение трансплантата в клинической ситуации. Эффективность MITOPERF в контексте аллоиммунного ответа требует оценки в моделях сингенной или аллогенной трансплантации.

2. Упрощённый состав перфузата. Хотя нами использовался перфузат с эритроцитами (гематокрит 20%), это не полностью воспроизводит состав крови с тромбоцитами, лейкоцитами, белками свёртывания и другими компонентами, которые могут взаимодействовать с трансплантатом при реперфузии in vivo.

3. Отсутствие нейрогуморальной регуляции. In vivo функция печени и почки регулируется гормонами (инсулин, глюкагон, катехоламины, антидиуретический гормон), автономной нервной системой и взаимодействием с другими органами. Эти факторы могут влиять на метаболизм, микроциркуляцию и воспалительный ответ, модифицируя эффективность протективных вмешательств.

Статистическая мощность

Для параметров с высокой межиндивидуальной вариабельностью (CV>40% — желчепродукция, концентрация лактата, некоторые гистологические показатели) достигнутая статистическая мощность могла быть недостаточной (60-75% вместо целевых 80%). Это увеличивает риск ошибки II рода (пропуск истинных различий) для этих параметров. Однако для ключевых маркеров повреждения (АЛТ, креатинин, 4-HNE, GPX4) мощность превышала 80%, что обеспечивает достаточную надёжность основных выводов исследования.

Post-hoc анализ мощности показывает, что для достижения мощности 90% для всех параметров потребовалась бы выборка n=9–12 на группу. Это следует учитывать при планировании подтверждающих исследований.

Отсутствие долгосрочного наблюдения

Настоящее исследование оценивало раннее реперфузионное повреждение (60 минут после реперфузии) и не предоставляет информации о долгосрочных последствиях: регенерации, фиброзировании, развитии хронической дисфункции трансплантата. Для оценки влияния MITOPERF на отдалённые исходы необходимы исследования с моделью трансплантации и наблюдением в течение недель-месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный экспериментальный перфузионный раствор MITOPERF продемонстрировал proof of concept и показал определённую эффективность защиты паренхиматозных органов от ишемически-реперфузионного повреждения при гипотермической оксигенированной консервации. Сопоставимая степень протекции на моделях печени (снижение АЛТ на 76%) и почки (снижение креатинина на 64%) подтверждает воздействие на универсальные патогенетические механизмы повреждения.

Модифицированный раствор Кустодиол ex tempore обеспечивает промежуточный протективный эффект (43–55% снижения маркеров повреждения) и может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику без регистрации нового лекарственного средства, что особенно актуально для центров трансплантации, работающих с донорами с расширенными критериями.

Универсальность раствора MITOPERF может определить перспективы его использования в качестве единого консервирующего раствора для мультиорганного сохранения, что упрощает логистику заготовки органов и может обеспечивать единообразие протоколов консервации в трансплантологии.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку эффективности MITOPERF в клинических условиях при трансплантации органов от доноров после остановки кровообращения (DCD) и доноров с расширенными критериями при более продолжительных сроках холодовой ишемии.

Литература [References]

1 Shabunin A.V., Loran O.B., Pushkar D.Yu., Veliev E.I., Minina M.G., Drozdov P.A., Astapovich S.A., Lidzhieva E.A. Hypothermic oxygenated perfusion in liver transplantation from expanded criteria donors. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024;26(2):63-72. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-2-63-72
2 Gautier S.V., Grudinin N.V., Monakhov A.R., Boldyrev M.A., Bogdanov V.K., Bondarenko D.M., Zubenko S.I., Mozheiko N.P., Minina M.G., Tsirulnikova O.M. Combined sequential hypothermic oxygenated and normothermic machine perfusion for liver transplant from an expanded criteria donor: first clinical application in Russia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025;27(2):8-22. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-2-8-22
3 van Rijn R., Schurink I.J., de Vries Y. et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation — a randomized trial. *N. Engl. J. Med*. 2021; 384(15):1391–1401.
4 Czigany Z., Pratschke J., Froněk J. et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces early allograft injury and improves post-transplant outcomes in extended criteria donation liver transplantation from donation after brain death: Results from a multicenter randomized controlled trial (HOPE ECD-DBD). *Ann. Surg*. 2021;274(5):705–712.
5 Ravaioli M., Germinario G., Dajti G. et al. Hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donor liver transplantation — A randomized clinical trial. *Am. J. Transplant*. 2022;22(10):2401–2408.
6 Dutkowski P., Schlegel A., de Oliveira M. et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J. Hepatol*. 2014;60(4):765–772.
7 Schlegel A., Muller X., Kalisvaart M. et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J. Hepatol*. 2019;70(1):50–57.
8 Kron P., Schlegel A., de Rougemont O. et al. Short, cool, and well oxygenated — HOPE for kidney transplantation in a rodent model. *Ann. Surg*. 2016;264(5):815–822.
9 Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014;515(7527):431–435.
10 Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev*. 2008;88(2):581–609.
11 Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med*. 2007;357(11):1121–1135.
12 Stockwell B.R., Friedmann Angeli J.P., Bayir H. et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273–285.
13 Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–1072.
14 Yang W.S., SriRamaratnam R., Welsch M.E. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1-2):317–331.
15 Friedmann Angeli J.P., Schneider M., Proneth B. et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat. Cell Biol*. 2014;16(12):1180–1191.
16 Linkermann A., Skouta R., Himmerkus N. et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(47):16836–16841.
17 Southard J.H., Belzer F.O. Organ preservation. *Annu. Rev. Med*. 1995;46):235–247.
18 Bretschneider H.J. Myocardial protection. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1980;28(5):295–302.
19 Belzer F.O., Southard J.H. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988;45(4):673–676.
20 Ben Mosbah I., Roselló-Catafau J., Franco-Gou R. et al. Preservation of steatotic livers in IGL-1 solution. *Liver Transpl*. 2006;12(8):1215–1223.
21 Schlegel A., Graf R., Clavien P.A., Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J. Hepatol*. 2013;59(5):984–991.
22 Eltzschig H.K., Eckle T. Ischemia and reperfusion — from mechanism to translation. *Nat. Med*. 2011;17(11):1391–1401.
23 Andrienko T.N., Pasdois P., Pereira G.C. et al. The role of succinate and ROS in reperfusion injury — A critical appraisal. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2017;110):1–14.
24 Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol*. 2012;298):229–317.
25 Elgosbi M., Kurt A.S., Londoño M.C. et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion influences the immunogenicity of donor livers in humans. *Liver Transpl*. 2025;31(3):311–322.
26 Guarrera J.V., Henry S.D., Samstein B. et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. *Am. J. Transplant*. 2015;15(1):161–169.
27 Brüggenwirth I.M.A., Lantinga V.A., Lascaris B. et al. Prolonged hypothermic machine perfusion enables daytime liver transplantation — An IDEAL stage 2 prospective clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2024;68. Article 102411.
28 Guarrera J.V., Estevez J., Boykin J. et al. Hypothermic machine perfusion of liver grafts for transplantation: technical development in human discard and miniature swine models. *Transplant. Proc*. 2005;37(1):323–325.

Авторская справка

Новрузбеков Мурад Сафтарович
Д-р мед. наук, профессор, врач-хирург, руководитель научного отделения, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова, Пироговский Университет; профессор кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-6362-7914
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, координация клинической части работы, участие в проведении трансплантаций, критический анализ рукописи, окончательное одобрение версии для публикации.

Яремин Борис Иванович
Канд. мед. наук, врач-хирург, научный сотрудник, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова Пироговского Университета, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз».
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, разработка протокола машинной перфузии, проведение экспериментальных процедур, анализ и интерпретация результатов, написание рукописи, окончательное одобрение версии для публикации.

Балкаров Аслан Галиевич
Канд. мед. наук, руководитель научного отделения, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова, Пироговский Университет.
ORCID 0000-0002-1396-7048
Вклад автора: планирование экспериментального дизайна, участие в проведении машинной перфузии, анализ биохимических данных, критическое рецензирование рукописи на предмет важного интеллектуального содержания.

Казымов Бахтияр Исмет Оглы
Врач-хирург, научный сотрудник, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; ассистент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0001-5723-4818
Вклад автора: участие в проведении экспериментальных процедур, сбор и первичная обработка данных, участие в статистическом анализе, подготовка таблиц и графического материала.

Свищева Полина Олеговна
Врач-патологоанатом, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-3799-7698
Вклад автора: проведение гистологических исследований, морфологический анализ биоптатов, интерпретация патоморфологических данных, подготовка соответствующих разделов рукописи.

Павлова Ольга Николаевна
Д-р биол. наук, заведующая кафедрой физиологии, Самарский государственный медицинский университет; профессор кафедры морфологии и патологии, Медицинского университета «Реавиз».
ORCID 0000-0002-8055-1958
Вклад автора: разработка методов лабораторных исследований, проведение биохимического анализа маркеров окислительного стресса и митохондриальной функции, интерпретация результатов лабораторных исследований.

Ханова Сафия Магомедовна
Врач-клинический ординатор, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0009-0002-0057-9326
Вклад автора: сбор первичных данных, ведение базы данных исследования, участие в статистической обработке результатов, техническая поддержка исследования.

Author's reference

Murad S. Novruzbekov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Surgeon, Head of the Research Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov University; Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-6362-7914
Author's contribution: study concept and design, coordination of clinical aspects, participation in transplantation procedures, critical analysis of the manuscript, final approval of the version for publication.

Boris I. Yaremin
Cand. Sci. (Med.), surgeon, researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Associate Professor, V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, Pirogov University, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0001-5889-8675
Author's contribution: study concept and design, development of machine perfusion protocol, conducting experimental procedures, analysis and interpretation of results, manuscript writing, final approval of the version for publication.

Aslan G. Balkarov
Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Associate Professor, V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, Pirogov University.
ORCID 0000-0002-1396-7048
Author's contribution: experimental design planning, participation in machine perfusion procedures, analysis of biochemical data, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Bakhtiyar I. Kazymov
Surgeon, Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Assistant Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0001-5723-4818
Author's contribution: participation in experimental procedures, data collection and primary processing, participation in statistical analysis, preparation of tables and graphic materials.

Polina O. Svischeva
Pathologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-3799-7698
Author's contribution: conducting histological studies, morphological analysis of biopsies, interpretation of pathomorphological data, preparation of corresponding manuscript sections.

Ol'ga N. Pavlova
Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Physiology, Samara State Medical University; Professor of the Department of Morphology and Pathology, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-8055-1958
Author's contribution: development of laboratory research methods, conducting biochemical analysis of oxidative stress markers and mitochondrial function, interpretation of laboratory results.

Safiya M. Khanova
Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
ORCID 0009-0002-0057-9326
Author's contribution: primary data collection, maintenance of study database, participation in statistical data processing, technical research support.

Статья поступила 20.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November, 20th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.5
УДК 616.36-089.843+616.36-003.826+615.036.8+616-092:612.015.11

МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ПЕЧЕНИ С УМЕРЕННЫМ МАКРОСТЕАТОЗОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОЙ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ (D-HOPE)

М.С. Новрузбеков[1–4], А.Г. Балкаров[1, 2], Б.И. Яремин[1–4], Б.И. Казымов[1, 3, 4], П.О. Свищева[1], О.Н. Павлова[5, 6], С.М. Ханова[1], М.Ш. Хубутия[1]

[1]Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115522, Россия
[4]Московский медицинский университет «Реавиз», Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2, Москва, 107564, Россия
[5]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[6]Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

Резюме. *Цель исследования.* Оценка эффективности машинной перфузии в режиме гипотермической оксигенированной перфузии (HOPE) в снижении ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) донорской печени человека с умеренным макростеатозом путём анализа маркеров окислительного стресса, антиоксидантной защиты, воспалительного ответа, морфологических изменений и клинических исходов трансплантации. *Материалы и методы.* Проспективное пилотное исследование с включением 7 донорских печеней человека с макростеатозом 30–50%, верифицированным при экстренном гистологическом исследовании (окраска Oil Red O на замороженных срезах). Органы последовательно распределялись в контрольную группу – стандартное холодовое хранение при 4°C в растворе HTK (n=3) – и группу HOPE – гипотермическая оксигенированная перфузия при 10 °C в течение 4 часов с использованием системы Aferetica PerLife с непрерывным мониторингом портального сопротивления (целевой диапазон 0,15–0,25 мм рт.ст./(мл/мин/г)), клиренса лактата и pH перфузата (n=4). Портальный поток поддерживался в диапазоне 0,25–0,35 мл/мин/г, парциальное давление кислорода – 60–80 кПа. Оценивались маркеры окислительного стресса (малоновый диальдегид, МДА), активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), концентрация интерлейкина-6 (IL-6) в перфузате, морфологические признаки повреждения гепатоцитов (вакуолизация цитоплазмы, кариопикноз) при оценке в 10 полях зрения при ×400 двумя независимыми патологоанатомами вслепую, клинические исходы трансплантации на протяжении 6 месяцев наблюдения. Статистический анализ: однохвостовой тест Манна–Уитни (априорно направленная гипотеза), корреляционный анализ Спирмена, уровень значимости p<0,05. Данные представлены как M±SEM. *Результаты.* В группе HOPE зафиксировано статистически значимое снижение уровня МДА к моменту реперфузии (T3): 3,9±0,7 против 5,8±1,2 нмоль/мг белка в контрольной группе (p=0,029, снижение на 33%). Активность антиоксидантных ферментов в группе HOPE значимо превышала контроль: супероксиддисмутаза 18,7±2,8 против 12,3±2,1 Ед/мг белка (p=0,029); каталаза 203±34 против 145±28 Ед/мг белка (p=0,029); глутатионпероксидаза 13,2±2,1 против 8,9±1,6 Ед/мг белка (p=0,029). Концентрация IL-6 в перфузате к концу перфузии составила 52±14 пг/мл. Частота вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов через 2 часа после реперфузии (T4): 38±9% в группе HOPE против 65±11% в контроле (p=0,029); кариопикноз: 11±3% против 18±4%. Портальное сопротивление в группе HOPE снизилось на 39% за 4 часа перфузии (p=0,063 от исходного). Клиренс лактата составил 50%. Корреляционный анализ выявил связь между МДА (T3) и пиковым АЛТ (ρ=0,79, p=0,036), между МДА (T3) и билирубином на 7-е сутки (ρ=0,71, p=0,074), между вакуолизацией (T4) и длительностью пребывания в ОРИТ (ρ=0,83, p=0,021). Пиковые значения АЛТ: 820±190 Ед/л (HOPE) против 1180±340 Ед/л (контроль), снижение на 31%. Уровень общего билирубина на 7-е сутки: 41±11 против 62±16 мкмоль/л. Длительность пребывания в ОРИТ: 2,8±0,9 против 4,3±1,4 суток. За 6 месяцев наблюдения в контрольной группе зафиксированы тромбоз печёночной артерии (n=1, 33%) и билиарная стриктура (n=1, 33%); в группе HOPE сосудистых и билиарных осложнений не отмечено. Все реципиенты живы. *Заключение.* Гипотермическая оксигенированная перфузия обеспечивает значимую по биохимическим, антиоксидантным и морфологическим критериям защиту донорских печеней с умеренным макростеатозом от ИРП. Установлена прогностическая ценность МДА и морфологических маркеров для клинических исходов. Полученные предварительные данные обосновывают проведение многоцентровых рандомизированных исследований для валидации метода с последующей разработкой персонализированных протоколов перфузии.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: трансплантация печени liver transplantation [D016031]; макростеатоз macrosteatosis [D005234]; машинная перфузия machine perfusion [D010477]; гипотермическая оксигенированная перфузия; двойная перфузия (D-HOPE) hypothermic oxygenated perfusion; dual perfusion (D-HOPE) [D009927]; ишемически-реперфузионное повреждение ischemia-reperfusion injury [D015427]; консервация органов organ preservation [D009928]; окислительный стресс oxidative stress [D018384]; антиоксидантная защита antioxidant defence [D000975]; маргинальные доноры marginal donors [D014019]; холодовая ишемия cold ischaemia [D007511]; липидная пероксидация lipid peroxidation [D015227].

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала, М.С. Новрузбеков – членом редакционной коллегии журнала, О.Н. Павлова – научным редактором журнала. В принятии решения о публикации работы указанные авторы участия не принимали. Иных конфликтов интересов авторы не заявляют.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Московского центра инновационных технологий в здравоохранении № 2312-15/22.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам трансплантационного центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, обеспечившим проведение экспериментального протокола.

Соответствие нормам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Все процедуры выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Яремин Б.И., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М., Хубутия М.Ш. Машинная перфузия печени с умеренным макростеатозом: эффективность двойной гипотермической оксигенированной перфузии (D-HOPE). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):272–286. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.5

© Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Яремин Б.И., Казымов Б.И., Свищева П.О., Павлова О.Н., Ханова С.М., Хубутия М.Ш., 2025
✉ Яремин Борис Иванович, b.i.yaremin@reaviz.online

MACHINE PERFUSION OF LIVERS WITH MODERATE MACROSTEATOSIS: EFFICACY OF DUAL HYPOTHERMIC OXYGENATED PERFUSION (D-HOPE)

Murad S. Novruzbekov[1–4], Aslan G. Balkarov[1, 2], Boris I. Yaremin[1–4], Bakhtiyar I. Kazymov[1, 3, 4], Polina O. Svishcheva[1], Ol'ga N. Pavlova[5, 6], Sofiya M. Khanova[1], Mogeli Sh. Khubutiya[1]

[1]N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow, 129090, Russia
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117513, Russia
[3]National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115522, Russia
[4]Moscow Medical University "Reaviz", Krasnobogatyrskaya str., 2, building 2, Moscow, 107564, Russia
[5]Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия
[6]Medical University Reaviz, Chapaevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia

Abstract. *Aim.* To evaluate the efficacy of dual hypothermic oxygenated machine perfusion (D-HOPE) in reducing ischemia-reperfusion injury (IRI) in human donor livers with moderate macrosteatosis by analysing markers of oxidative stress, antioxidant defence, inflammatory response, morphological changes, and post-transplant clinical outcomes. *Materials and Methods.* A prospective pilot study enrolling 7 human donor livers with macrosteatosis of 30–50%, verified by urgent intraoperative histological examination (Oil Red O staining of frozen sections). Organs were sequentially allocated to a control group — static cold storage at 4°C in HTK solution (n=3) — or to the D-HOPE group — dual hypothermic oxygenated perfusion at 10 °C for 4 hours using the Aferetica PerLife system with continuous monitoring of portal resistance (target range 0.15–0.25 mmHg/(ml/min/g)), lactate clearance, and perfusate pH (n=4). Portal flow was maintained at 0.25–0.35 ml/min/g; oxygen partial pressure at 60–80 kPa. Assessed parameters included markers of oxidative stress (malondialdehyde, MDA), antioxidant enzyme activity (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase), interleukin-6 (IL-6) concentration in the perfusate, morphological signs of hepatocyte injury (cytoplasmic vacuolisation, karyopyknosis) scored in 10 high-power fields (×400) by two independent blinded pathologists, and clinical outcomes over a 6-month follow-up period. Statistical analysis: one-tailed Mann–Whitney test (a priori directional hypothesis), Spearman correlation analysis; significance threshold $p<0.05$. Data are presented as M±SEM. *Results.* The D-HOPE group demonstrated a statistically significant reduction in MDA at the time of reperfusion (T3): 3.9±0.7 vs. 5.8±1.2 nmol/mg protein in the control group (p=0.029; reduction of 33%). Antioxidant enzyme activity in the D-HOPE group significantly exceeded control values: superoxide dismutase 18.7±2.8 vs. 12.3±2.1 U/mg protein (p=0.029); catalase 203±34 vs. 145±28 U/mg protein (*p*=0.029); glutathione peroxidase 13.2±2.1 vs. 8.9±1.6 U/mg protein (p=0.029). Perfusate IL-6 concentration at the end of perfusion was 52±14 pg/ml. Hepatocyte cytoplasmic vacuolisation at 2 hours post-reperfusion (T4): 38±9% in D-HOPE vs. 65±11% in controls (p=0.029); karyopyknosis: 11±3% vs. 18±4%. Portal resistance in the D-HOPE group declined by 39% over the 4-hour perfusion period (p=0.063 from baseline). Lactate clearance was 50%. Correlation analysis revealed associations between MDA (T3) and peak ALT (ρ=0.79, p=0.036), between MDA (T3) and serum bilirubin on post-operative day 7 (ρ=0.71, p=0.074), and between vacuolisation (T4) and ICU length of stay (ρ=0.83, p=0.021). Peak ALT values: 820±190 U/L (D-HOPE) vs. 1,180±340 U/L (control), representing a 31% reduction. Total bilirubin on post-operative day 7: 41±11 vs. 62±16 μmol/L. ICU length of stay: 2.8±0.9 vs. 4.3±1.4 days. During the 6-month follow-up, the control group recorded hepatic artery thrombosis (n=1, 33%) and biliary stricture (n=1, 33%); no vascular or biliary complications were observed in the D-HOPE group. All recipients are alive. *Conclusion.* Dual hypothermic oxygenated perfusion provides statistically significant protection of moderately macrosteatotic donor livers from IRI, as assessed by biochemical, antioxidant, and morphological criteria. MDA and morphological markers demonstrated predictive value for post-transplant clinical outcomes. These preliminary data support the conduct of multicentre randomised trials to validate the technique and subsequently develop personalised perfusion protocols.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest. B.I. Yaremin is the executive secretary of the journal's editorial board, M.S. Novruzbekov is a member of the journal's editorial board, O.N. Pavlova are the journal's scientific editors. They did not participate in the decision to publish this work.

Funding. Исследование поддержано грантом Московского центра инновационных технологий в здравоохранении №2312-15/22.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Novruzbekov M.S., Balkarov A.G., Yaremin B.I., Kazymov B.I., Svishcheva P.O., Pavlova O.N., Khanova S.M., Khubutiya Mogeli Sh. Machine Perfusion of Livers with Moderate Macrosteatosis: Efficacy of HOPE with Controlled Rewarming. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):272–286. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.TX.5

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени остаётся единственным радикальным методом лечения терминальных заболеваний печени. Острый дефицит донорских органов является ключевой проблемой современной трансплантологии: согласно данным международных регистров, на один доступный донорский орган приходится в среднем 3–4 реципиента, находящихся в листе ожидания, а ежегодная смертность среди ожидающих трансплантации составляет 15–20% [1, 2]. Эта диспропорция побуждает трансплантационные центры последовательно расширять критерии приемлемости донорских органов.

Среди органов с расширенными критериями донора (ОРД) особое место занимают печени с макростеатозом. Умеренный макростеатоз — поражение 30–50% гепатоцитов крупнокапельными жировыми включениями — встречается у 20–30% потенциальных доноров [3, 4], что представляет существенный резерв для увеличения донорского пула. Однако стеатозные печени характеризуются повышенной уязвимостью к ишемически-реперфузионному повреждению (ИРП): нарушение микроциркуляции вследствие сдавления синусоидов увеличенными гепатоцитами, митохондриальная дисфункция и высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот — субстрата для перекисного окисления — при-

водят к увеличению частоты первичной дисфункции трансплантата до 40–50%, ишемических холангиопатий до 30–35% и повышению риска ранней потери трансплантата [5–7].

Патофизиология ИРП в стеатозной печени включает каскад взаимоотягощающих процессов. Накопление липидов в гепатоцитах приводит к компрессии синусоидов и редукции перфузии на 40–60%, что усугубляет гипоксию. Митохондриальная дисфункция, характерная для стеатоза, проявляется снижением активности комплексов I и III дыхательной цепи и истощением пула АТФ уже на этапе холодовой ишемии [5, 6]. При реперфузии массивное поступление кислорода в условиях дефицита антиоксидантов запускает генерацию активных форм кислорода (АФК), преимущественно через ксантиноксидазный путь. Перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот генерирует токсические альдегиды (малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль), повреждающие клеточные мембраны и усиливающие митохондриальную дисфункцию. Активация pattern recognition receptors (TLR4, TLR9) молекулярными паттернами повреждения — damage-associated molecular patterns (HMGB1, митохондриальная ДНК, окисленные липопротеины) — индуцирует воспалительный каскад через NF-κB, приводя к экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) и хемокинов (CXCL1, CCL2) [6, 7]. Интерлейкин-6, обладающий как про-, так и противовоспалительными свойствами в зависимости от контекста, служит биомаркером степени активации эндотелия и купферовских клеток [17].

Традиционная статическая консервация при 4 °C в растворе HTK (гистидин-триптофан-кетоглутарат) или UW (раствор Висконсинского университета) демонстрирует ограниченную эффективность для стеатозных органов. Гипотермия замедляет метаболизм, но полностью не предотвращает истощение АТФ, прогрессирующий клеточный отёк вследствие нарушения работы ионных насосов и накопление токсических метаболитов. Машинная перфузия, обеспечивающая непрерывную доставку кислорода и питательных веществ, а также удаление токсических метаболитов, рассматривается как перспективная альтернатива [8]. Среди её вариантов наибольшее клиническое признание получила гипотермическая оксигенированная перфузия (HOPE, Hypothermic Oxygenated Perfusion), при которой орган перфузируется оксигенированным раствором при 8–12 °C [9].

Крупные клинические исследования убедительно продемонстрировали преимущества HOPE при трансплантации ОРД. Исследование Dutkowski et al. (2015, n=221) показало снижение частоты ишемических холангиопатий с 30% до 6% [10]. Работы van Rijn и соавт. (2017) и Patrono и соавт. (2019) подтвердили снижение частоты первичной дисфункции и улучшение ранней функции трансплантата [11, 12]. Метаанализ Schlegel и соавт. (2019, n>1000) зафиксировал стабильные положительные результаты применения HOPE [13]. Вместе с тем большинство упомянутых исследований были сфокусированы на печенях пожилых доноров или органах с длительной холодовой ишемией; систематические данные об эффективности HOPE специально для стеатозных печеней в литературе отсутствуют.

Настоящее пилотное исследование представляет первый российский опыт систематизированного применения HOPE для донорских печеней с умеренным макростеатозом с комплексной оценкой биохимических, антиоксидантных, морфологических и клинических параметров.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность пилотного применения гипотермической оксигенированной перфузии (HOPE) в снижении ишемически-реперфузионного повреждения донорских печеней человека с умеренным макростеатозом (30–50%) путём комплексного анализа маркеров окислительного стресса, активности антиоксидантных ферментов, воспалительного ответа, морфологических изменений гепатоцитов и клинических исходов трансплантации.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработать и верифицировать протокол машинной перфузии донорской печени с макростеатозом 30–50% в режиме HOPE с определением параметров температурного режима (10 °C), скорости портального потока (0,25–0,35 мл/мин/г), парциального давления кислорода (60–80 кПа) и длительности перфузии (4 часа).

2. Оценить динамику продуктов липидной пероксидации (малоновый диальдегид) и активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) в ткани печени в ключевых временных точках: до перфузии (T0), непосредственно перед трансплантацией (T3) и через 2 часа после реперфузии (T4).

3. Охарактеризовать воспалительный ответ органа в процессе перфузии по концентрации IL-6 в перфузате, оценить динамические параметры качества перфузии (портальное сопротивление, клиренс лактата, pH) и провести сравнительный анализ морфологических изменений при стандартном холодовом хранении и HOPE.

4. Оценить корреляцию биохимических и морфологических маркеров повреждения с клиническими исходами трансплантации в 6-месячный период наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и включение органов

Проспективное пилотное исследование проводилось на базе центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Часть лабораторных анализов выполнена на мощностях Медицинского университета «Реавиз» (Самара). В исследование включались донорские печени человека (n=7) от доноров со смертью мозга, у которых при экстренном гистологическом исследовании биоптата, взятого непосредственно после изъятия органа, выявлялся макростеатоз в диапазоне 30–50%.

Критерии исключения: макростеатоз <30% или >50%; микровезикулярный стеатоз; время холодовой ишемии >12 часов; наличие признаков выраженного воспаления печени при интраоперационной ревизии; тромбоз воротной или печёночной вены.

Органы последовательно, в порядке поступления, распределялись в одну из двух групп согласно заранее утверждённому протоколу: контрольную (n=3) и группу HOPE (n=4). Рандомизация в классическом смысле не проводилась ввиду пилотного характера исследования и малого числа наблюдений; данное ограничение отражено в соответствующем разделе.

Гистологическая верификация стеатоза

Экстренное гистологическое исследование выполнялось на замороженных срезах с окраской Oil Red O. Процент гепатоцитов с крупнокапельными жировыми включениями оценивался двумя независимыми патологоанатомами, не осведомлёнными о принадлежности образцов к группам. Для количественного анализа подсчитывалось 500 клеток в 5 случайно выбранных полях зрения при увеличении ×200. Межэкспертная согласованность оценивалась по коэффициенту внутриклассовой корреляции (ICC) и составила 0,89 (95% ДИ 0,81–0,94), что свидетельствует о высокой воспроизводимости метода.

Ишемическое прекондиционирование

Всем донорам выполнялся манёвр Прингла (пережатие печёночно-двенадцатиперстной связки) продолжительностью 10 минут с последующей 10-минутной реперфузией непосредственно перед холодовой перфузией и изъятием органа. Процедура входила в стандартный протокол кондиционирования органов учреждения. Следует учитывать, что ишемическое прекондиционирование само по себе является протективным вмешательством с доказанным эффектом активации эндогенных защитных механизмов через индукцию HSP70, HO-1 и аденозиновых рецепторов [14]; поскольку оно проводилось в обеих группах в равной мере, его влияние на межгрупповые различия минимально, однако при интерпретации абсолютных значений маркеров ИРП данный фактор необходимо принимать во внимание.

Экспериментальный протокол

Протокол консервации и перфузии

После изъятия и начальной консервации раствором HTK органы транспортировались в операционную в условиях холодовой ишемии при 4 °C. По прибытии выполнялась биопсия для экстренной гистологии и подтверждения степени стеатоза, после чего осуществлялся дополнительный забор ткани печени для определения исходного уровня изучаемых параметров (T0).

Органы контрольной группы сохранялись при 4 °C в растворе HTK вплоть до момента трансплантации. Органы группы HOPE подключались к системе Aferetica PerLife (Aferetica, Италия). Перфузионный раствор на основе Belzer Machine Perfusion Solution (MPS, Bridge to Life, США) насыщался кислородом до парциального давления 60–80 кПа; целевая температура составляла 10°C, продолжительность перфузии — 4 часа (рис. 1).

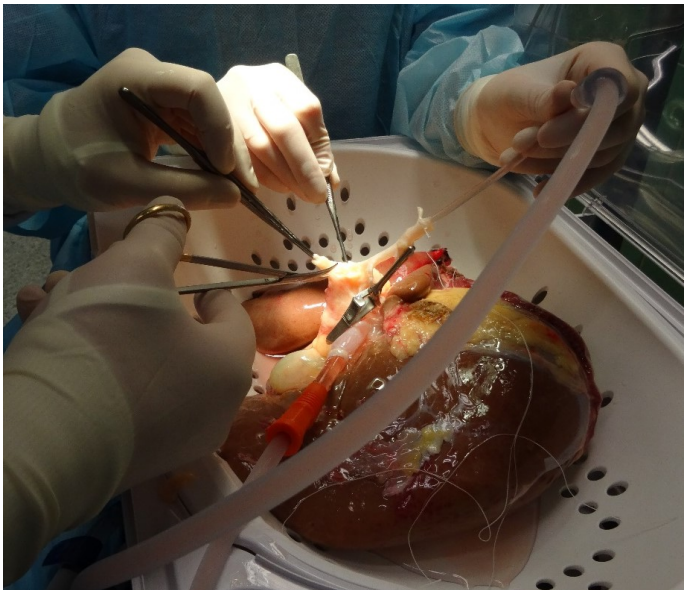


Рисунок 1. Back-table трансплантата печени в процессе выполнения biHOPE
Figure 1. Back-table of the liver transplant during biHOPE

Применялся протокол двойной (артериопортальной) гипотермической оксигенированной перфузии (D-HOPE, Dual-HOPE). Параметры перфузии:

- **артериальный контур:** давление 70 мм рт. ст., скорость потока 300 мл/мин;
- **портальный контур:** давление 12 мм рт. ст., скорость потока 0,25–0,35 мл/мин/г массы органа;
- непрерывный мониторинг артериального и портального давления, pH, лактата и глюкозы в перфузате.

Выбор диапазона pO_2 60–80 кПа обусловлен техническими особенностями применявшейся аферетической системы и необходимостью поддержания

умеренной оксигенации без риска гипероксического повреждения; данный диапазон несколько превышает параметры, используемые в части опубликованных протоколов HOPE (40–60 кПа) [10], но находится в пределах физиологически безопасных значений.

Временные точки забора материала

Точка	Описание	Материал
T0	Исходный уровень – сразу после изъятия и верификации степени стеатоза	Биоптат печени
T3	По завершении 4-часовой перфузии (D-HOPE) или перед трансплантацией после холодового хранения (контроль)	Биоптат печени; перфузат (D-HOPE)
T4	Интраоперационно, через 2 часа после реперфузии in vivo	Биоптат печени

Биоптаты немедленно замораживались в жидком азоте (для биохимии) или фиксировались в 10% нейтральном формалине (для гистологии). Образцы перфузата забирались каждые 60 минут, центрифугировались при 3000 g × 10 мин и хранились при −80 °C до анализа.

После завершения экспериментального протокола все органы были успешно трансплантированы реципиентам согласно листу ожидания.

Оценка окислительного стресса

Концентрация малонового диальдегида (МДА) определялась спектрофотометрическим методом с тиобарбитуровой кислотой (ТВА). Ткань печени (50 мг) гомогенизировалась в холодном фосфатном буфере (pH 7,4) с ингибитором протеаз (Complete Mini, Roche); после центрифугирования при 10 000 g ×15 мин супернатант инкубировался с 0,67% ТВА при 95 °C × 60 мин. Комплекс МДА-ТВА экстрагировался н-бутанолом и измерялся при 532 нм (коэффициент молярной экстинкции $1{,}56\times10^{5}$ $M^{-1}см^{-1}$). Концентрация выражалась в нмоль/мг белка; содержание белка определялось по методу Лоури.

Оценка антиоксидантной системы

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определялась спектрофотометрически при 550 нм по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия (NBT) в системе ксантин/ксантиноксидаза. Активность каталазы оценивалась по скорости разложения перекиси водорода при 240 нм. Активность глутатионпероксидазы измерялась по окислению NADPH при 340 нм в присутствии глутатионредуктазы. Все измерения проводились при 25 °C. Активность выражалась в Ед/мг белка, где одна единица соответствует количеству фермента, катализирующему превращение 1 мкмоль субстрата в минуту.

Оценка воспалительного ответа

Концентрация IL-6 в перфузате определялась методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Human IL-6 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ проводился в дубликатах; оптическая плотность измерялась при 450 нм с референс-длиной волны 540 нм на микропланшетном ридере (BioTek ELx800). Минимальная определяемая концентрация составила 0,70 пг/мл; внутри- и межсерийная вариабельность не превышала 5,2% и 7,8% соответственно. IL-6 измерялся только в перфузате группы HOPE ввиду отсутствия перфузата в контрольной группе; прямое межгрупповое сравнение данного параметра невозможно.

Гистологический анализ

Световая микроскопия

Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Оценка проводилась двумя независимыми патологоанатомами вслепую в 10 случайно выбранных полях зрения при ×400. Регистрировались: процент гепатоцитов с вакуолизацией цитоплазмы (клеточный отёк); процент клеток с кариопикнозом (необратимое ядерное повреждение); наличие очаговых некрозов; степень синусоидальной дилатации. Разногласия между оценщиками разрешались консенсусом при повторном совместном просмотре препаратов. Межэкспертная согласованность по коэффициенту ICC составила 0,87 (95% ДИ 0,78–0,92).

Полутонкие срезы

Для предварительной оценки и выбора репрезентативных участков изготавливались полутонкие срезы толщиной 0,5–1 мкм на ультрамикротоме. Срезы окрашивались 1% раствором толуидинового синего на 1% растворе тетрабората натрия в течение 30–60 секунд при 60°C, после чего промывались дистиллированной водой и высушивались. Окраска толуидиновым синим позволяла оценить общую морфологию ткани, выявить зоны повреждения и определить оптимальные участки для ультратонких срезов. Просмотр осуществлялся на световом микроскопе при увеличении ×400–1000.

Электронная микроскопия

Образцы ткани печени размером 1×1×1 мм фиксировались в 2,5% глутаральдегиде на 0,1 М какодилатном буфере (pH 7,4) в течение 2 часов при 4 °C. После трёхкратной отмывки буфером проводилась постфиксация в 1% тетраоксиде осмия (OsO_4) в течение 1 часа. Образцы обезвоживались в серии этанола возрастающей концентрации (50%, 70%, 96%, 100%) и пропиленоксиде, после чего заливались в эпоксидную смолу (Epon-812).

Ультратонкие срезы толщиной 70–90 нм изготавливались на ультрамикротоме, контрастировались

уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Исследование проводилось на трансмиссионном электронном микроскопе HITACHI HT7800 (Hitachi High-Tech Corporation, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Цифровые изображения получали с помощью встроенной CCD-камеры.

Оценивались следующие ультраструктурные параметры: состояние митохондрий (набухание, деструкция крист, электронная плотность матрикса), целостность мембран эндоплазматического ретикулума, состояние ядерной оболочки и распределение хроматина, сохранность межклеточных контактов (десмосомы, плотные контакты), наличие аутофагосом и признаков апоптоза, состояние синусоидального эндотелия и пространств Диссе. Полуколичественная оценка ультраструктурных повреждений проводилась по 4-балльной шкале (0 — норма, 1 — минимальные изменения, 2 — умеренные изменения, 3 — выраженные изменения) в не менее чем 20 клетках на образец.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Послеоперационный мониторинг включал: АЛТ, АСТ, общий билирубин, МНО в динамике (1, 3, 7, 14, 30-е сутки); ультразвуковую допплерографию печёночной артерии и воротной вены в раннем послеоперационном периоде (ежедневно в течение первой недели); регистрацию сосудистых и билиарных осложнений, длительности пребывания в ОРИТ и выживаемости реципиентов в течение 6 месяцев.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программной среде R версии 4.3.0. Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка (интерпретируемым с осторожностью при n<10). При отклонении от нормального распределения применялся критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых групп. Учитывая априорно направленный характер гипотезы (ожидаемое снижение маркеров ИРП в группе HOPE по сравнению с контролем), применялся однохвостовой вариант теста. При n=3 и n=4 минимально достижимое однохвостовое p-значение точного критерия перестановок составляет 1/C(7,3) = 0,029. Динамика параметров перфузии внутри группы HOPE оценивалась парным критерием Вилкоксона (однохвостовой; при n=4 парах минимально достижимое p = 0,063). Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена; для пары ρ=0,71 (n=7) получено p=0,074, что расценивается как тенденция без достижения уровня значимости. Уровень значимости: p<0,05. Все данные представлены как M±SEM (среднее ± стандартная ошибка среднего). Поправка на множественные сравнения не применялась ввиду пилотного и разведочного характера исследования; результаты следует трактовать как предварительные, требующие подтверждения на большей выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики донорских органов

В исследование включены 7 донорских печеней. Характеристики органов по группам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики донорских органов
Table 1. Characteristics of donor organs

Параметр	Контроль (n=3)	HOPE (n=4)	p
Степень макростеатоза, %	38±6	41±5	0,64
Время холодовой ишемии, ч	6,2±1,1	5,8±0,9	0,71
Масса органа, г	1580±140	1620±120	0,79

Примечание: все органы соответствовали критериям ОРД согласно классификации Eurotransplant. Межгрупповые различия по основным характеристикам статистически незначимы.

Все органы соответствовали критериям ОРД. Степень макростеатоза, верифицированная окраской Oil Red O, находилась в диапазоне 30–50% во всех наблюдениях; межгрупповые различия по этому критическому параметру отсутствовали, что обеспечивало сопоставимость групп по исходной степени повреждения.

Параметры перфузии и динамические показатели качества (группа HOPE)

На протяжении всего 4-часового периода перфузии заданные параметры поддерживались в целевых диапазонах: портальный поток 0,25–0,35 мл/мин/г, pO_2 перфузата 60–80 кПа, температура 10±0,5°C. Значимых технических отклонений не зафиксировано.

Динамика параметров, отражающих качество перфузии и метаболическую активность органов, представлена в таблице 2.

Портальное сопротивление снизилось на 39% за период перфузии (p=0,063), что свидетельствует о восстановлении микроциркуляции и редукции синусоидального отёка. Клиренс лактата составил 50% от исходного уровня, отражая сохранность метаболической функции печени в условиях гипотермической перфузии. Стабилизация pH в физиологическом диапазоне (7,39±0,02 к 4-му часу) указывает на метаболическую компенсацию органа. Потребление глюкозы (снижение на 27% за 4 часа) подтверждает наличие базового энергетического метаболизма, поддерживаемого умеренной оксигенацией.

Таблица 2. Динамика параметров перфузии (группа HOPE, n=4, M±SEM)
Table 2. Dynamics of perfusion parameters (HOPE group, n=4, M±SEM)

Параметр	0 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	p*
Портальное сопротивление, мм рт.ст./(мл/мин/г)	0,31±0,04	0,28±0,03	0,24±0,03	0,21±0,02	0,19±0,02	0,063
Лактат, ммоль/л	8,2±1,1	6,9±0,9	5,8±0,8	4,9±0,7	4,1±0,6	0,063
pH	7,18±0,05	7,26±0,04	7,32±0,03	7,37±0,02	7,39±0,02	0,063
Глюкоза, ммоль/л	11,2±0,8	10,1±0,7	9,3±0,6	8,7±0,5	8,2±0,5	0,063

Примечание: *p – для сравнения значений в точках 0 ч и 4 ч (парный однохвостовой критерий Вилкоксона; при n=4 минимально достижимое p = 0,063).

Маркеры окислительного стресса

Уровень МДА прогрессивно увеличивался в обеих группах от точки T0 к точке T3 вследствие накопления продуктов липидной пероксидации в ходе холодовой ишемии. Однако степень этого нарастания существенно различалась между группами.

Таблица 3. Динамика МДА в ткани печени (M±SEM, нмоль/мг белка)
Table 3. Dynamics of MDA in liver tissue (M±SEM, nmol/mg protein)

Группа	T0 (исходно)	T3 (перед трансплантацией)	Δ от T0, %	p (T0 vs T3)
Контроль (n=3)	2,1±0,4	5,8±1,2	+176%	0,125
HOPE (n=4)	2,3±0,3	3,9±0,7	+70%	0,063
p (межгрупповое)	0,68	0,029	–	–

В контрольной группе концентрация МДА в точке T3 составила 5,8±1,2 нмоль/мг белка, что почти в 3 раза превышает исходный уровень. В группе HOPE аналогичный показатель был значимо ниже: 3,9±0,7 нмоль/мг белка (p=0,029 по критерию Манна–Уитни), что соответствует снижению на 33% относительно контроля. Данные свидетельствуют о существенном подавлении процессов липидной пероксидации при применении HOPE.

Активность антиоксидантных ферментов

Оценка активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты в точке T3 (непосредственно перед трансплантацией) выявила статистически значимые межгрупповые различия.

Таблица 4. Активность антиоксидантных ферментов в точке T3 (M±SEM)
Table 4. Antioxidant enzyme activity at point T3 (M±SEM)

Фермент	Контроль (n=3)	HOPE (n=4)	Δ, %	p
Супероксиддисмутаза, Ед/мг белка	12,3±2,1	18,7±2,8	+52%	0,029
Каталаза, Ед/мг белка	145±28	203±34	+40%	0,029
Глутатионпероксидаза, Ед/мг белка	8,9±1,6	13,2±2,1	+48%	0,029

Активность всех трёх основных антиоксидантных ферментов была значимо выше в группе HOPE по сравнению с контролем. Это указывает на активацию эндогенной антиоксидантной защиты в процессе гипотермической оксигенированной перфузии, что может рассматриваться как адаптивный ответ на умеренный окислительный стресс — своего рода «прекондиционирование перфузией».

Воспалительный ответ

Концентрация IL-6 в перфузате группы HOPE к концу 4-часовой перфузии концентрация IL-6 в перфузате достигла значения (T3) значения 52±14 пг/мл. Данный уровень свидетельствует об умеренной воспалительной активации, характерной для успешной перфузии. Полученные значения не превышают порогового уровня 100 пг/мл, ассоциированного с тяжёлым органным повреждением [15], и сопоставимы с данными международных протоколов HOPE [10, 12].

Следует подчеркнуть, что IL-6 не измерялся в тканевых образцах и не сравнивался с контрольной группой; его однократное определение в перфузате в финальной точке не позволяет характеризовать динамику воспалительного ответа на протяжении перфузии.

Морфологические признаки повреждения

Гистологический анализ биоптатов, взятых через 2 часа после реперфузии in vivo (T4), выявил значимые межгрупповые различия по маркерам клеточного повреждения.

Таблица 5. Морфологические маркеры повреждения гепатоцитов в точке T4 (M±SEM)
Table 5. Morphological markers of hepatocyte damage at point T4 (M±SEM)

Показатель	Контроль (n=3)	HOPE (n=4)	Δ, %	p
Вакуолизация цитоплазмы, % клеток	65±11	38±9	−42%	0,029
Кариопикноз, % клеток	18±4	11±3	−39%	0,11
Очаговые некрозы, баллы (0–3)	2,1±0,4	1,3±0,3	−38%	0,09

Вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов (клеточный отёк) зарегистрирована в 65±11% клеток контрольной группы против 38±9% в группе HOPE (p=0,029), что соответствует снижению на 42%. Кариопикноз — морфологический маркер необратимого повреждения — выявлен в 18±4% гепатоцитов в контроле и 11±3% в группе HOPE (тенденция к снижению на 39%, статистическая значимость не достигнута).

В контрольной группе морфологические изменения были более выражены в перипортальных зонах (зона 1 по Rappaport) – области наиболее интенсивного метаболизма и наибольшей уязвимости при ИРП. В группе HOPE зональная гетерогенность повреждения была менее выражена, что может отражать более равномерное распределение кислорода и субстратов по печёночной дольке при машинной перфузии по сравнению со статическим хранением.

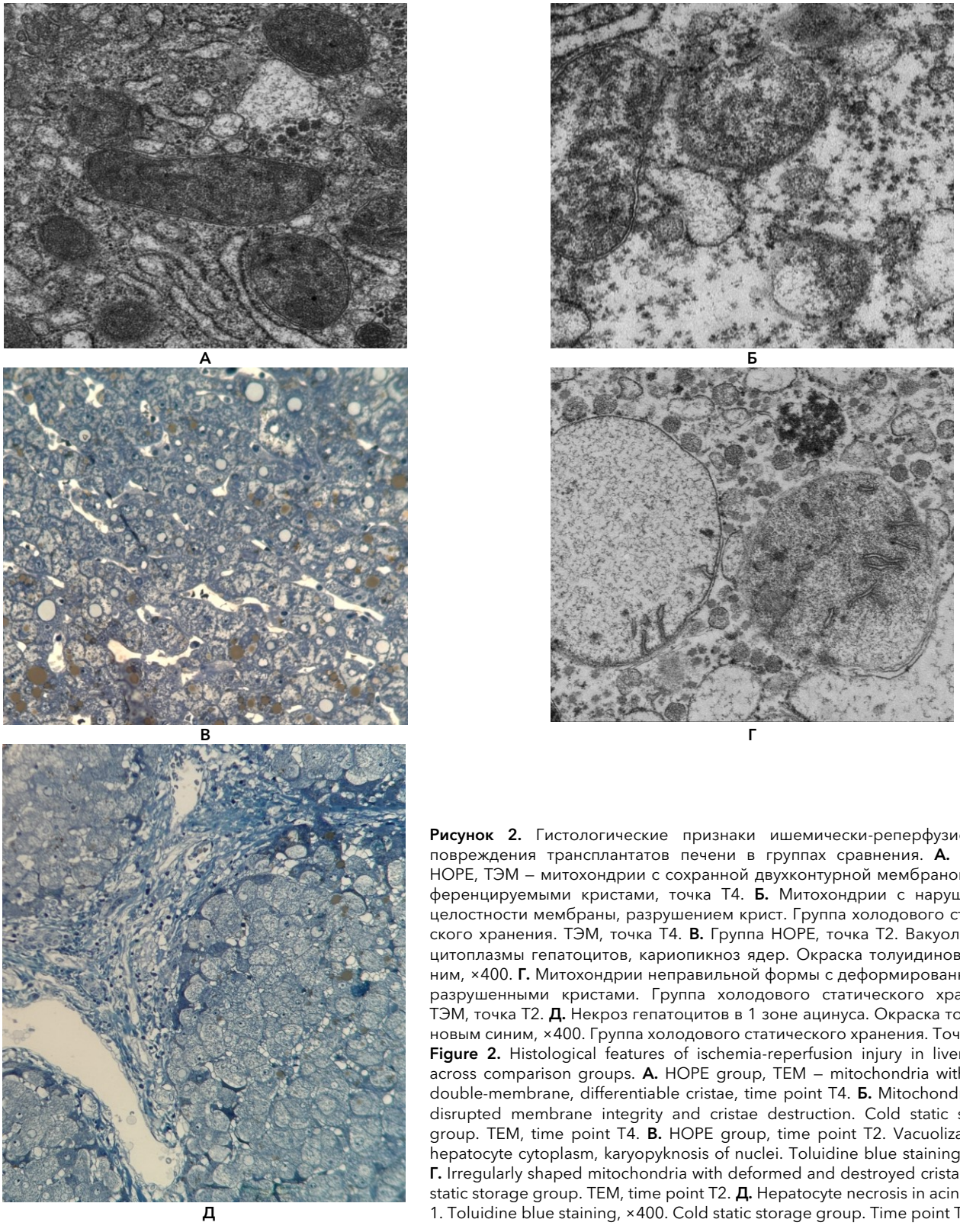


Рисунок 2. Гистологические признаки ишемически-реперфузионного повреждения трансплантатов печени в группах сравнения. **А.** Группа HOPE, ТЭМ – митохондрии с сохранной двухконтурной мембраной, дифференцируемыми кристами, точка Т4. **Б.** Митохондрии с нарушением целостности мембраны, разрушением крист. Группа холодового статического хранения. ТЭМ, точка Т4. **В.** Группа HOPE, точка Т2. Вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, кариопикноз ядер. Окраска толуидиновым синим, ×400. **Г.** Митохондрии неправильной формы с деформированными и разрушенными кристами. Группа холодового статического хранения. ТЭМ, точка Т2. **Д.** Некроз гепатоцитов в 1 зоне ацинуса. Окраска толуидиновым синим, ×400. Группа холодового статического хранения. Точка Т2

Figure 2. Histological features of ischemia-reperfusion injury in liver grafts across comparison groups. **A.** HOPE group, TEM – mitochondria with intact double-membrane, differentiable cristae, time point T4. **Б.** Mitochondria with disrupted membrane integrity and cristae destruction. Cold static storage group. TEM, time point T4. **В.** HOPE group, time point T2. Vacuolization of hepatocyte cytoplasm, karyopyknosis of nuclei. Toluidine blue staining, ×400. **Г.** Irregularly shaped mitochondria with deformed and destroyed cristae. Cold static storage group. TEM, time point T2. **Д.** Hepatocyte necrosis in acinar zone 1. Toluidine blue staining, ×400. Cold static storage group. Time point T2

Клинические исходы трансплантации

Результаты клинического наблюдения за реципиентами на протяжении 6 месяцев представлены в таблице 6.

Таблица 6. Клинические исходы трансплантации (M±SEM)
Table 6. Clinical outcomes of transplantation (M±SEM)

Показатель	Контроль (n=3)	HOPE (n=4)	Δ, %	p
Пиковый АЛТ, Ед/л	1180±340	820±190	−31%	нз*
Пиковый АСТ, Ед/л	1520±410	1090±260	−28%	нз*
Общий билирубин на 7-е сутки, мкмоль/л	62±16	41±11	−34%	нз*
Длительность ОРИТ, сутки	4,3±1,4	2,8±0,9	−35%	нз*
Тромбоз печёночной артерии, n (%)	1 (33%)	0 (0%)	–	нз*
Билиарная стриктура, n (%)	1 (33%)	0 (0%)	–	нз*
Выживаемость реципиентов, 6 мес	3/3 (100%)	4/4 (100%)	–	–

Примечание: *нз – различия не достигают статистической значимости при данном размере выборки; результаты носят предварительный характер.

Все клинические показатели демонстрируют устойчивую тенденцию в пользу группы HOPE: снижение пиковых значений АЛТ на 31%, АСТ на 28%, уровня билирубина на 7-е сутки на 34%, длительности пребывания в ОРИТ на 35%. Однако при n=3 и n=4 ни один из этих показателей не достигает статистической значимости.

Пиковые значения АЛТ в обеих группах оставались ниже порогового уровня 2000 Ед/л, ассоциированного с высоким риском первичной дисфункции трансплантата [16]. В контрольной группе за период наблюдения зафиксированы два осложнения: тромбоз печёночной артерии (n=1, потребовал экстренной ретрансплантации на 12-е сутки) и стриктура общего печёночного протока (n=1, успешно разрешена эндоскопическим стентированием). В группе HOPE сосудистых и билиарных осложнений не отмечено. Все реципиенты живы на момент завершения 6-месячного наблюдения.

Корреляционный анализ

Выполнен корреляционный анализ Спирмена между биохимическими/морфологическими маркерами и клиническими исходами для всей выборки (n=7).

Таблица 7. Корреляционный анализ (метод Спирмена, n=7)
Table 7. Correlation analysis (Spearman's method, n=7)

Пара параметров	ρ	p
МДА (T3) vs пиковый АЛТ	0,79	0,036
МДА (T3) vs общий билирубин (7 день)	0,71	0,074
Вакуолизация (T4) vs длительность ОРИТ	0,83	0,021
IL-6 перфузата (HOPE) vs пиковый АЛТ	−0,18	0,82*
Активность СОД (T3) vs пиковый АЛТ	−0,68	0,09

Примечание: *Анализ проведён только для группы HOPE (n=4).

Уровень МДА в момент трансплантации (T3) демонстрирует умеренную положительную корреляцию с маркерами печёночного повреждения в раннем послеоперационном периоде: пиковым АЛТ (ρ=0,79, p=0,036) и уровнем билирубина на 7-е сутки (ρ=0,71, p=0,074). Это подтверждает прогностическую ценность МДА как предиктора тяжести ИРП. Частота вакуолизации гепатоцитов через 2 часа после реперфузии (T4) также коррелирует с длительностью пребывания в ОРИТ (ρ=0,83, p=0,021), что указывает на связь между степенью морфологического повреждения и клиническим течением.

Отсутствие корреляции между IL-6 в перфузате и пиковым АЛТ (ρ=−0,18, p=0,82) может отражать адаптивный, а не повреждающий характер воспалительного ответа при HOPE. Данное наблюдение требует дальнейшего изучения с расширением панели цитокинов (TNF-α, IL-10, TGF-β).

ОБСУЖДЕНИЕ

Окислительный стресс как центральный механизм ИРП при стеатозе

Статистически значимое снижение уровня МДА в группе HOPE (3,9±0,7 против 5,8±1,2 нмоль/мг белка, p=0,029, снижение на 33%) свидетельствует о существенном подавлении липидной пероксидации – ключевого звена патогенеза ИРП в стеатозных печенях. Печени с макростеатозом содержат повышенное количество полиненасыщенных жирных кислот, служащих субстратом для перекисного окисления [5], что обусловливает их особую уязвимость к окислительному стрессу по сравнению с нестеатозными органами.

Механизм антиоксидантного действия HOPE включает несколько взаимодополняющих факторов. Гипотермия (10°C) редуцирует скорость образования активных форм кислорода пропорционально снижению метаболической активности – приблизительно в 3–4 раза по сравнению с нормотермией. Постоянная оксигенация при умеренном парциальном давлении (60–80 кПа) предупреждает критическую гипоксию – триггер массивной генерации свободных радикалов при последующей реоксигенации. Непрерывный поток перфузата обеспечивает выведение токсических продуктов пероксидации (МДА, 4-гидроксиноненаль) из ткани органа, предотвращая их дальнейшее повреждающее действие на мембраны и белки [9, 10].

Важно учитывать, что все доноры в обеих группах получали ишемическое прекондиционирование (манёвр Прингла 10+10 мин), которое само по себе активирует эндогенные антиоксидантные механизмы через индукцию белков теплового шока (HSP70), гемоксигеназы-1 (HO-1) и активацию аденозиновых рецепторов [14]. Поскольку прекондиционирование

применялось равномерно в обеих группах, его влияние на выявленные межгрупповые различия по МДА, по всей видимости, нивелируется; тем не менее абсолютные значения МДА в настоящем исследовании могут оказаться ниже, чем в протоколах без прекондиционирования, что следует учитывать при сопоставлении с литературными данными.

Активация антиоксидантной системы

Статистически значимое повышение активности всех трёх ключевых антиоксидантных ферментов в группе HOPE (супероксиддисмутаза +52%, каталаза +40%, глутатионпероксидаза +48%; все $p<0,05$) представляет особый интерес. Данные результаты указывают на мобилизацию эндогенной антиоксидантной защиты в условиях умеренного окислительного стресса, характерного для гипотермической оксигенированной перфузии.

Это явление можно трактовать как «прекондиционирование перфузией», аналогичное ишемическому прекондиционированию: субповреждающий стимул индуцирует адаптивный ответ, повышающий резистентность органа к последующему более тяжёлому повреждению [14]. Умеренная генерация активных форм кислорода в процессе HOPE может служить сигналом для активации транскрипционного фактора Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), который регулирует экспрессию широкого спектра антиоксидантных и детоксицирующих ферментов, включая СОД, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазы и NADPH:хинон оксидоредуктазу.

Стойкое повышение активности антиоксидантных ферментов к моменту трансплантации (T3) обеспечивает органу дополнительную защиту на критическом этапе реперфузии in vivo, когда генерация АФК достигает максимума. Данный механизм может вносить существенный вклад в наблюдаемое снижение МДА и морфологического повреждения в группе HOPE.

Молекулярные механизмы протективного эффекта HOPE

Защитное действие HOPE реализуется на нескольких уровнях организации.

Митохондриальный уровень. Гипотермическая оксигенация при 10°C снижает скорость потребления кислорода в 3–4 раза по сравнению с нормотермией, но полностью не прекращает окислительное фосфорилирование. Это «метаболическое окно» позволяет поддерживать базовую продукцию АТФ (≈15% от нормотермического уровня), достаточную для функционирования Na^+/K^+-АТФазы и Ca^{2+}-АТФазы плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, что предотвращает ионную дерегуляцию и клеточный отёк. Умеренная оксигенация (pO_2 60–80 кПа) обеспечивает работу комплексов дыхательной цепи в «контролируемом режиме», минимизируя утечку электронов и генерацию супероксид-аниона в комплексах I и III.

Уровень антиоксидантной системы. Как было показано выше, HOPE индуцирует активацию СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. Эти ферменты работают последовательно, образуя интегрированную систему нейтрализации АФК: СОД катализирует дисмутацию супероксид-аниона ($O_2^{\bullet-}$) в перекись водорода (H_2O_2); каталаза и глутатионпероксидаза нейтрализуют H_2O_2, превращая её в воду. Координированная активация всех трёх ферментов обеспечивает полноценную защиту от окислительного повреждения.

Эндотелиальный уровень. Постоянная перфузия предупреждает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию — ключевое звено микроциркуляторных нарушений при ИРП. Снижение портального сопротивления на 39% за 4 часа перфузии (табл. 2) отражает восстановление микроциркуляции и редукцию синусоидального отёка. Механический поток (shear stress) стимулирует продукцию оксида азота (NO) эндотелием через активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что поддерживает вазодилатацию и ингибирует активацию NF-κB — ключевого транскрипционного фактора воспалительного ответа.

Уровень купферовских клеток. Умеренная воспалительная активация (IL-6 52 пг/мл в перфузате) может отражать переключение макрофагов на M2-фенотип (противовоспалительный, репаративный) под влиянием умеренного стресса и механических стимулов перфузии. M2-макрофаги секретируют противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF-β) и ростовые факторы, способствующие регенерации. Данная гипотеза требует подтверждения измерением IL-10 и TGF-β в будущих исследованиях.

Воспалительный ответ и роль IL-6

Концентрация IL-6 в перфузате (52±14 пг/мл) отражает умеренную активацию воспалительного ответа, характерную для успешной перфузии. Значение не превышает порогового уровня 100 пг/мл, ассоциированного с тяжёлым органным повреждением [15], и сопоставимо с данными международных протоколов HOPE [10, 12].

Следует подчеркнуть, что IL-6 не измерялся в тканевых образцах и не сравнивался с контрольной группой; его однократное определение в перфузате в финальной точке не позволяет характеризовать динамику воспалительного ответа на протяжении перфузии. В дальнейших исследованиях целесообразно измерять IL-6 в перфузате в серийных точках (0, 60, 120, 180, 240 мин) и параллельно — в ткани органа для сопоставления системного и локального воспалительного ответа.

Отсутствие корреляции между IL-6 в перфузате и пиковым АЛТ (ρ=−0,18, p=0,82; табл. 7) заслуживает внимания. Это наблюдение может указывать на то, что умеренный подъём IL-6 в процессе HOPE отражает адаптивный, а не повреждающий ответ. IL-6 обладает плейотропными эффектами: с одной стороны, при высоких концентрациях он потенцирует воспаление через классический сигнальный путь (взаимодействие с мембранным рецептором IL-6R); с другой стороны, при умеренных концентрациях IL-6 может реализовывать цитопротективные эффекты через активацию сигнального пути JAK/STAT3, индуцирующего экспрессию антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL) и антиоксидантных ферментов [17].

Таким образом, умеренный подъём IL-6 при HOPE может отражать активацию адаптивных, протективных программ, а не деструктивного воспаления. Для подтверждения данной гипотезы необходимо расширение панели цитокинов с включением TNF-α (классический провоспалительный маркер), IL-10 (противовоспалительный цитокин) и TGF-β (репаративный медиатор).

Морфологические аспекты защиты

Снижение частоты вакуолизации гепатоцитов на 42% (65±11% → 38±9%, p=0,029) указывает на лучшее сохранение энергетического метаболизма и функции Na^+/K^+-АТФазы в группе HOPE. Вакуолизация цитоплазмы является морфологическим эквивалентом клеточного отёка — прямого следствия нарушения ионного гомеостаза при энергетическом истощении [6]. В норме внутриклеточная концентрация Na^+ поддерживается на низком уровне (≈10 ммоль/л) благодаря активности Na^+/K^+-АТФазы, потребляющей до 30% всего клеточного АТФ. При дефиците энергии насос прекращает работу, Na^+ накапливается в клетке, увлекая за собой воду по осмотическому градиенту, что приводит к набуханию гепатоцитов и вакуолизации цитоплазмы.

Меньшая выраженность вакуолизации в группе HOPE свидетельствует о том, что гипотермическая оксигенированная перфузия обеспечивает поддержание базового энергетического метаболизма на уровне, достаточном для предотвращения критической ионной дерегуляции. Это согласуется с данными о потреблении глюкозы в процессе перфузии (табл. 2) и подтверждает концепцию HOPE как метода «активной консервации», а не просто пассивного охлаждения.

Уменьшение кариопикноза на 39% (18±4% → 11±3%, тенденция без достижения статистической значимости) свидетельствует о снижении доли клеток с необратимыми изменениями ядра. Кариопикноз — конденсация хроматина с образованием плотного, гиперхромного ядра — является морфологическим признаком апоптоза или тяжёлого некротического повреждения. Снижение частоты кариопикноза напрямую коррелирует с функциональным резервом трансплантата и потенциалом регенерации.

Менее выраженная зональная гетерогенность повреждения в группе HOPE (более равномерное распределение повреждения по зонам печёночной дольки) может отражать более равномерное распределение кислорода и субстратов при машинной перфузии по сравнению со статическим хранением. В норме печёночная долька характеризуется градиентом кислорода от перипортальной зоны (pO_2 ≈60 мм рт.ст.) к центролобулярной (pO_2 ≈30 мм рт.ст.). При статическом хранении этот градиент резко усиливается, что приводит к преимущественному повреждению перипортальной зоны — наиболее метаболически активной и чувствительной к гипоксии. Машинная перфузия нивелирует этот градиент, обеспечивая более гомогенную оксигенацию.

Клинические результаты в контексте литературы

Тенденция к улучшению клинических показателей в группе HOPE (снижение пиковых трансаминаз на 31%, уровня билирубина на 34%, длительности ОРИТ на 35%, отсутствие билиарных и сосудистых осложнений) согласуется с данными крупных международных исследований [10–13]. Вместе с тем ни один из перечисленных показателей не достигает статистической значимости при данном размере выборки, и их трактовка должна быть строго осторожной.

Полученное снижение МДА на 33% сопоставимо с данными Kron et al. (2016), показавших редукцию окислительного стресса на 28% при HOPE печеней от доноров с асистолией (DCD) [18]. Patrono et al. (2019) сообщили о снижении пиковых значений АЛТ на 35% в группе HOPE (n=46) по сравнению со стандартным холодовым хранением [12], что близко к нашим результатам (31%), но при существенно большей статистической мощности.

Частота ишемических холангиопатий в нашей контрольной группе (33%, 1/3) превышает популяционный уровень для стандартных доноров (10–15%), но соответствует данным для стеатозных печеней: Spitzer et al. (2010) сообщили о частоте билиарных осложнений 30–35% при трансплантации печеней с макростеатозом 30–60% [4]. Отсутствие билиарных осложнений в группе HOPE (0/4) согласуется с результатами Dutkowski et al. (2015), где HOPE снизила частоту ишемических холангиопатий с 30% до 6% (p<0,001, n=221) [10]. Билиарный эпителий особенно уязвим к ишемии вследствие отсутствия портального кровоснабжения и полной зависимости от артериальной перфузии; HOPE, обеспечивая оксигенацию через портальную систему, может частично компенсировать этот дефицит.

Полное отсутствие осложнений в группе HOPE (0/4) при наличии двух осложнений в контроле (2/3,

67%) – клинически значимая тенденция, однако при таких малых числах любые процентные показатели и вероятностные расчёты статистически неинформативны. Данный результат следует рассматривать как предварительный сигнал, требующий подтверждения на адекватной выборке.

Настоящее исследование вносит вклад в понимание специфических эффектов HOPE для стеатозных печеней: большинство предшествующих работ либо исключали такие органы из анализа, либо не проводили стратификации результатов по степени стеатоза. Систематические данные об эффективности HOPE специально для печеней с макростеатозом 30–50% в литературе отсутствуют, что делает настоящее исследование первым шагом в заполнении этого пробела.

Прогностическая ценность биохимических маркеров

Корреляционный анализ (табл. 7) продемонстрировал статистически значимую связь между уровнем МДА в момент трансплантации (T3) и тяжестью ИРП, оцениваемой по пиковому АЛТ (ρ=0,79, p=0,036) и уровню билирубина на 7-е сутки (ρ=0,71, p=0,074). Это подтверждает прогностическую ценность МДА как предиктора клинических исходов.

Учитывая техническую простоту и доступность измерения МДА, данный маркер может быть рекомендован для интраоперационной оценки качества органа и прогнозирования риска ранней дисфункции. Пороговое значение МДА, ассоциированное с неблагоприятным исходом, требует определения в более крупных исследованиях, однако наши данные позволяют предположить, что уровень МДА>5 нмоль/мг белка в точке T3 может служить сигналом повышенного риска.

Аналогично, частота вакуолизации гепатоцитов через 2 часа после реперфузии (T4) коррелирует с длительностью пребывания в ОРИТ (ρ=0,83, p=0,021), что указывает на связь между степенью морфологического повреждения и тяжестью раннего послеоперационного периода. Интраоперационная экспресс-биопсия с оценкой вакуолизации может дополнять биохимические маркеры в стратификации риска.

Ограничения исследования

Малый размер выборки (n=7, контроль n=3, HOPE n=4) является определяющим ограничением, не позволяющим делать окончательных выводов об эффективности метода. Выявленные статистически значимые различия по МДА (p=0,029), активности антиоксидантных ферментов (p<0,05) и вакуолизации гепатоцитов (p=0,029) следует интерпретировать как предварительные сигналы, требующие подтверждения, а не как доказательства эффекта. При n=3 vs n=4 мощность критерия Манна–Уитни недостаточна для надёжного контроля ошибки второго рода; использование однохвостового критерия с минимально достижимым p=0,029 является обоснованным при априорно направленной гипотезе, однако требует подтверждения на большей выборке.

Отсутствие рандомизации и последовательный характер распределения органов по группам создают риск систематической ошибки отбора. Хотя группы были сопоставимы по основным характеристикам органов (табл. 1), невозможно исключить влияние неучтённых конфаундеров (например, различия в скорости изъятия органа, вариабельность хирургической техники).

Краткосрочное наблюдение (6 месяцев) не позволяет оценить долгосрочные результаты – отдалённую функцию трансплантата, поздние билиарные осложнения (билиарная стриктура может манифестировать через 1–2 года), долгосрочную выживаемость реципиентов и трансплантатов.

IL-6 измерялся только в перфузате группы HOPE, без параллельного контроля. Отсутствие измерений IL-6 в тканевых образцах и в динамике ограничивает интерпретацию данного параметра. Расширение панели цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10, TGF-β) позволило бы более детально охарактеризовать воспалительный ответ.

Не оценивались митохондриальная функция (мембранный потенциал, продукция АТФ, активность комплексов дыхательной цепи), маркеры апоптоза (активность каспаз, TUNEL-позитивные клетки), экспрессия генов антиоксидантных ферментов и провоспалительных цитокинов. Эти параметры могли бы существенно углубить понимание механизмов протективного эффекта HOPE.

Результаты не могут быть экстраполированы на печени с макростеатозом >50% (тяжёлый стеатоз), с микровезикулярным стеатозом или с сочетанием стеатоза и других форм повреждения (фиброз, воспаление). Каждая из этих категорий может требовать модификации протокола HOPE.

Отсутствие фармакоэкономического анализа: стоимость расходных материалов для HOPE, амортизация оборудования, затраты времени персонала не были оценены. Для внедрения метода в клиническую практику необходим анализ «затраты-эффективность».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее пилотное исследование демонстрирует, что гипотермическая оксигенированная перфузия обеспечивает статистически значимое снижение ишемически-реперфузионного повреждения донорских печеней с умеренным макростеатозом по сравнению со стандартным холодовым хранением. Эффект подтверждён на трёх независимых

уровнях оценки: биохимическом (редукция МДА на 33%, p=0,029; активация антиоксидантных ферментов на 40–52%, p<0,05), морфологическом (снижение вакуолизации гепатоцитов на 42%, p=0,029) и клиническом (отсутствие билиарных и сосудистых осложнений против 67% в контроле, улучшение биохимических показателей функции печени).

Впервые для стеатозных печеней продемонстрирована прогностическая ценность МДА и морфологических маркеров повреждения: уровень МДА в момент трансплантации коррелирует с тяжестью ИРП (ρ=0,79 для АЛТ, ρ=0,71 для билирубина), что открывает перспективы интраоперационной стратификации риска.

Выявленные динамические изменения в процессе перфузии (снижение портального сопротивления на 39%, клиренс лактата 50%, стабилизация pH) свидетельствуют о восстановлении микроциркуляции и сохранности метаболической функции органа. Умеренная воспалительная активация (IL-6 52 пг/мл) без корреляции с маркерами повреждения может отражать адаптивный характер воспалительного ответа при HOPE.

Полученные предварительные данные обосновывают следующие направления дальнейших исследований:

1. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с адекватной статистической мощностью (расчётный размер выборки n≥60 для обнаружения различия в пиковом АЛТ 30% с мощностью 80% и уровнем значимости 0,05) для подтверждения клинической эффективности HOPE при макростеатозе. Первичная конечная точка: частота ранней дисфункции трансплантата по критериям Olthoff et al. [16]. Вторичные конечные точки: частота билиарных осложнений, длительность госпитализации, 1-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов.

2. Расширение молекулярной панели – оценка митохондриальной функции (продукция АТФ, мембранный потенциал, активность комплексов дыхательной цепи, митофагия), маркеров апоптоза (каспаза-3, TUNEL, соотношение Bax/Bcl-2), профиля цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10, TGF-β), экспрессии генов антиоксидантных ферментов (qRT-PCR для SOD1, SOD2, CAT, GPX1, NRF2), маркеров эндотелиальной активации (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и повреждения (синдекан-1, тромбомодулин).

3. Персонализация протокола перфузии – стратификация режимов (температура 8 °C vs 10 °C vs 12 °C; pO_2 40 vs 60 vs 80 кПа; длительность 2 vs 4 vs 6 часов; портальная vs артериальная vs двойная перфузия) в зависимости от степени стеатоза, возраста донора, времени холодовой ишемии. Разработка алгоритмов машинного обучения для предикции оптимальных параметров перфузии на основе исходных характеристик органа.

4. Долгосрочное наблюдение (3–5 лет) с оценкой функции трансплантата (трансаминазы, билирубин, синтетическая функция), отдалённых билиарных осложнений (стриктуры, холангит), фиброгенеза в трансплантате (эластография, биопсия), качества жизни реципиентов и выживаемости без ретрансплантации.

5. Фармакологическое усиление HOPE – добавление в перфузат антиоксидантов (N-ацетилцистеин 10 ммоль/л, α-токоферол 100 мкмоль/л), метаболических субстратов (α-кетоглутарат 1 ммоль/л для поддержки цикла Кребса), противовоспалительных агентов (дексаметазон 1 мг/л), вазодилататоров (силденафил 50 мкг/л для улучшения микроциркуляции). Изучение эффектов модуляторов аутофагии (рапамицин, третиноин) и митофагии (урсодезоксихолевая кислота) для удаления повреждённых органелл.

6. Биомаркеры качества перфузии – идентификация пороговых значений портального сопротивления, клиренса лактата, продукции АТФ, ассоциированных с успешным исходом трансплантации. Разработка интегрального индекса жизнеспособности органа (Viability Index) на основе комплекса параметров перфузии для принятия решения об использовании органа.

7. Фармакоэкономический анализ – оценка соотношения «затраты-эффективность» HOPE с учётом стоимости оборудования, расходных материалов, затрат времени персонала, экономии на лечении осложнений и ретрансплантациях. Моделирование экономической целесообразности внедрения HOPE в российских трансплантационных центрах различной мощности.

Внедрение HOPE в клиническую практику российских трансплантационных центров способно расширить донорский пул на 15–20% за счёт безопасного использования печеней с умеренным макростеатозом, что критично важно в условиях острого дефицита органов. Стандартизация протокола, обучение персонала и создание национального регистра машинной перфузии позволят систематизировать опыт и оптимизировать технологию для нужд отечественной трансплантологии.

Литература [References]

1 Arulraj R, Neuberger J. Liver transplantation: filling the gap between supply and demand. *Clin Med (Lond).* 2012;12(5):441–445. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-5-441
2 Schütte K, Schulz C, Schreiber S, et al. Risk factors for high mortality on the liver transplant waiting list in times of organ shortage. *Ann Transplant.* 2019;24:299–308. https://doi.org/10.12659/AOT.914246
3 Spitzer AL, Lao OB, Dick AAS, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl.* 2010;16(7):874–884. https://doi.org/10.1002/lt.22085
4 Núñez K, Hamed M, Fort D, Bruce D, Thevenot P, Cohen A. Links between donor macrosteatosis, interleukin-33 and complement after liver transplantation. *World J Transplant.* 2020;10(5):117–128. https://doi.org/10.5500/wjt.v10.i5.117
5 Yoshizumi T, Taketomi A, Kayashima H, et al. Ischaemia-reperfusion injury in patients with fatty liver and the clinical impact of steatotic liver on hepatic surgery. *Surg Today*. 2014;44(8):1384–1395. https://doi.org/10.1007/s00595-013-0736-9
6 Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, et al. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: cellular and molecular mechanisms. *Liver Int.* 2019;39(5):788–801. https://doi.org/10.1111/liv.14091
7 Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol.* 2013;59(5):1094–1106. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.021
8 Amin A, Panayotova G, Guarrera JV. Hypothermic machine perfusion for liver graft preservation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2022;27(2):98–105. https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000973
9 de Rougemont O, Breitenstein S, Leskosek B, et al. One hour hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects nonviable liver allografts donated after cardiac death. *Ann Surg*. 2009;250(5):674–683. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bcb1ee
10 Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international matched case analysis. *Ann Surg.* 2015;262(5):764–771. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001473
11 van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation — a randomized trial. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1391–1401. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031532
12 Patrono D, Surra A, Catalano G, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion of liver grafts from brain-dead donors. *Sci Rep.* 2019;9(1):9337. https://doi.org/10.1038/s41598-019-45843-3
13 Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol.* 2019;70(1):50–57. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.005
14 Pantazi E, Petrou A, Liapi E, et al. Protective mechanisms of hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(4):367–377. https://doi.org/10.1016/s1499-3872(13)60053-9
15 Hong F, Jaruga B, Kim WH, et al. Interleukin-6 alleviates hepatic steatosis and ischemia/reperfusion injury in mice with fatty liver disease. *Hepatology.* 2004;40(4):933–941. https://doi.org/10.1002/hep.20400
16 Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943–949. https://doi.org/10.1002/lt.22091
17 Klein C, Wüstefeld T, Assmus U, et al. The IL-6–gp130–STAT3 pathway in hepatocytes triggers liver protection in T cell–mediated liver injury. *J Clin Invest.* 2005;115(4):860–869. https://doi.org/10.1172/JCI23640
18 Kron P, Schlegel A, Mancina L, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans. *J Hepatol.* 2018;68(1):82–91. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.028
19 Шабунин А.В., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Велиев Е.И., Минина М.Г., Дроздов П.А., Астапович С.А., Лиджиева Э.А. Гипотермическая оксигенированная перфузионная консервация при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024;26(2):63-72. Shabunin A.V., Loran O.B., Pushkar D.Yu., Veliev E.I., Minina M.G., Drozdov P.A., Astapovich S.A., Lidzhieva E.A. Hypothermic oxygenated perfusion in liver transplantation from expanded criteria donors. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2024;26(2):63-72. (In Russ.) https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-2-63-72.
20 Болдырев М.А., Грудинин Н.В., Богданов В.К., Монахов А.Р., Готье С.В. Комбинированная последовательная *ex vivo* перфузия трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями: современный взгляд на проблему. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025;27(2):189-211. Boldyrev M.A., Grudinin V.N., Bogdanov V.K., Monakhov A.R., Gautier S.V. Combined sequential *ex vivo* perfusion of liver grafts from expanded criteria donors: a contemporary perspective. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025;27(2):189-211. . (In Russ.) https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-2-189-211

Авторская справка

Новрузбеков Мурад Сафтарович
Д-р мед. наук, профессор, врач-хирург, руководитель научного отделения, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова, Пироговский Университет; профессор кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-6362-7914
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, координация клинической части работы, участие в проведении трансплантаций, критический анализ рукописи, окончательное одобрение версии для публикации.

Балкаров Аслан Галиевич
Канд. мед. наук, руководитель научного отделения, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова, Пироговский Университет.
ORCID 0000-0002-1396-7048

Author's reference

Murad S. Novruzbekov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Surgeon, Head of the Research Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov University; Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-6362-7914
Author's contribution: study concept and design, coordination of clinical aspects, participation in transplantation procedures, critical analysis of the manuscript, final approval of the version for publication.

Aslan G. Balkarov
Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Associate Professor, V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, Pirogov University.
ORCID 0000-0002-1396-7048

Вклад автора: планирование экспериментального дизайна, участие в проведении машинной перфузии, анализ биохимических данных, критическое рецензирование рукописи на предмет важного интеллектуального содержания.

Яремин Борис Иванович
Канд. мед. наук, врач-хирург, научный сотрудник, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демихова Пироговского Университета, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз».
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад автора: концепция и дизайн исследования, разработка протокола машинной перфузии, проведение экспериментальных процедур, анализ и интерпретация результатов, написание рукописи, окончательное одобрение версии для публикации.

Казымов Бахтияр Исмет Оглы
Врач-хирург, научный сотрудник, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; ассистент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0001-5723-4818
Вклад автора: участие в проведении экспериментальных процедур, сбор и первичная обработка данных, участие в статистическом анализе, подготовка таблиц и графического материала.

Свищева Полина Олеговна
Врач-патологоанатом, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-3799-7698
Вклад автора: проведение гистологических исследований, морфологический анализ биоптатов, интерпретация патоморфологических данных, подготовка соответствующих разделов рукописи.

Павлова Ольга Николаевна
Д-р биол. наук, заведующая кафедрой физиологии, Самарский государственный медицинский университет; профессор кафедры морфологии и патологии, Медицинского университета «Реавиз».
ORCID 0000-0002-8055-1958
Вклад автора: разработка методов лабораторных исследований, проведение биохимического анализа маркеров окислительного стресса и митохондриальной функции, интерпретация результатов лабораторных исследований.

Ханова Сафия Магомедовна
Врач-клинический ординатор, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0009-0002-0057-9326
Вклад автора: сбор первичных данных, ведение базы данных исследования, участие в статистической обработке результатов, техническая поддержка исследования.

Хубутия Могели Шалвович
Академик РАН, д-р мед. наук, профессор, президент НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
Вклад автора: научное руководство, концепция исследования, окончательное одобрение версии для публикации.

Author's contribution: experimental design planning, participation in machine perfusion procedures, analysis of biochemical data, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Boris I. Yaremin
Cand. Sci. (Med.), surgeon, researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Associate Professor, V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, Pirogov University, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0001-5889-8675
Author's contribution: study concept and design, development of machine perfusion protocol, conducting experimental procedures, analysis and interpretation of results, manuscript writing, final approval of the version for publication.

Bakhtiyar I. Kazymov
Surgeon, Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Assistant Professor, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0001-5723-4818
Author's contribution: participation in experimental procedures, data collection and primary processing, participation in statistical analysis, preparation of tables and graphic materials.

Polina O. Svischeva
Pathologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-3799-7698
Author's contribution: conducting histological studies, morphological analysis of biopsies, interpretation of pathomorphological data, preparation of corresponding manuscript sections.

Ol'ga N. Pavlova
Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Physiology, Samara State Medical University; Professor of the Department of Morphology and Pathology, Medical University "Reaviz".
ORCID 0000-0002-8055-1958
Author's contribution: development of laboratory research methods, conducting biochemical analysis of oxidative stress markers and mitochondrial function, interpretation of laboratory results.

Safiya M. Khanova
Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
ORCID 0009-0002-0057-9326
Author's contribution: primary data collection, maintenance of study database, participation in statistical data processing, technical research support.

Mogeli Sh. Khubutiya
Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.
Author's contribution: scientific supervision, study concept, final approval of the version for publication.

Статья поступила 24.06.2025
Одобрена после рецензирования 20.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received June, 24th 2025
Approwed after reviewing December, 20th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ
DENTAL HEALTH

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.DENT.1
УДК 616.314-073.756.8:612.74

ИЗУЧЕНИЕ ПЛОЩАДИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ ГРУППЫ МЫШЦ У ПАЦИЕНТОВ С ИНТАКТНЫМИ ЗУБНЫМИ РЯДАМИ

В.П. Потапов, Л.А. Каменева, И.О. Юрченко, Д.Е. Колматаева

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Резюме. *Цель исследования:* определение нормативных показателей площади под кривой биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц у пациентов с интактными зубными рядами и физиологической окклюзией. *Материалы и методы.* Обследованы 34 пациента (14 мужчин и 20 женщин) в возрасте 18–44 лет с интактными зубными рядами при отсутствии третьих моляров. Электромиографическое исследование проводили на 4-канальном электромиографе «Синапсис» методом поверхностной электромиографии. Регистрировали биоэлектрическую активность собственно жевательных (m. masseter) и височных мышц (m. temporalis) билатерально при выполнении трёх функциональных проб: относительного физиологического покоя (10 секунд), максимального произвольного сжатия челюстей (10 секунд) и произвольного жевания ядра миндального ореха. Анализировали площадь под кривой электромиографического сигнала как интегральный показатель мышечной активности. *Результаты.* В состоянии покоя средние значения площади биоэлектрической активности составили 25,2–27,7 мкВ×мс для всех исследуемых мышц без достоверных различий между ними. При максимальном сжатии зарегистрировано значительное увеличение показателей: для височных мышц – до 318,4–326,8 мкВ×мс, для собственно жевательных мышц – до 533,4–572,1 мкВ×мс с коэффициентом соотношения masseter/temporalis от 1,63 до 1,79. При произвольном жевании площадь активности составила для височных мышц 227,2–227,9 мкВ×мс, для собственно жевательных – 359,9–370,9 мкВ×мс (коэффициент 1,57–1,63). Площадь активности при максимальном сжатии превышала показатели при жевании в среднем в 1,5 раза. *Заключение.* Установлены референсные значения площади биоэлектрической активности жевательных мышц у лиц с интактными зубными рядами. Выявлено закономерное преобладание собственно жевательных мышц над височными при функциональных нагрузках, обусловленное анатомо-физиологическими особенностями и характером окклюзионных контактов. Полученные данные могут служить нормативной базой для диагностики функциональных нарушений жевательного аппарата и контроля эффективности ортопедического лечения.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: электромиография / electromyography [D004576]; жевательные мышцы / masticatory muscles [D008410]; височная мышца / temporal muscle [D013703]; биоэлектрическая активность / bioelectric activity [D055724]; площадь под кривой / area under curve [D019540]; интактные зубные ряды / intact dentition [D003815]; функциональная диагностика / functional diagnostics [D003933]; ортопедическая стоматология / prosthodontics [D011475]; окклюзия / dental occlusion [D003766]; жевательная функция / mastication [D008409].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Потапов В.П., Каменева Л.А., Юрченко И.О., Колматаева Д.Е. Изучение площади биоэлектрической активности жевательной группы мышц у пациентов с интактными зубными рядами. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2025;15(6):287–294. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.DENT.1

© Потапов В.П., Каменева Л.А., Юрченко И.О., Колматаева Д.Е., 2025
✉ Юрченко Иван Олегович, mr.niva@yandex.ru

STUDY OF THE AREA OF BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE MASSETER MUSCLE GROUP IN PATIENTS WITH INTACT DENTITIONS

Vladimir P. Potapov, Ludmila A. Kameneva, Ivan O. Yurchenko, Dina E. Kolmataeva

Samara state medical university, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

Abstract. *Aim.* To determine normative values of the area under the curve of bioelectric activity of masseter and temporal muscles in patients with intact dentitions and physiological occlusion. *Materials and methods.* Thirty-four patients (14 men and 20 women) aged 18–44 years with intact dentitions in the absence of third molars were examined. Electromyographic study was performed using a 4-channel "Synapsis" electromyograph by surface electromyography method. Bioelectric activity of masseter muscles (m. masseter) and temporal muscles (m. temporalis) was recorded bilaterally during three functional tests: relative physiological rest (10 seconds), maximum voluntary clenching (10 seconds), and arbitrary chewing of an almond kernel. The area under the electromyographic signal curve was analyzed as an integral indicator of muscle activity. *Results.* At rest, the mean values of bioelectric activity area were 25.2–27.7 μV×ms for all studied muscles without significant differences between them. During maximum clenching, a significant increase was recorded: for temporal muscles up to 318.4–326.8 μV×ms, for masseter muscles up to 533.4–572.1 μV×ms with masseter/temporalis ratio coefficient from 1.63 to 1.79. During arbitrary chewing, the activity area was 227.2–227.9 μV×ms for temporal muscles and 359.9–370.9 μV×ms for masseter muscles (coefficient 1.57–1.63). The activity area during maximum clenching exceeded the indicators during chewing by an average of 1.5 times. *Conclusion.* Reference values of bioelectric activity area of masticatory muscles in individuals with intact dentitions have been established. A regular predominance of masseter muscles over temporal muscles during functional loads was revealed, due to anatomical and physiological features and the nature of occlusal contacts. The obtained data can serve as a normative basis for diagnosing functional disorders of the masticatory apparatus and monitoring the effectiveness of prosthetic treatment.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Potapov V.P., Kameneva L.A., Yurchenko I.O., Kolmataeva D.E. Study of the area of bioelectric activity of the masseter muscle group in patients with intact dentitions. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):287–294. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.DENT.1

ВВЕДЕНИЕ

Современная ортопедическая стоматология располагает широким арсеналом диагностических методов, позволяющих проводить всестороннюю оценку состояния зубочелюстной системы. Особое место среди инструментальных методик занимает электромиография – высокоинформативный способ исследования функциональной активности жевательной мускулатуры. Метод базируется на фундаментальном принципе регистрации электрических потенциалов, генерируемых мышечными волокнами в процессе их сокращения и расслабления.

Электромиографическое обследование осуществляется путём размещения регистрирующих электродов на поверхности кожи в проекции исследуемых мышц. Данная неинвазивная технология обеспечивает получение объективных данных о сократительной способности мышечной ткани, её тонусе, степени синхронизации работы симметричных мышечных групп, а также о скорости проведения нервно-мышечного импульса по двигательным волокнам.

В клинической стоматологии электромиография находит применение при диагностике широкого спектра патологических состояний: дисфункций височно-нижнечелюстного сустава, миофасциальных болевых синдромов, парафункциональных нарушений жевательной мускулатуры, бруксизма. Кроме того, метод незаменим при планировании и контроле качества ортопедического и ортодонтического лечения, позволяя объективизировать функциональные изменения на различных этапах терапии.

Несмотря на широкое использование электромиографии в стоматологической практике, вопросы стандартизации методики и интерпретации получаемых данных продолжают оставаться актуальными. Особенно это касается количественных параметров биоэлектрической активности, среди которых площадь под кривой электромиографического сигнала представляет особый интерес, поскольку данный показатель интегрально отражает как амплитудные, так и временные характеристики мышечного ответа.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Функциональная диагностика состояния жевательных мышц представляет собой важнейший компонент комплексного стоматологического обследования пациентов. Нарушения в работе мышечного аппарата челюстно-лицевой области могут выступать как первичным этиологическим фактором, так и следствием различных патологических процессов в зубочелюстной системе. Клинические проявления мышечной дисфункции включают болевой синдром различной интенсивности и локализации, ограничение амплитуды движений нижней челюсти, асимметрию лица, головные боли, нарушения осанки [1–4].

Традиционные методы клинического обследования, основанные на пальпации мышц и субъективной оценке их тонуса, не всегда позволяют получить достоверную информацию о характере и степени выраженности функциональных нарушений. Электромиография, напротив, предоставляет объективные количественные данные, что существенно по-

вышает точность диагностики и даёт возможность документировать динамику состояния пациента в процессе лечения.

Особую ценность электромиографическое исследование приобретает при необходимости проведения дифференциальной диагностики между различными формами патологии височно-нижнечелюстного сустава и мышечными дисфункциями, а также при оценке адаптации мышечной системы к новым окклюзионным соотношениям после ортопедического или ортодонтического вмешательства [2]. Метод позволяет выявить компенсаторные механизмы, оценить степень их эффективности и своевременно скорректировать план лечения при выявлении неблагоприятных тенденций.

В настоящее время в клинической практике наиболее часто анализируются амплитудные характеристики биоэлектрических потенциалов мышц, а также временные параметры их активности, выражаемые через так называемый «коэффициент К» – отношение длительности активной фазы к периоду покоя. Однако из всего многообразия количественных показателей электромиографии площадь под кривой биоэлектрической активности используется в исследовательских и клинических целях значительно реже, хотя именно этот параметр позволяет получить наиболее полную интегральную характеристику функционального состояния мышцы [5].

Площадь под кривой электромиографического сигнала представляет собой математический интеграл амплитуды биопотенциалов по времени и измеряется в микровольт-миллисекундах (мкВ×мс). Данный показатель одновременно учитывает как силу мышечного сокращения (отражаемую амплитудой сигнала), так и продолжительность периода возбуждения мышечных волокон, что делает его чрезвычайно информативным для характеристики общей функциональной активности мышцы в конкретный момент времени или при выполнении определенного двигательного акта.

Недостаточная представленность в научной литературе нормативных значений площади биоэлектрической активности жевательных мышц у лиц с физиологической окклюзией и интактными зубными рядами определяет актуальность настоящего исследования. Установление референсных величин данного показателя создаст основу для более точной интерпретации результатов электромиографического обследования пациентов с различной стоматологической патологией и позволит объективизировать критерии эффективности проводимого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены на базе кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Все пациенты были предварительно информированы о целях, методах и безопасности предстоящего обследования, после чего давали добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора пациентов

В исследование включены 34 пациента (14 мужчин и 20 женщин) в возрастном диапазоне от 18 до 44 лет, обратившихся на профилактический осмотр к врачу-стоматологу. Основными критериями включения служили: наличие интактных зубных рядов при отсутствии третьих моляров, физиологический характер окклюзионных соотношений, отсутствие жалоб на болевые ощущения в области жевательных мышц и височно-нижнечелюстных суставов, отсутствие в анамнезе указаний на бруксизм или другие парафункциональные нарушения.

Критериями исключения являлись: наличие соматических заболеваний в стадии обострения, неврологическая патология, приём миорелаксантов или других препаратов, влияющих на мышечный тонус, наличие ортопедических или ортодонтических конструкций в полости рта, дефекты зубных рядов любой протяжённости, патологическая стираемость твёрдых тканей зубов.

Аппаратура и методика регистрации

Электромиографическое исследование выполняли на 4-канальном электромиографе «Синапсис» производства компании «Нейротех» (Россия). Применяли неинвазивный метод поверхностной электромиографии, характеризующийся высокой безопасностью и хорошей воспроизводимостью результатов.

Перед началом исследования пациента усаживали в стоматологическое кресло в комфортном положении с прямой спиной и фиксированной головой. Проводили тщательную психологическую подготовку, объясняя безопасность и безболезненность процедуры, что способствовало максимальному расслаблению и снижению уровня тревожности, способных исказить результаты исследования.

Для обеспечения качественного электрического контакта кожу в местах предполагаемой фиксации электродов обезжиривали 70% раствором этилового спирта. Использовали одноразовые самоклеящиеся накожные электроды с серебряно-хлоридным покрытием. На активную поверхность электродов наносили тонкий слой электропроводной пасты для минимизации межэлектродного сопротивления и улучшения качества регистрируемого сигнала.

Определение моторных точек – областей наибольшей электрической активности мышц – осуществляли следующим образом: пациента про-

сили плотно сжать зубы в положении центральной окклюзии, после чего проводили билатеральную пальпацию для выявления участков максимальной плотности и напряжения собственно жевательных мышц (m. masseter) и передних пучков височных мышц (m. temporalis, pars anterior). В этих точках фиксировали активные электроды. Заземляющий электрод, также предварительно покрытый электропроводной пастой, закрепляли на запястье пациента.

Функциональные пробы

После размещения электродов приступали к регистрации биоэлектрической активности мышц при выполнении трёх стандартных функциональных проб, моделирующих различные состояния жевательного аппарата.

Первая функциональная проба – относительный физиологический покой. Пациента просили максимально расслабиться, принять комфортную позу, слегка приоткрыть рот (межокклюзионное расстояние 2–3 мм), не напрягая мышцы лица. В течение 10 секунд производили непрерывную регистрацию биоэлектрических потенциалов собственно жевательных и височных мышц билатерально. Данная проба характеризует базальный тонус мышц в условиях минимальной физиологической активности (рис. 1А).

Вторая функциональная проба – максимальное произвольное сжатие челюстей. Пациента инструктировали сомкнуть зубные ряды в положении центральной окклюзии и развить максимальное волевое усилие, сжимая челюсти как можно сильнее в течение 10 секунд. Регистрацию биоэлектрической активности проводили непрерывно на протяжении всего периода выполнения пробы. Данный тест позволяет оценить максимальную функциональную способность жевательных мышц и степень их координированной работы при предельном напряжении (рис. 1Б).

Третья функциональная проба – произвольное жевание. Для стандартизации жевательной нагрузки каждому пациенту выдавали одно ядро миндального ореха массой приблизительно 1 грамм. Пациенту предлагали пережёвывать орех в привычном для него темпе и на привычной стороне. Регистрацию биоэлектрической активности мышц осуществляли непрерывно с момента начала жевания до возникновения рефлекса глотания, что соответствует полному циклу измельчения и подготовки пищевого комка. Эта проба моделирует естественную функциональную активность жевательного аппарата (рис. 1В).

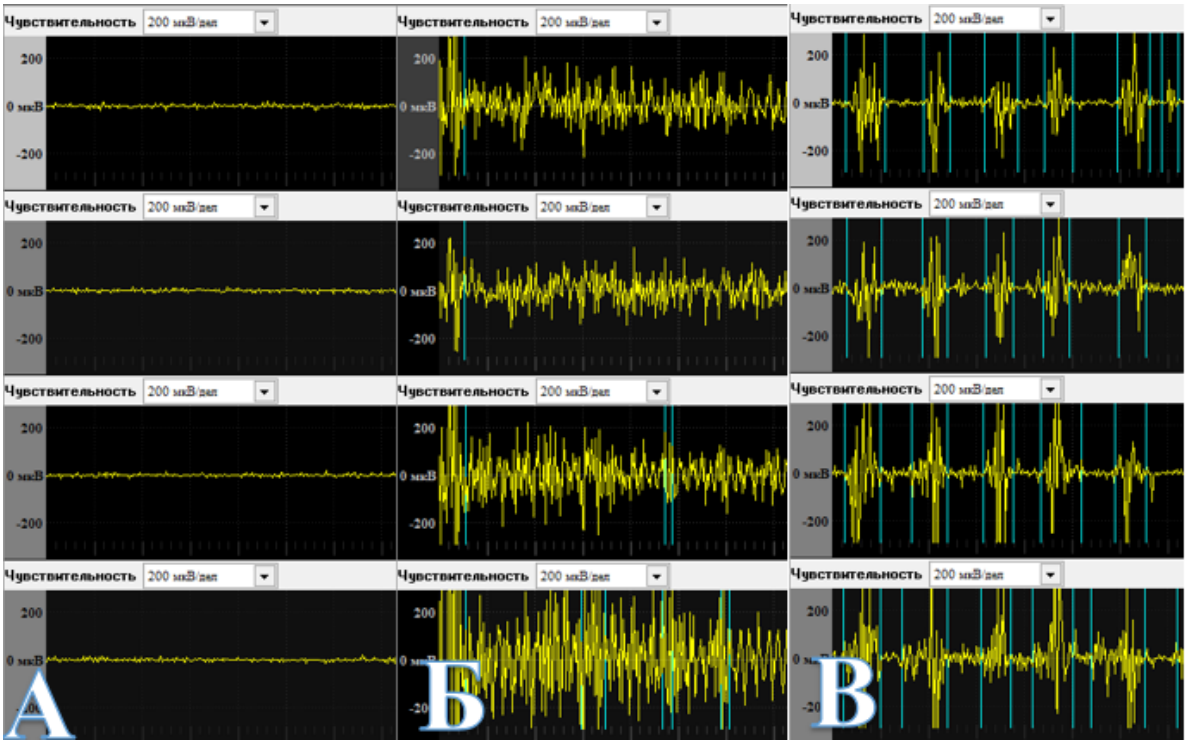


Рисунок 1. Графики БЭА собственно жевательной и височных мышц с двух сторон: **А** – в покое; **Б** – при максимальном сжатии; **В** – при произвольном жевании миндаля

Figure 1. Graphs of BEA of the chewing and temporal muscles on both sides: **А** – at rest; **Б** – at maximum compression; **В** – when chewing almond nut

Анализ электромиографических данных

Площадь под кривой электромиографического сигнала вычисляли путём численного интегрирования зарегистрированной электрической активности по времени. Данный показатель выражали в микровольт-миллисекундах (мкВ×мс) и рассчитывали для каждой из четырёх исследуемых мышц: правой собственно жевательной (masseter dexter, MD), левой собственно жевательной (masseter sinister, MS), правой височной (temporalis dexter, TD) и левой височной (temporalis sinister, TS).

Математически площадь под кривой представляет собой определенный интеграл функции амплитуды электромиографического сигнала E(t) в пределах времени регистрации от t_1 до t_2:

$$S=\int [t_1 \text{ to } t_2] |E(t)| dt,$$

где S – площадь под кривой (мкВ×мс), E(t) – амплитуда электромиографического сигнала в момент времени t (мкВ), t_1 и t_2 – начальный и конечный моменты времени регистрации (мс).

Чем больше величина площади под кривой, тем выше суммарный уровень активности мышечных волокон в анализируемый период времени, что отражает как интенсивность мышечного сокращения, так и продолжительность периода активации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов описательной статистики. Для каждой мышцы при выполнении каждой функциональной пробы рассчитывали среднее арифметическое значение площади под кривой. Также вычисляли процентное распределение активности между различными мышечными группами и коэффициенты соотношения активности собственно жевательных мышц к височным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биоэлектрическая активность в состоянии относительного покоя

Анализ электромиографических данных, полученных при выполнении первой функциональной пробы, выявил равномерное распределение биоэлектрической активности между всеми исследуемыми мышцами. Средние значения площади под кривой составили: для левой височной мышцы (TS) – 27,7 мкВ×мс, левой собственно жевательной мышцы (MS) – 26,2 мкВ×мс, правой собственно жевательной мышцы (MD) – 25,2 мкВ×мс, правой височной мышцы (TD) – 27,3 мкВ×мс.

Статистический анализ не выявил достоверных различий между показателями активности симметричных мышц, что свидетельствует о сбалансированном мышечном балансе и отсутствии латерализации тонуса в состоянии покоя у обследованных лиц с интактными зубными рядами. Близкие значения площади активности височных и собственно жевательных мышц также указывают на физиологический характер базального мышечного тонуса, характерный для нормально функционирующей зубочелюстной системы.

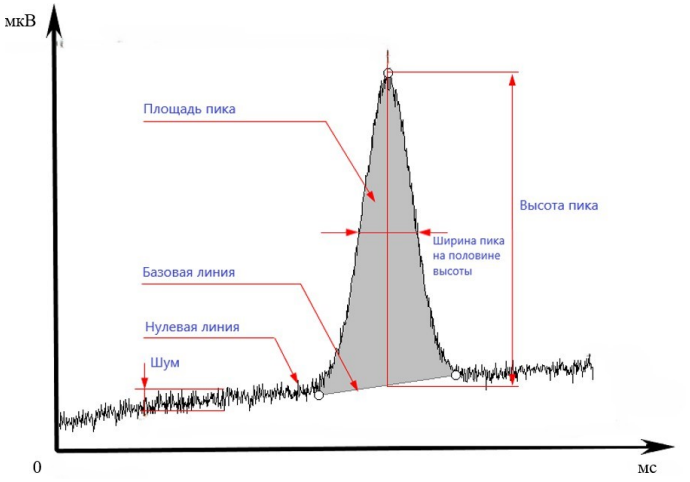


Рисунок 2. Схема биоэлектрического потенциала с указанием его составляющих
Figure 2. Bioelectric potential diagram with its components

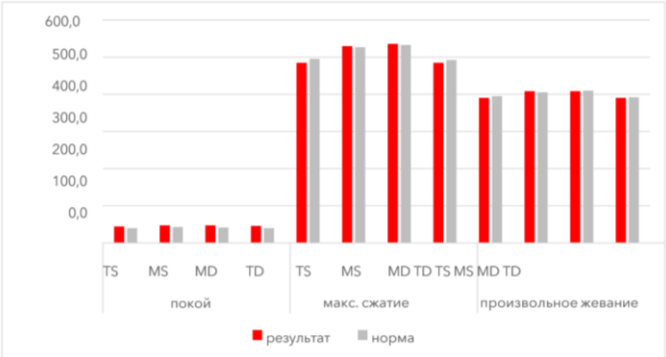


Рисунок 3. Результаты электромиографии у пациентов основной группы в трёх функциональных пробах после рационального протезирования в конструктивном прикусе в сравнении с нормой. MD – masseter dexter; TD – temporalis dexter; MS – masseter sinister; TS – temporalis sinister
Figure 3. Electromyography results in patients of the main group in three functional samples after rational testing in a constructive bite in comparison with the norm. MD – masseter dexter; TD – temporalis dexter; MS – masseter sinister; TS – temporalis sinister

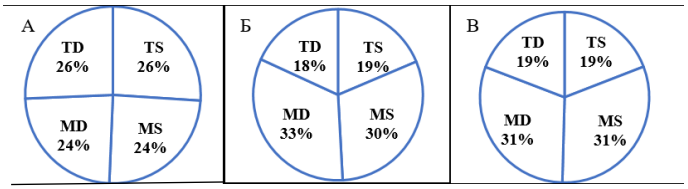


Рисунок 4. Процентное соотношение площади активности исследуемых мышц при электромиографии с интактными зубными рядами: **А** – в покое; **Б** – при максимальном сжатии; **В** – при произвольном жевании ядра ореха
Figure 4. Percentage of the area of activity of the studied muscles on electromyography with intact dentition: **A** – at rest; **Б** – at maximum compression; **B** – with arbitrary chewing of the nut kernel

Полученные результаты согласуются с классическими представлениями о том, что в состоянии относительного физиологического покоя, когда отсутствуют окклюзионные контакты и не выполняются функциональные нагрузки, жевательные мышцы демонстрируют минимальную, но относительно равномерную электрическую активность, необходимую для поддержания постурального тонуса нижней челюсти.

Биоэлектрическая активность при максимальном произвольном сжатии

При выполнении второй функциональной пробы зарегистрированы существенно более высокие значения площади биоэлектрической активности по сравнению с состоянием покоя, что закономерно отражает значительное увеличение мышечного напряжения при максимальном волевом усилии. Средние показатели составили: TS – 326,8 мкВ×мс, MS – 533,4 мкВ×мс, MD – 572,1 мкВ×мс, TD – 318,4 мкВ×мс.

Важной особенностью электромиографической картины при максимальном сжатии явилось закономерное преобладание активности собственно жевательных мышц над височными. Количественное соотношение активности левой собственно жевательной мышцы к левой височной (MS/TS) составило 1,63, а правой собственно жевательной к правой височной (MD/TD) – 1,79. Таким образом, собственно жевательные мышцы демонстрировали в среднем на 60–80% большую площадь биоэлектрической активности по сравнению с височными при выполнении максимального сжатия челюстей.

Данное явление имеет чёткое анатомо-физиологическое обоснование. Собственно жевательная мышца характеризуется большей абсолютной силой сокращения благодаря особенностям своего строения: более массивному брюшку, короткому плечу рычага и выраженному физиологическому поперечному сечению. При максимальном произвольном сжатии в положении центральной окклюзии формируются множественные межзубные контакты, обеспечивающие оптимальные биомеханические условия для развития усилия преимущественно собственно жевательными мышцами, вектор тяги которых наиболее благоприятен для реализации вертикального компонента силы.

Биоэлектрическая активность при произвольном жевании

Электромиографическая картина при выполнении третьей функциональной пробы характеризовалась промежуточными значениями площади активности между показателями покоя и максимального сжатия. Средние количественные значения составили: TS – 227,2 мкВ×мс, MS – 370,9 мкВ×мс, MD – 359,9 мкВ×мс, TD – 227,9 мкВ×мс.

При произвольном жевании также сохранялось преобладание собственно жевательных мышц над височными, хотя выраженность этого различия была несколько меньшей по сравнению с максимальным сжатием. Коэффициент соотношения MS/TS составил 1,63, MD/TD – 1,57, что указывает на примерно 55–65% превышение активности собственно жевательных мышц.

Важно отметить, что площадь биоэлектрической активности всех исследуемых мышц при максимальном произвольном сжатии превышала аналогичные показатели при жевании приблизительно в 1,5 раза. Это соотношение отражает различие между предельным волевым напряжением мышц и физиологической жевательной функцией, при которой не требуется развития максимальных усилий, а мышечная активность носит более экономный и ритмичный характер.

Таблица 1. Показатели средней площади под кривой БЭА исследуемых мышц с интактными зубными рядами (мкВ×мс)
Table 1. Mean Area Under the Bioelectric Curve of Intact Muscles (μV × ms)

Проба покоя				Макс. сжатие				Произвольное жевание			
TS	MS	MD	TD	TS	MS	MD	TD	TS	MS	MD	TD
27,7	26,2	25,2	27,3	326,8	533,4	572,1	318,4	227,2	370,9	359,9	227,9

Сравнительный анализ функциональных проб

Комплексный анализ полученных данных позволяет сформулировать следующие закономерности биоэлектрической активности жевательных мышц у лиц с интактными зубными рядами:

• В состоянии относительного покоя все исследуемые мышцы демонстрируют минимальную и равномерно распределённую активность без достоверных различий между симметричными группами и между собственно жевательными и височными мышцами.

• При функциональных нагрузках (максимальное сжатие и жевание) закономерно возрастает площадь биоэлектрической активности всех мышц, причём собственно жевательные мышцы демонстрируют значительно большую активность по сравнению с височными.

• Максимальное произвольное сжатие характеризуется наибольшими показателями площади активности, что в среднем в 1,5 раза превышает значения при произвольном жевании и более чем в 10 раз показатели покоя.

• Сохраняется относительная симметричность активности правых и левых мышц при всех функциональных пробах, что свидетельствует о сбалансированной работе жевательного аппарата у обследованных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с современными представлениями о биомеханике жевательного аппарата и за-

кономерностях распределения мышечной активности при различных функциональных состояниях зубочелюстной системы.

Равномерное распределение биоэлектрической активности в состоянии покоя отражает физиологический баланс мышечного тонуса, необходимый для поддержания постурального положения нижней челюсти. Отсутствие асимметрии и преобладания какой-либо мышечной группы является важным критерием нормального функционирования и свидетельствует об отсутствии компенсаторных механизмов, характерных для патологических состояний.

Преобладание собственно жевательных мышц над височными при функциональных нагрузках имеет многофакторную природу. Во-первых, это обусловлено анатомическими особенностями: собственно жевательная мышца обладает большим физиологическим поперечным сечением и, соответственно, большей абсолютной силой сокращения. Во-вторых, направление мышечных волокон m. masseter оптимально соответствует вектору силы, необходимому для осуществления вертикального компонента жевательных движений и максимального межокклюзионного давления.

В-третьих, при наличии множественных межзубных контактов, характерных для интактных зубных рядов, создаются благоприятные биомеханические условия для реализации силового потенциала именно собственно жевательных мышц. Височная мышца, помимо вертикального компонента, обеспечивает значительный сагиттальный компонент движения нижней челюсти, что делает её особенно важной при динамических окклюзионных контактах и боковых жевательных движениях.

Установленное соотношение площади активности при максимальном сжатии к показателям при жевании (приблизительно 1,5:1) отражает адаптационные механизмы нервно-мышечной системы. При выполнении естественной жевательной функции не требуется постоянного развития максимальных усилий – мышцы работают в более экономичном режиме, обеспечивающем эффективное измельчение пищи при оптимальных энергетических затратах.

Клиническое значение полученных результатов заключается в формировании базы нормативных данных, которые могут служить референсными значениями при электромиографическом обследовании пациентов с различной стоматологической патологией. Отклонения от установленных норм могут указывать на наличие функциональных нарушений, требующих коррекции.

Например, снижение площади активности собственно жевательных мышц или нарушение соотношения между жевательными и височными мышцами может свидетельствовать о дисфункции жевательного аппарата, наличии болевого синдрома, ведущего к защитному ограничению мышечной активности, или о неоптимальных окклюзионных соотношениях. Асимметрия активности правых и левых мышц может указывать на односторонние нарушения или привычку к одностороннему жеванию.

Важно подчеркнуть, что площадь под кривой биоэлектрической активности как интегральный показатель обладает рядом преимуществ перед изолированной оценкой амплитудных или временных характеристик. Этот параметр одновременно учитывает как силу мышечного сокращения, так и продолжительность периода активации, что делает его особенно информативным для характеристики общей функциональной способности мышцы и её энергетических затрат при выполнении определённой работы.

ВЫВОДЫ

Установлены нормативные значения площади под кривой биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц у лиц с интактными зубными рядами при выполнении трёх функциональных проб: относительного покоя, максимального произвольного сжатия челюстей и произвольного жевания.

В состоянии относительного физиологического покоя площадь биоэлектрической активности всех исследуемых мышц характеризуется равномерным распределением со средними значениями в диапазоне 25–28 мкВ×мс, что отражает сбалансированный мышечный тонус при физиологической окклюзии.

При максимальном произвольном сжатии челюстей и произвольном жевании закономерно наблюдается преобладание активности собственно жевательных мышц над височными с коэффициентом соотношения от 1,57 до 1,79, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями мышечного аппарата и характером множественных межзубных контактов.

Площадь биоэлектрической активности жевательных мышц при максимальном произвольном сжатии превышает аналогичные показатели при произвольном жевании приблизительно в 1,5 раза, что отражает различие между предельным волевым напряжением и физиологической функциональной нагрузкой.

Полученные результаты соответствуют существующим представлениям о нормальном функционировании зубочелюстной системы и могут служить референсными значениями для клинической интерпретации данных электромиографического обследования пациентов с различной стоматологической патологией.

Площадь под кривой биоэлектрической активности как интегральный показатель, учитывающий одновременно амплитудные и временные характеристики мышечного ответа, представляет собой перспективный параметр для объективной оценки функционального состояния жевательных мышц и контроля эффективности ортопедического и ортодонтического лечения.

Литература [References]

1 Булычева Д.С., Постников М.А., Булычева Е.А. Оптимизация тактики лечения функциональных расстройств жевательных мышц. Бюллетень медицинской науки. 2020;4(20):20-24. Bulycheva D.S., Postnikov M.A., Bulycheva E.A. Optimization of tactics of treatment of functional disorders of chewing muscles. Bulletin of Medical Science. 2020;4(20):20-24. (In Russ.)

2 Лепилин А.В., Коннов В.В., Багарян Е.А., Батусов Н.А. Методы обследования пациентов с патологией височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):914-918. Lepilin A.V., Konnov V.V., Bagaryan E.A., Batusov N.A. Methods of examination of patients with pathology of temporomandibular joints and masticatory muscles (review). Saratov Scientific and Medical Journal. 2011;7(4):914-918. (In Russ.)

3 Бобылева В.О., Нуриева Н.С., Воронина Е.А. Анализ результатов электромиографии жевательных мышц в различные временные интервалы у пациентов с сохранными зубными рядами без патологии височно-нижнечелюстного сустава. *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения*: сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 17-18 апреля 2024 г. Т. 2. Екатеринбург: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2024. Bobyleva VO, Nurieva NS, Voronina EA. Analysis of the results of electromyography of masticatory muscles at various time intervals in patients with preserved dentition without pathology of the temporomandibular joint. Topical issues of modern medical science and health care: a collection of articles of the IX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, April 17-18, 2024 T. 2. Yekaterinburg: FSBEI HE USMU of the Ministry of Health of Russia, 2024.

4 Тлустенко В.С. Цифровая диагностика парафункциональных нарушений жевательных мышц при повышенном стирании зубов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки*. 2024;94. Tlustenko V.S. Digital diagnosis of parafunctional disorders of masticatory muscles with increased tooth abrasion. News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Social, humanitarian, biomedical sciences. 2024;94.

5 Слабковский Р.И., Дробышева Н.С., Слабковская А.Б. Значение кинезиотейпирования в реабилитации пациентов после ортогнатической операции. *Эндодонтия Today*. 2025;23(1):158-169. 5 Slabkovsky R.I., Drobysheva N.S., Slabkovskaya A.B. The value of kinesiotaping in the rehabilitation of patients after ortho-gnatic surgery. Today endodontics. 2025;23(1):158-169. (In Russ.)

6 Hugger A, Hugger S, Schindler HJ. Surface electromyography of the masticatory muscles for application in dental practice. *Current evidence and future developments. Int J Comput Dent*. 2008;11(2):81-106.

7 Castroflorio T, Icardi K, Torsello F, Deregibus A, Debernardi C, Bracco P. Reproducibility of surface EMG in the human masseter and anterior temporalis muscle areas. *Cranio*. 2005;23(2):130-137. https://doi.org/10.1179/crn.2005.018

8 Tartaglia GM, Testori T, Pallavera A, Marelli B, Sforza C. Electromyographic analysis of masticatory and neck muscles in subjects with natural dentition, teeth-supported and implant-supported prostheses. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(10):1081-1088. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01574.x

9 Sforza C, Rosati R, De Menezes M, Musto F, Toma M. EMG analysis of trapezius and masticatory muscles: experimental protocol and data reproducibility. *J Oral Rehabil*. 2011;38(9):648-654. https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2011.02208.x

10 Grubwieser G, Flatz A, Grunert I, et al. Quantitative analysis of masseter and temporalis EMGs: a comparison of anterior guided versus balanced occlusal concepts in patients wearing complete dentures. *J Oral Rehabil*. 1999;26(9):731-736. https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.1999.00438.x

11 Ferrario VF, Tartaglia GM, Galletta A, Grassi GP, Sforza C. The influence of occlusion on jaw and neck muscle activity: a surface EMG study in healthy young adults. *J Oral Rehabil*. 2006;33(5):341-348. https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2005.01558.x

12 Piancino MG, Falla D, Merlo A, et al. Effects of therapy on masseter activity and chewing kinematics in patients with unilateral posterior crossbite. *Arch Oral Biol*. 2016;67:61-67. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.03.013

13 Gomes SG, Custodio W, Jufer JS, Del Bel CA, Garcia RC. Mastication, EMG activity and occlusal contact area in subjects with different facial types. *Cranio*. 2010;28(4):274-279. https://doi.org/10.1179/crn.2010.035

14 Hugger S, Schindler HJ, Kordass B, Hugger A. Surface EMG of the masticatory muscles (part 2): fatigue testing, mastication analysis and influence of different factors. *Int J Comput Dent*. 2013;16(1):37-58.

Авторская справка

Потапов Владимир Петрович
Д-р мед. наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет.
Вклад автора: разработка концепции исследования.

Каменева Людмила Алексеевна
Канд. мед. работ, доцент кафедры ортопедической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет.
Вклад автора: научное редактирование текста работы.

Юрченко Иван Олегович
Ассистент кафедры ортопедической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет.
Вклад автора: сбор и обработка материала, написание текста работы.

Колматаева Дина Евгеньевна
Аспирант кафедры ортопедической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет.
Вклад автора: сбор и обработка материала, написание текста работы.

Author's reference

Vladimir P. Potapov
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Orthopedic Stomato-Logia, Samara State Medical University.
Author's contribution: development of the research concept.

Lyudmila A. Kameneva
Kanda region. honey. works, associate professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University.
Author's contribution: scientific editing of the text of the work.

Ivan O. Yurchenko
Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Samar State Medical University.
Author's contribution: collection and processing of material, writing the text of the work.

Dina E. Kolmataeva
Graduate student of the Department of Orthopedic Dentistry, Samar State Medical University.
Author's contribution: collection and processing of material, writing the text of the work.

Статья поступила 17.11.2025
Одобрена после рецензирования 28.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received November 17th 2025
Approwed after reviewing December, 28th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MIM.1
УДК 616.37-002-06:616.34-005.1-073.43

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОКЛЮЗИОННОЙ ИШЕМИИ КИШЕЧНИКА ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

О.А. Алексеечкина, Л.Т. Хамидова, Е.С. Владимирова, Г.П. Титова, А.В. Гришин

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия

Резюме. *Актуальность.* Известно, что острый тяжёлый панкреатит (ОТП) сопровождается нарушениями водно–электролитного обмена с развитием дегидратации, гиперкоагуляции, гипоперфузии внутренних органов, что приводит к закономерному поражению микроциркуляторного русла кишечной стенки, способствует развитию неокклюзионной ишемии кишечника и сопровождается высоким риском сепсиса и летального исхода. *Цель:* выявить особенности ультразвуковой диагностики неокклюзионной ишемии кишечника при остром тяжёлом панкреатите и сопоставить с морфологическими данными аутопсии. *Материалы и методы.* Проанализированы результаты ультразвукового исследования кишечника у 25 пациентов с острым тяжёлым панкреатитом. Критерии включения: острый тяжёлый панкреатит, оценка степени тяжести пациентов по шкале SOFA – 5–12 баллов, APACHE 2 – 15–38 баллов. Исследование органов брюшной полости проводили на ультразвуковых приборах среднего класса (SAMSUNG HS-60 RUS), конвексным 3,5 мГц и линейным 7,5 мГц датчиками. По срокам возникновения ишемических изменений кишечника выделены две группы больных: 1 группа – ишемия кишечника в ранние сроки (до 7 суток с момента заболевания) – 18 человек, 2 группа – в поздние сроки (от 7 суток и позднее) – 7 пациентов. Морфологические и гистологические исследования выполнены в 22 случаях. *Результаты.* По данным УЗИ у всех пациентов с ОТП с первых суток нахождения в стационаре были выявлены признаки пареза кишечника с расширением просвета тонкой кишки до 3,5 см, перистальтика отсутствовала. Ткани брыжейки средней эхогенности были слоистой структуры. На 3–7 сутки с момента поступления в стационар при УЗИ на фоне пареза кишечника выявлены изменения стенок тонкой кишки: лоцировался спазмированный фрагмент тонкой кишки без перистальтики, распластанный на инфильтрированной брыжейке повышенной эхогенности, в 3-х случаях в режиме ЦДК кровоток в стенках тонкой кишки не получен, в 8 случаях прослеживался артериальный кровоток только по брыжеечному краю кишки. В поздние сроки (7–21 сутки) выявлены признаки отёка стенки тонкой кишки с единичными мелкими гиперэхогенными включениями в структуре стенок (пузырьками газа). Изменения толстой кишки с утолщением стенок различных отделов до 7–10 мм, структура стенки пониженной эхогенности с инфильтрацией подслизистого слоя. В режиме ЦДК получить артериальный спектр не удалось. Гистологические изменения в слизистой оболочке кишечника варьировали от острых некробиотических до завершённых некротических. Так, в одних участках толстой или тонкой кишок преобладали острые сосудистые изменения с кровоизлияниями в слизистой оболочке толстой кишки, в других были завершённые некрозы слизистой оболочки с полным нарушением строения. *Заключение.* Ультразвуковое исследование с применением цветного допплеровского картирования, проводимое в динамике, даёт возможность оценки состояния стенок тонкой и толстой кишок, что позволяет сделать вывод о наличии воспалительных или ишемических изменений в стенках тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: неокклюзионная ишемия кишечника / nonocclusive mesenteric ischemia [D065666 (Mesenteric Ischemia)]; панкреонекроз / pancreatic necrosis [D019283 (Pancreatitis, Acute Necrotizing)]; ультразвуковая диагностика / ultrasound diagnosis [D014463 (Ultrasonography)]; острый панкреатит / acute pancreatitis [D010195]; допплерография / Doppler ultrasonography [D018608 (Ultrasonography, Doppler)]; ишемия тонкой кишки / small bowel ischemia [D065666 (Mesenteric Ischemia)]; ишемия толстой кишки / colonic ischemia [D017091 (Colitis, Ischemic)]; осложнения панкреатита / pancreatitis complications [D010195 (Pancreatitis)]; кишечная непроходимость / intestinal obstruction [D007415]; морфология / morphology [D009682 (Pathology)].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Алексеечкина О.А., Хамидова Л.Т., Владимирова Е.С., Титова Г.П., Гришин А.В. Ультразвуковая диагностика неокклюзионной ишемии кишечника при панкреонекрозе. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):295–303. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MIM.1

© Алексеечкина О.А., Хамидова Л.Т., Владимирова Е.С., Титова Г.П., Гришин А.В., 2025
✉ Алексеечкина Ольга Анатольевна, oalekseechkina@mail.ru

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF NON-OCCLUSIVE INTESTINAL ISCHEMIA IN PANCREATIC NECROSIS

Ol'ga A. Alekseechkina, Layla" T. Khamidova, Elizaveta S. Vladimirova, Galina P. Titova, Aleksandr V. Grishin

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow, 129090, Russia

Abstract. *Relevance.* It is known that acute severe pancreatitis (ASP) is accompanied by water-electrolyte metabolism disorders with the development of dehydration, hypercoagulation, hypoperfusion of internal organs, which leads to a natural lesion of the microcirculatory bed of the intestinal wall, contributes to the development of non-occlusive intestinal ischemia and is accompanied by a high risk of sepsis and death. *Objective:* to identify the features of ultrasound diagnostics of non-occlusive intestinal ischemia in acute severe pancreatitis and compare with morphological data of autopsy. *Materials and methods.* The results of intestinal ultrasound examination in 25 patients with acute severe pancreatitis were analyzed. Inclusion criteria: acute severe pancreatitis, assessment of the severity of patients according to the SOFA scale - 5-12 points, APACHE 2 - 15-38 points. Abdominal examination was performed using a mid-range ultrasound device (SAMSUNG HS-60 RUS) with a 3.5 MHz convex and 7.5 MHz linear transducers. Two groups of patients were divided based on the timing of intestinal ischemic changes: Group 1 – early intestinal ischemia (up to 7 days after the onset of the disease) – 18 patients; Group 2 – late intestinal ischemia (from 7 days onward) – 7 patients. Morphological and histological studies were performed in 22 cases. *Results.* According to ultrasound data, all patients with OLT showed signs of intestinal paresis with small intestinal lumen dilation up to 3.5 cm and no peristalsis from the first day of hospital stay. Mesenteric tissues were of medium echogenicity and had a layered structure. On days 3–7 from the moment of admission to the hospital, ultrasound examination revealed changes in the walls of the small intestine against the background of intestinal paresis: a spasmodic fragment of the small intestine without peristalsis was located, flattened on the infiltrated mesentery of increased echogenicity. In 3 cases, blood flow in the walls of the small intestine was not obtained in the color Doppler mode, in 8 cases, arterial blood flow was traced only along the mesenteric edge of the intestine. In the later stages (7–21 days), signs of edema of the small intestinal wall with single small hyperechoic inclusions in the wall structure (gas bubbles) were revealed. Changes in the colon with thickening of the walls of various sections up to 7–10 mm, wall structure of decreased echogenicity with infiltration of the submucosal layer. It was not possible to obtain an arterial spectrum in the color Doppler mode. Histological changes in the intestinal mucosa ranged from acute necrobiotic to complete necrotic. Thus, in some areas of the colon and small intestine, acute vascular changes with hemorrhages in the colonic mucosa predominated, while in others, complete mucosal necrosis with complete structural disruption was observed. *Conclusion.* Dynamic color Doppler ultrasound allows for the assessment of the condition of the small and large intestinal walls, which allows for the determination of the presence of inflammatory or ischemic changes in the walls of the small and large intestines.

Conflict of interests. The author declares that there is no conflict of interest.

Financing. The authors state that there is no external funding for the study.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Alekseechkina O.A., Khamidova L.T., Vladimirova E.S., Titova G.P., Grishin A.V. Ultrasound diagnosis of non-occlusive intestinal ischemia in pancreatic necrosis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):295–303. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MIM.1

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый тяжёлый панкреатит (ОТП) остаётся актуальной проблемой в неотложной абдоминальной хирургии. Несмотря на определённые достижения в области хирургической тактики, а также в реаниматологии, результаты лечения пациентов с ОТП остаются неудовлетворительными [1–7]. Известно, что ОТП сопровождается нарушениями водно–электролитного обмена с развитием дегидратации, гиперкоагуляции, усугубляющих тканевую гипоксию и гипоперфузию внутренних органов. Эти нарушения приводят к закономерному поражению микроциркуляторного русла кишечной стенки, повреждению барьерной функции, развитию инфекционных осложнений, приводящих к развитию полиорганной недостаточности [5, 6, 8–11].

В ранние сроки происходит формирование динамической кишечной непроходимости с повышением внутрикишечного давления в тонкой кишке за счёт газообразующего эффекта патогенной микрофлоры [5]. Инфильтрация забрюшинной клетчатки и клетчатки связочного аппарата брюшной полости панкреатогенным экссудатом способствует развитию неокклюзионной ишемии кишечника, вследствие блокады проведения нервного импульса на высоте ферментной токсемии с реактивным отёком клетчатки [12]. Изменения стенки толстой кишки, такие как ишемия, перфорация при тяжёлом панкреонекрозе возникают в 15% случаев и ассоциированы с летальностью более 50% [4, 6, 9, 13, 14].

Диагностика этого состояния крайне сложна. Ишемические изменения в кишечной стенке маскируются выраженной интоксикацией, болевым синдромом, парезом кишечника на фоне панкреатогенного шока в первые трое суток с момента заболевания. В более поздние сроки, от 7 до 14 суток, ишемические изменения могут развиваться на фоне полиорганной дисфункции внутренних органов (ПОН), отягощающей состояние пациента и приводящей к тяжёлым осложнениям и летальным исходам.

ЦЕЛЬ: выявить особенности ультразвуковой диагностики неокклюзионной ишемии кишечника при остром тяжёлом панкреатите и сопоставить с морфологическими данными аутопсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За последние два года (2023–2024 гг.) в отделении реанимации проведены ультразвуковые исследования (УЗИ) у 150 пациентов с ОТП, что составило 30% от общего количества пациентов с острым пан-

креатитом, поступивших в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Ультразвуковые признаки неокклюзионной ишемии кишечника выявлены у 25 (16%) из 150 пациентов с ОТП, в том числе у 6 женщин и 19 мужчин, в возрасте от 30 до 77 лет (табл. 1). Степень тяжести пациентов с ОТП на момент поступления в стационар по шкале SOFA соответствовала 5–13 баллам, по шкале APACHE-2 – 15–38 баллам.

По срокам возникновения ишемических изменений кишечника выделены две группы пациентов: 1 группа – ишемия кишечника в ранние сроки (до 7 суток с момента заболевания) – 18 человек, 2 группа – в поздние сроки (от 7 суток и позднее) – 7 человек.

Таблица 1. Распределение пациентов с панкреонекрозом по полу, возрасту, оценке степени тяжести и проведённым оперативным вмешательствам (n=25)
Table 1. Distribution of patients with pancreatic necrosis by gender, age, severity assessment and surgical interventions performed (n=25)

Показатель		Группа 1 n=18 (72%)	Группа 2 n=7 (28%)	Всего n=25 (100%)
Пол	М, чел. (%)	13 (72%)	7	20 (80%)
	Ж, чел. (%)	5 (27%)	0	5 (20%)
Возраст	М, лет	53,3 (30–77)	55,6 (35–84)	–
	Ж, лет	52,5 (40–65)	–	–
Оценка тяжести состояния	SOFA, баллы	5–13	7–9	–
	APACHE-2, баллы	15–38	12–25	–
Проводимые оперативные вмешательства	Дренирование брюшной полости	18	7	25
	Дренирование сальниковой сумки	10	2	12
	Дренирование зон панкреатогенной деструкции	18	7	25
	Эмболизация селезеночной артерии	3	–	3
	Открытая операция	1	1	2
Всего		50	17	67

Всем пациентам с ОТП выполняли ультразвуковые исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства.

Ультразвуковые показатели верифицированы с данными аутопсии. Морфологические и гистологические исследования проведены в 72 случаях (за последние 2 года), неокклюзионные изменения кровообращения в стенках толстой и тонкой кишок выявлены у 22 (30%) пациентов. В 4 случаях ультразвуковые данные ишемии кишечной стенки морфологически не подтверждены.

По данным аутопсии в ранние сроки (от 3 до 7 суток) неокклюзионная ишемия кишечной стенки выявлена в 15 случаях, в поздние (от 7 до 21 суток) – в 7 случаях.

Исследование органов брюшной полости проводили на ультразвуковых приборах среднего класса (SAMSUNG HS-60 RUS), конвексным 3,5 мГц и линейным 7,5 мГц датчиками: исследовали на наличие свободной жидкости в брюшной полости, оценивали состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и связочного аппарата брюшной полости, забрюшинную клетчатку на предмет распространения деструктивного процесса. Также проводили УЗИ с применением допплерографии для выявления кровотока в тканях брыжейки и стенках тонкой и толстой кишок.

Петли тонкой кишки визуализировали при установке датчика слева продольно в мезо- и гипогастрии. Оценивали диаметр тонкой кишки, содержимое, перистальтику, толщину стенок в разных отделах тонкой кишки, складки слизистой. Исследовали толстую кишку: оценивали состояние гаустр, толщину и структуру стенок, клетчатку параколон справа и слева. Исследовали интраорганный кровоток в стенках тонкой и толстой кишок. После получения адекватной ультразвуковой картины фрагмента кишки в В-режиме, в стенках тонкой кишки чаще, по брыжеечному краю в режиме ЦДК в стенке тонкой кишки фиксировали наличие артериального кровотока в мелких сосудах.

Оценивали состояние брыжейки тонкой кишки, прослеживали слоистость тканей брыжейки, в режиме ЦДК визуализировали сосудистый пучок.

Гистологическое и гистохимическое изучение кишечной стенки тонкой и толстой кишок проводили после фиксации материала в 10% формалине, заливки в парафин с окраской парафиновых срезов гематоксином и эозином, окраска МСБ на фибрин. Микросъемку проводили на фото насадке Leica EC-3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 18 пациентов с выявленными признаками ишемии кишечника в ранние сроки (3–5 сутки) с момента заболевания при УЗИ регистрировали выраженный отёк и некроз поджелудочной железы с формированием острых жидкостных скоплений в связочном аппарате и забрюшинном пространстве. В 7 случаях ишемические изменения кишечника выявлены в поздние сроки (7–21 сутки) на стадии секвестрации и расплавления зон деструкции в сальниковой сумке, в тканях желудочно-ободочной связки, в клет-

чатке параколон и формирования органной дисфункции.

У всех пациентов с ОТП с первых суток нахождения в стационаре были выявлены признаки пареза кишечника, что выражалось в расширении просвета тонкой кишки, преимущественно в левых отделах брюшной полости диаметром 2,5–3,4 см, стенки не утолщены, в просвете жидкостное содержимое, перистальтика резко замедлена, либо отсутствовала (рис. 1).

На 3–7 сутки с момента поступления в стационар у трёх пациентов при УЗИ на фоне пареза кишечника выявлены изменения со стороны тонкой кишки: лоцировался спазмированный фрагмент тонкой кишки без перистальтики, распластанный на инфильтрированной брыжейке повышенной эхогенности, в режиме ЦДК кровоток в брыжеечном крае тонкой кишки не получен (рис. 2). В других отделах брюшной полости петли тонкой кишки умеренно расширены, в просвете с жидкостным содержимым, складки слизистой прослеживались, перистальтика не определялась, ткани брыжейки средней эхогенности слоистой структуры.

В четырёх случаях при УЗИ выявлен фрагмент тонкой кишки с отёчными стенками – структура пониженной эхогенности, также на инфильтрированной брыжейке, в режиме ЦДК кровоток по брыжеечному краю прослеживался.

У восьми пациентов с отёчными стенками тонкой кишки в режиме ЦДК прослеживался артериальный кровоток по брыжеечному краю кишки. В стенках противобрыжеечного края кровоток определить ни в одном случае не удалось. У этих пациентов при УЗИ отмечали фрагментарно утолщение стенок толстой кишки в разных отделах.

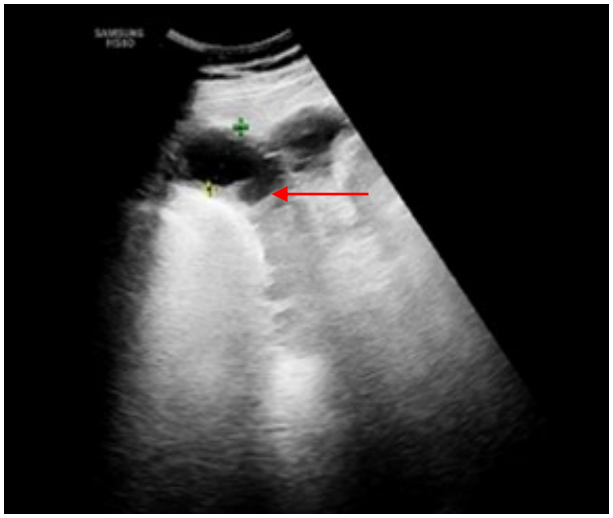


Рисунок 1. Эхограмма расширенного фрагмента тонкой кишки, прослеживаются складки слизистой, в просвете жидкостное содержимое
Figure 1. Echogram of a dilated fragment of the small intestine, mucosal folds are visible, and there is liquid content in the lumen.

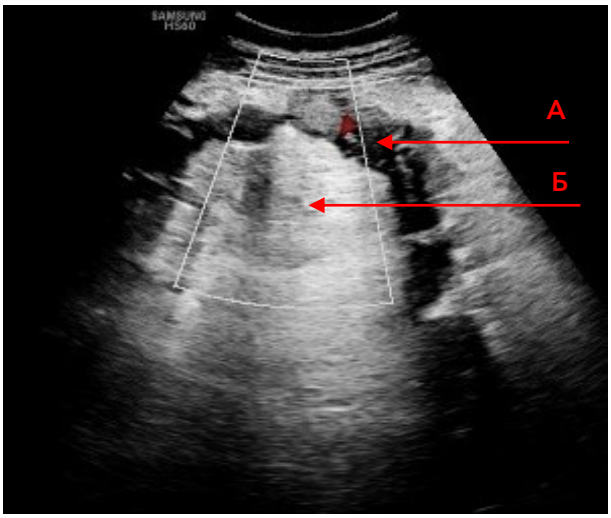


Рисунок 2. Эхограмма фрагмента тонкой кишки (**А**), распластанной на инфильтрированной брыжейке (**Б**) – воспалительный инфильтрат с вовлечением брыжейки и фрагмента тонкой кишки
Figure 2. Echogram of a fragment of the small intestine (**A**), spread on the infiltrated mesentery (**Б**) – inflammatory infiltrate involving the mesentery and a fragment of the small intestine

В поздние сроки (7–21 сутки) в трёх случаях лоцировался фрагмент тонкой кишки с отёком стенки пониженной эхогенности с мелкими гиперэхогенными включениями в структуре – пузырьками газа (рис. 3).

В трёх случаях были выявлены изменения только в толстой кишке в виде фрагментарного утолщения стенок с инфильтрацией подслизистого слоя в разных отделах толстой кишки.

Всего в 12 случаях из 25 в разные сроки (7–21 сутки) с момента поступления в стационар имелись изменения в стенках толстой кишки в виде утолщения стенок различных отделов толстой кишки, чаще всего, сигмовидной и слепой, что выражалось в утолщении стенок до 7–10 мм, структура стенки пониженной эхогенности с инфильтрацией подслизистого слоя повышенной эхогенности, просвет кишки был сужен. В режиме ЦДК получить артериальный спектр не удалось. Выявленные изменения стенок толстой кишки были расценены как воспалительные на фоне деструктивных изменений забрюшинной клетчатки (рис. 4).

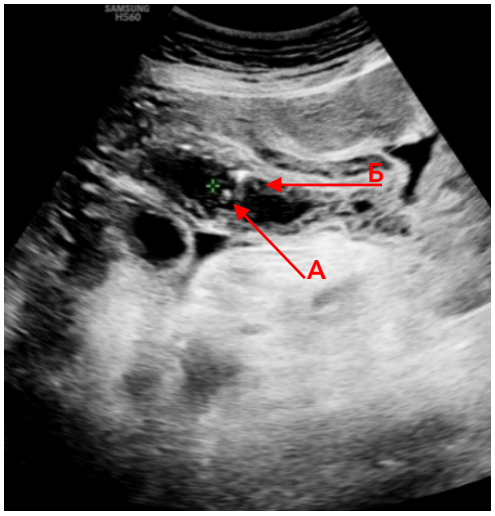


Рисунок 3. Эхограмма фрагмента подвздошной кишки с отёком стенки (**А**) и мелкими гиперэхогенными включениями в структуре стенки (**Б**)
Figure 3. Echogram of a fragment of the ileum with wall edema (**А**) and small hyperechoic inclusions in the wall structure (**Б**)

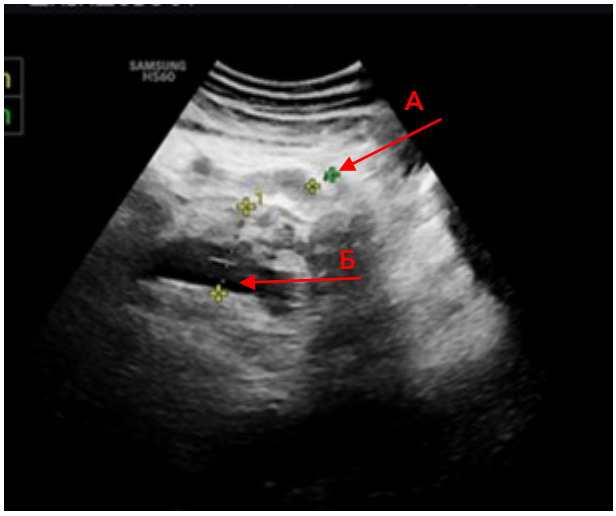


Рисунок 4. Эхограмма фрагмента толстой кишки с утолщенными стенками (**А**) на фоне деструктивных изменений клетчатки параколон (**Б**)
Figure 4. Echogram of a fragment of the colon with thickened walls (**А**) against the background of destructive changes in the paracolonic tissue (**Б**)

У четырёх пациентов с выявленными изменениями стенок тонкой кишки с подозрением на неокклюзионную ишемию кишечника при УЗИ на 5–7 сутки с момента заболевания, на аутопсии патологии со стороны тонкой кишки не выявлено, результаты исследования явились ложноположительными. Их анализ показал, что основанием подозревать наличие ишемии в двух наблюдениях послужил спазмированный фрагмент тонкой кишки на инфильтрированной брыжейке и в двух – отёчные стенки кишки без кровотока в режиме ЦДК.

У одного из пациентов с выявленными гиперэхогенными включениями в структуре стенки тонкой кишки наблюдались изменения толстой кишки на всём протяжении в виде утолщения стенок до 1,0 см с инфильтрацией подслизистого слоя, что было расценено нами как псевдомембранозный колит. Однако диагноз не подтвердился, анализы на токсины A и B Clostridium dificile отрицательные. По поводу выявленных изменений в стенках тонкой кишки пациент был взят на лапаротомию, интраоперационно изменений со стороны тонкой и толстой кишки и висцеральной брюшины не выявлено. Пациенту проведено УЗИ в послеоперационном периоде через 2 и 4 дня, изменения в стенках тонкой кишки не определялись, что указывает на возможность обратимости ишемических изменений при восстановлении гемодинамики.

При анализе умерших от панкреонекроза за последние два года в 22 (30%) наблюдениях из 72 были обнаружены сегментарные ишемически-некротические поражения кишечника. Они выявлялись изолировано в тонкой, толстой кишках или в сочетании при отсутствии нарушения кровообращения в устье, основном стволе и крупных ветвях в системе верхней и нижней брыжеечных артерий. Неокклюзионные сегментарные нарушения кровообращения кишечника были обнаружены в ранние (до 7 суток) сроки заболевания в 15 из 22 наблюдений на фоне ферментной токсемии, нарушений гемодинамики и полиорганной недостаточности.

Макроскопические проявления неокклюзионных сегментарных повреждений кишечника интраоперационно и на аутопсии крайне скудны. На секции выявляли сегмент толстой или тонкой кишки изолированно или в сочетании (подвздошная и слепая кишка), которые имели синюшный вид разной интенсивности, блестящий серозный покров, умеренный отёк стенки и прилежащей клетчатки брыжейки (рис. 5А).

Наибольшие изменения видны со стороны слизистой оболочки тонкой кишки с преимущественной локализацией по противобрыжеечному краю, отличались очаговым или сливным характером, подчёркнутым или стертым рисунком складок до полного их уплощения, отёком, геморрагиями или гнойно-некротическим детритом на поверхности (рис. 5).

Гистологически в одних участках толстой кишки преобладают острые сосудистые изменения с кровоизлияниями в слизистой оболочке, некрозом поверхностного эпителия и крипт в толстой кишке, в других завершённый некроз слизистой оболочки с полным нарушением строения, клеточным детритом на поверхности с отторжением последнего и формированием эрозивно-язвенных дефектов при наличии фибриновых тромбов кровеносных сосудов слизистой оболочки и подслизистой основы (рис. 6, В–Г).

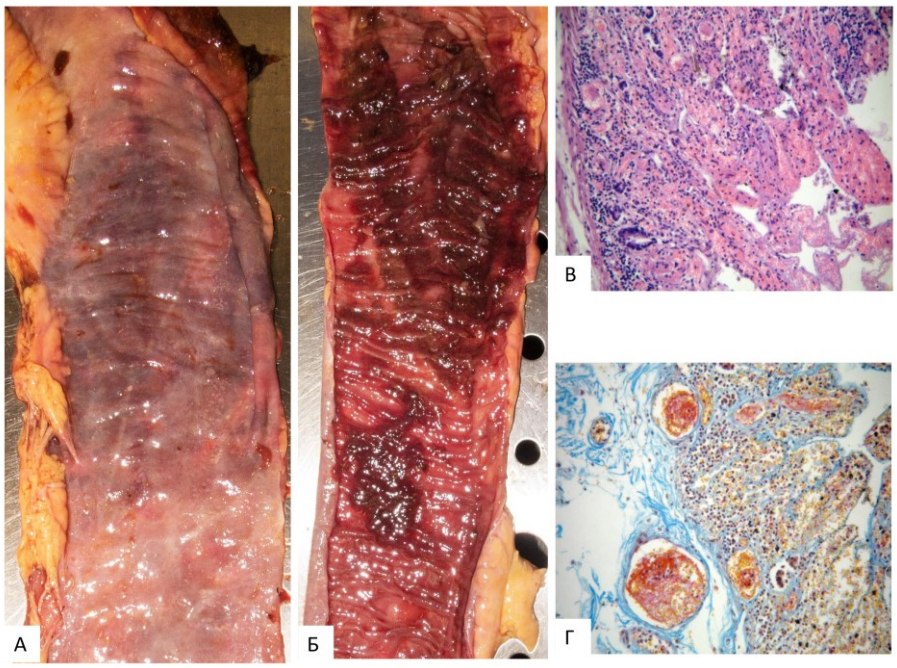


Рисунок 5. Макроскопические (А, Б) и гистологические (В, Г) изменения в тонкой кишке при панкреонекрозе: **А** – крупноочаговая синюшная поверхность серозного слоя; **Б** – очаговые кровоизлияния с нарушением строения складок слизистой оболочки (СО); **В** – диффузные кровоизлияния в собственной слое СО, незавершенный некроз, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200; **Г** – полное нарушение строения кишечных ворсин, тромбы в сосудах СО и подслизистой основы, окраска МСБ, ув. ×200

Figure 5. Macroscopic (A, Б) and histological (B, Г) changes in the small intestine in pancreatic necrosis: **А** – large-focal cyanotic surface of the serous layer; **Б** – focal hemorrhages with disruption of the structure of the mucosal folds (MM); **В** – diffuse hemorrhages in the proper layer of the MM, incomplete necrosis, hematoxylin and eosin staining, ×200 magnification; **Г** – complete disruption of the structure of the intestinal villi, thrombi in the vessels of the MM and submucosa, MSB staining, ×200 magnification

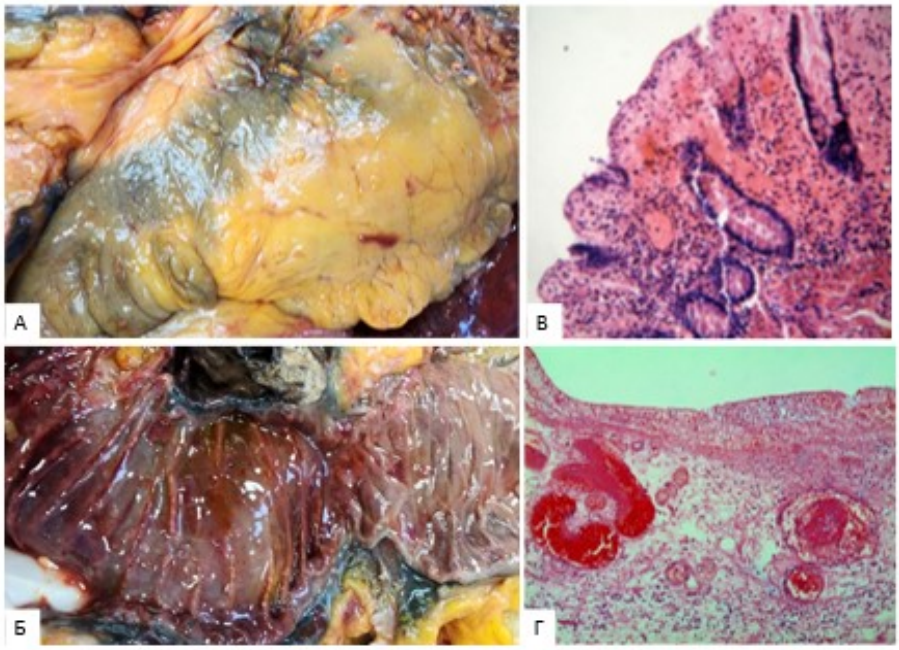


Рисунок 6. Макроскопические (А, Б) и гистологические (В, Г) изменения в толстой кишки при панкреонекрозе: **А** – гладкий, блестящий серозный слой; **Б** – отёк, пятнистые кровоизлияния в слизистой оболочке (СО); **В** – диффузные кровоизлияния в собственном слое СО; **Г** – некроз СО, отёк подслизистого слоя (ПС), тромбы в сосудах ПС; окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200-100

Figure 6. Macroscopic (A, B) and histological (C, D) changes in the colon with pancreatic necrosis: **А** – smooth, shiny serous layer; **Б** – edema, spotty hemorrhages in the mucosa (SM); **В** – diffuse hemorrhages in the lamina propria (SL); **Г** – necrosis of the SM, edema of the submucosa (SM), thrombi in the SL vessels; hematoxylin and eosin staining, magnification ×200-100

Таким образом, проведённые нами УЗ исследования желудочно-кишечного тракта с применением допплерографии, позволили выявить ишемические изменения в стенках тонкой кишки:

– спазмированный фрагмент тонкой кишки без перистальтики на инфильтрированной брыжейке с отсутствием кровотока в стенках,

- наличие единичных мелких гиперэхогенных включений в структуре стенки тонкой кишки пониженной эхогенности.

Со стороны толстой кишки выявлено утолщение стенок до 0,8–1,0 см, повышение эхогенности подслизистого слоя, отсутствие кровотока в структуре стенки, сегментарность изменений толстой кишки.

Диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность УЗ диагностики неокклюзионных нарушений кровообращения кишечника у пациентов с ОТП составили соответственно 68,7%, 97% и 94%.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ОТП довольно часто диагностируют и описывают патологические изменения толстой кишки, такие как ишемия, перфорация, образование свищей. По литературным данным, ультразвуковые признаки в виде утолщения стенок толстой кишки 6–9 мм за счёт всех слоёв были подтверждены данными КТ с контрастированием, изменения особо выражены в проксимальной и средней трети поперечной ободочной кишки [4, 6, 8, 15]. Морфологически среди умерших от панкреонекроза макро- и микроскопические изменения в стенках тонкой кишки описаны в 60% случаев. Наиболее выраженные изменения зафиксированы в слизистой и подслизистом слое. Выявленные морфологические изменения в стенках тонкой кишки обусловливали нарушение барьерной функции слизистой тонкой кишки и являлись субстратом энтеральной недостаточности, приводящей к синдрому мальабсорбции при панкреонекрозе [12, 14, 16].

Сравнительная оценка ультразвуковых данных с морфологическими изменениями в стенках тонкой кишки в литературе не освещалась.

Проведённые нами УЗ исследования желудочно-кишечного тракта с применением допплерографии позволили выявить ишемические изменения в стенках толстой и тонкой кишок. Ультразвуковые данные были подтверждены морфологически и гистологически. Изменения в слизистой оболочке кишечника варьируют от острых некробиотических до завершённых некротических. В одних участках толстой или тонкой кишок преобладают острые сосудистые изменения с кровоизлияниями в слизистой оболочке, в других – завершённый некроз слизистой оболочки с полным нарушением строения стенки и формированием эрозивно-язвенных дефектов.

Таким образом, ультразвуковое исследование с применением цветного допплеровского картирования, проводимое в динамике, даёт возможность оценки состояния стенок тонкой и толстой кишок, что позволяет сделать вывод о наличии воспалительных или ишемических изменений в стенках кишечника. Выявление УЗ признаков ишемии, особенно нарастающих в процессе динамического УЗ наблюдения, должно служить основанием для выполнения диагностической видеолапароскопии.

ВЫВОДЫ

Ультразвуковые признаки неокклюзионной ишемии тонкой кишки характеризуются формированием инфильтрата брыжейки с распластанным фрагментом тонкой кишки, в режиме ЦДК без кровотока в её стенках, обнаруженные в ранние сроки заболевания. А наличие мелких гиперэхогенных включений в структуре стенки тонкой кишки в поздние сроки заболевания подтверждается данными гистологического исследования.

Ультразвуковое исследование в динамике с применением цветного допплеровского картирования дает возможность оценки состояния стенок тонкой и толстой кишок, что позволяет прогнозировать течение воспалительного процесса и определяет тактику ведения пациентов.

Литература [References]

1 Винник Ю.С., Теплякова О.В., Ергулеева А.Д. Этиология и патогенез инфицированного панкреонекроза. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2022;8:90-97. Vinnik YuS, Teplyakova OV, Erguleeva AD. Etiology and pathogenesis of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(8):90-97. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia202208190

2 Новиков С.В., Сталева К.В., Киселев В.В., Ярцев П.А., Рогаль М.Л., Агаханова К.Т. Внутрибрюшная гипертензия как маркер эффективности лечения пациентов с острым тяжелым панкреатитом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2022;2:10-15. Novikov S.V., Staleva K.V., Kiselev V.V., Yartsev P.A., Rogal M.L., Agahanova K.T. N.V. Intra-abdominal hypertension as a marker of the effectiveness of treatment of patients with acute severe pancreatitis. Bulletin of surgical gastroenterology. 2022;2:10-15. (In Russ.)

3 Лобанов С.Л., Троицкая Н.И. Нарушения микроциркуляции при различных вариантах течения панкреонекроза. *Вестник бурятского государственного университета*. 2013;12:137-140. Lobanov S.L., Troitskaya N.I. Microcirculation disorders in various variants of pancreatic necrosis. Bulletin of the Buryat State University. 2013;12:137-140. (In Russ.)

4 Отдельнов Л.А., Мухин А.С. Абдоминальный компартмент-синдром при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020;179(2):73-78. Otdelnov L.A., Mukhin A.S. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(2):73-78. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-2-73-78

5 Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И., Уваров В.Ю., Прытков Ф.О., Иванец Т.Ю., и др. Прогрессирующая внутрибрюшная гипертензия – фактор неблагоприятного исхода у пациентов с острым тяжелым панкреатитом. *Хирургия. Восточная Европа*. 2021;10(4):443-451. Dronov AI, Kovalskaya IA, Gorlach AI, Uvarov VY, Prytkov FO, Ivanets TY, et al. Progressive intra-abdominal hypertension is a factor of unfavorable outcome in patients with acute severe pancreatitis. *Surgery. Eastern Europe*. 2021;10(4):443-451. (In Russ.) https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.4.012
6 Федоров А. В., Эктов В.Н., Ходорковский М.А. Предикторы и классификации тяжести острого панкреатита. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2022;181(3):100–107. Fedorov A.V., Ektov V.N., Khodorkovskiy M.A. Predictors and classifications of the degree of severity of acute pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(3):100-107. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-3-100-107
7 Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Ishibashi T, et al. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(1):40-49. PMID: 15632698
8 Клинические рекомендации Острый панкреатит. 2024-2025-2026. Утверждены Минздравом РФ 20.01.2025. Klinicheskiye rekomendatsii Ostryy pankreatit. 2024-2025-2026. Utverzhdeny Minzdravom RF 20.01.2025. (In Russ.) URL: https://association-ar.ru/wpcontent/uploads/2025/03/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D0%BF%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D1%80%D0%B5%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf?ysclid=meqzuq0hu2322856330 (дата обращения 25 августа 2025 г.)
9 Семенов Д.А., Шаповальянц С.Г., Селезнев Д.Е. Юдин О.И., Королев С.В., Грачева Н.А., и др. Ишемические изменения слизистой оболочки поперечной ободочной кишки как осложнение острого панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологи, колопроктологии*. 2022;32(5):89-94. Semenov D.A., Shapovalyants S.G., Seleznev D.E., Yudin O.I., Korolev S.V., Gracheva N.A., Mikhaleva L.M., Paramonenko K.S. Ischemic Changes in the Mucous Membrane of the Transverse Colon as a Complication of Acute Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(5):89-94. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-89-94
10 Boley SJ, Regan JA, Tunnick PA. Persistent vasoconstriction – a major factor in nonocclusive mesenteric ischemia. *Current Topics of Surgery Research*. 1971;3:425–433.
11 Haglund U, Lundgren O. Non-occlusive acute intestinal vascular failure. *Br J Surg*. 1979;66(3):155–158. PMID: 427378 https://doi.org/10.1002/bjs.1800660305
12 Майоров В.М., Дундаров З.А., Подольский А.Л. Морфологические изменения внутренних органов при остром некротизирующем панкреатите по данным аутопсии. *Новости хирургии*. 2010;18(5):28-36. Mayorov V.M., Dundarov Z.A., Podolsky A.L. Morphological changes in internal organs in acute necrotizing pancreatitis according to autopsy data. *Surgical News*. 2010;18(5):28-36. (In Russ.)
13 Свиридов С.В. Волемические расстройства при панкреонекрозе. РМЖ. *Русский медицинский журнал. Хирургия. Урология*. 2005;13(25):1650-1652. Sviridov S.V. Volemic disorders in pancreatic necrosis. *RMJ. Russian Medical Journal. Surgery. Urology*. 2005;13(25):1650-1652. (In Russ.)
14 Щерба А.Е., Жура В.А., Федорук А.М. Неокклюзионная мезентериальная ишемия в течение тяжелого острого панкреатита. *Медицинский журнал (Минск)*. 2005;1(11):107-109. Shcherba A.E., Zhura V.A., Fedoruk A.M. Non-occlusive mesenteric ischemia during severe acute pancreatitis. *Medical journal (Minsk)*. 2005;1(11):107-109. (In Russ.)
15 Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, et al. Non-Occlusive Mesenteric Ischemia and Its Associated Intestinal Gangrene in Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(4):316–322. PMID: 12890994 https://doi.org/10.1159/000071770
16 Третьяков Е.В., Варганов М.В., Стяжкина С.Н. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника под влиянием энтеральной иммунокоррекции и энтерального питания у пациентов с асептическим панкреонекрозом. *Современные проблемы науки и образования*. Сетевое издание. 2015;(1-1):1373. Varganov M.V., Tretyakov E.V., Styzhkina S.N. Morphological changes of the mucosa of the small intestine under the influence of enteral immune and enteral nutrition in patients with aseptic pancreonecrosis. *Contemporary Problems of Science and Education*. Online Edition. 2015; (1-1): 1373. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=18294 [Дата обращения 25 августа 2025 г.]

Авторская справка

Алексеечкина Ольга Анатольевна
Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-1265-8032; AlekseechkinaOA@sklif.mos.ru
Вклад автора: анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Хамидова Лайлаъ Тимарбековна
Д-р мед. наук, заведующий научного отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-6299-4077; KhamidovaLT@sklif.mos.ru
Вклад автора: обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Владимирова Елизавета Семеновна
Д-р мед. наук, научный консультант отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0002-7088-8645; VladimirovaES@sklif.mos.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Author's reference

Ol'ga A. Alekseechkina
Cand. Sci. (Med.), Senior Research at the Department of Radiation Diagnostics, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine ORCID 0000-0002-1265-8032; AlekseechkinaOA@sklif.mos.ru
Author's contribution: data analysis and interpretation; final approval for publication of the manuscript.

Layla" T. Khamidova
Dr. Sci. (Med.), Head of Radiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-6299-4077; KhamidovaLT@sklif.mos.ru
Author's contribution: justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Elizaveta S. Vladimirova
Dr. Sci. (Med.), Scientific consultant of the Department of Emergency Surgery, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0002-7088-8645; VladimirovaES@sklif.mos.ru
Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation; justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Титова Галина Павловна
Д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделом патологической анатомии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0000-0001-7843-5782; TitovaGP@sklif.mos.ru
Вклад автора: анализ морфологических данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Гришин Александр Владимирович
Д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID 0009-0008-8555-4905; grishin.doctor@yandex.ru
Вклад автора: организация проведения исследований в стационаре и поликлинике.

Galina P. Titova
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Department of Pathological Anatomy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID 0000-0001-7843-5782; TitovaGP@sklif.mos.ru
Author's contribution: analysis of morphological data, final approval for publication of the manuscript.

Aleksandr V. Grishin
Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care.
ORCID 0009-0008-8555-4905; grishin.doctor@yandex.ru
Author's contribution: organization of research in the hospital and outpatient clinic.

Статья поступила 03.09.2025
Одобрена после рецензирования 14.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 3rd 2025
Approwed after reviewing December, 14th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MIM.2
УДК 616.831.31-053.2-073.756.8

ОЦЕНКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТЕМЕННЫХ ДОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Н.Н. Семибратов[1, 2], В.А. Фокин[3], Г.Е. Труфанов[3], А.Ю. Ефимцев[3], К.Б. Абрамов[3], Г.В. Кондратьев[2], А.Г. Левчук[2]

[1]Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Ленинградская ул., д. 68А, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия
[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия

Резюме. *Введение.* Настоящее исследование посвящено количественному анализу теменных долей головного мозга у детей с использованием магнитно-резонансной морфометрии. Теменные доли играют ключевую роль в восприятии тактильной информации, пространственной ориентации тела и регуляции целенаправленных движений. В раннем детском возрасте, когда происходит интенсивное развитие мозга, теменные доли претерпевают значительные структурные изменения, что обосновывает необходимость проведения подробного морфометрического исследования. Полученные данные способствуют углублению знаний о нормальном развитии нервной системы и повышению точности диагностики патологий, ассоциированных с аномалиями строения теменных долей, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутизм, эпилепсия и когнитивные расстройства. *Цель исследования:* изучение морфометрических показателей структур теменных долей головного мозга у неврологически здоровых детей с целью выявления возрастных и половых различий. *Материал и методы.* Всего обследовано 49 детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. Наблюдения были разделены на две группы: от рождения до 7 лет (17 человек), от 7 до 18 лет (32 человека). Морфометрический анализ теменных долей головного мозга выполнен с использованием программного обеспечения «FreeSurfer», в ходе которого были проанализированы следующие параметры: объём для каждой структуры теменных долей, площадь поверхности и толщина коры. *Результаты.* В ходе исследования были обнаружены возрастные изменения объёма, площади и толщины коры различных структур теменной доли у детей. Хотя статистически значимых гендерных различий в морфометрических показателях этих структур не выявлено, наблюдалась тенденция к увеличению относительных размеров (рассчитанных относительно внутричерепного объёма) у мальчиков по сравнению с девочками. Полученные данные свидетельствуют о сложной и разнонаправленной динамике развития теменной доли в онтогенезе, проявляющейся как симметричных, так и в асимметричных изменениях. *Заключение.* Настоящее исследование демонстрирует эффективность магнитно-резонансной морфометрии в анализе развития структур теменных долей у неврологически здоровых детей. Полученные морфометрические показатели могут быть использованы в качестве сравнительных референсных данных при исследовании структурных изменений при различных неврологических состояниях.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: магнитно-резонансная томография / magnetic resonance imaging [D008279]; магнитно-резонансная морфометрия / magnetic resonance morphometry [D059906 (Neuroimaging)]; теменная доля / parietal lobe [D010296]; дети / children [D002648]; рост и развитие / growth and development [D006128 (Growth and Development)]; головной мозг / brain [D001921]; возрастные изменения / age-related changes [D000375 (Age Factors)]; кора головного мозга / cerebral cortex [D002540]; нейровизуализация / neuroimaging [D059906]; морфометрия / morphometry [D009682 (Anatomy)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Семибратов Н.Н., Фокин В.А., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю., Абрамов К.Б., Кондратьев Г.В., Левчук А.Г. Оценка морфометрических параметров теменных долей головного мозга у детей при магнитно-резонансном исследовании. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):304–313. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MIM.2

© Семибратов Н.Н., Фокин В.А., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю., Абрамов К.Б., Кондратьев Г.В., Левчук А.Г., 2025
✉ Семибратов Николай Николаевич, nsemibr@gmail.com

ASSESSMENT OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE PARIETAL LOBES IN CHILDREN USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Nikolay N. Semibratov[1, 2], Vladimir A. Fokin[3], Gennadiy E. Trufanov[3], Aleksandr Yu. Yefimtsev[3], Konstantin B. Abramov[3], Gleb V. Kondrat'yev[2], Anatoliy G. Levchuk[2]

[1]Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Leningradskaya str., 68a, vill. Pesochniy, St. Petersburg, 197758, Russia
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, St. Petersburg 194100, Russia
[3]Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract. *Introduction.* This study is dedicated to the quantitative analysis of the parietal lobes in the pediatric brain using magnetic resonance morphometry. The parietal lobes play a key role in tactile perception, spatial body orientation, and the regulation of goal-directed movements. In early childhood, a period marked by intensive brain development, the parietal lobes undergo significant structural changes, which justifies the need for detailed morphometric analysis. The obtained data contribute to a deeper understanding of normal nervous system development and improve the accuracy of diagnosing pathologies associated with structural abnormalities of the parietal lobes, such as attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, epilepsy, and cognitive impairments. *Aim.* To perform a detailed study of morphometric parameters of the parietal lobe brain structures in neurologically healthy children to identify age- and gender-related variations. *Methods.* The study included 49 children aged between 2 months and 18 years. All observations were divided into two age groups: from birth to 7 years (17 subjects) and from 7 to 18 years (32 subjects). Morphometric analysis of the parietal lobes was performed using the FreeSurfer software, the following parameters were analyzed: volume of each parietal lobe structure, surface area, and cortical thickness. *Results.* Age-related changes in the volume, surface area, and cortical thickness of various parietal lobe structures were identified. Although no statistically significant gender differences in the morphometric parameters of these structures were found, there was a tendency for increased relative sizes (normalized to intracranial volume) in boys compared to girls. The data indicate complex and heterogeneous developmental dynamics of the parietal lobe during ontogenesis, manifested in both symmetrical and asymmetrical changes. *Conclusion.* This study demonstrates the effectiveness of using morphometry for analyzing the development of parietal lobe structures in neurologically healthy children. The obtained morphometric measures may serve as comparative reference data for studies of structural changes in various neurological conditions.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Semibratov N.N., Fokin V.A., Trufanov G.E., Yefimtsev A.Yu., Abramov K.B., Kondrat'yev G.V., Levchuk A.G. Assessment of morphometric parameters of the parietal lobes in children using magnetic resonance imaging. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):304–313. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MIM.2

ВВЕДЕНИЕ

Нервная система формируется под взаимодействием генетических, эпигенетических и внешних факторов, регулирующих ключевые процессы нейрогенеза и кортикогенеза, нарушение которых может привести к задержке её развития во взрослом возрасте. В процессе созревания нервной системы происходит пролиферация и миграция нейронов, формирование их морфологических и молекулярных особенностей, установление цитоархитектонических связей, развитие нейронных сетей с последующей «обрезкой» избыточных элементов, а также пролиферация глиальных клеток и миелинизация, поддерживающие пластичность нейрональных цепей с внутриутробного периода и на протяжении всей жизни [1]. Возраст и пол ребёнка рассматриваются как значимые факторы, регулирующие процессы формирования нервной системы [2–5]. К восьмилетнему возрасту морфологическая организация коры мозга достигает уровня, близкого к взрослому [6]. В период детства и начала подросткового возраста объём белого вещества продолжает увеличиваться, тогда как объём серого вещества постепенно уменьшается [7–9]. Зарубежные исследования описывают U-образную динамику траектории изменения объёма серого вещества: его рост наблюдается в раннем детстве, после чего следует снижение в период полового созревания, достигая пика примерно к 16,5 годам у мальчиков и 16,7 годам у девочек [7, 10, 11]. Процесс развития мозга сопровождается значительным увеличением площади коры при сравнительно небольшой её толщине [12]. Белое вещество продолжает увеличиваться на протяжении всего детства и подросткового периода, достигая максимально возможных объёмов к 10,5 годам у девочек и 14,5 годам у мальчиков [3]. У взрослых мужчин объём мозга примерно на 7–10% выше, чем у женщин [2–4]. Теменные доли головного мозга выполняют ключевую роль в интеграции и обработке соматосенсорной информации, включая восприятие тактильных ощущений, температуры и болевых стимулов. Они обеспечивают пространственное восприятие, координацию движений, поддержание тела в пространстве, а также участвуют в высших когнитивных функциях, таких как внимание, мотивация, восприятие речи и математические способности [13]. Развитие этих функций связано с морфологическими и функциональными изменениями в коре теменных долей. Постцентральная извилина — это первичная соматосенсорная кора, ответственная за восприятие тактильных ощущений, температурных и болевых стимулов, а также

проприоцептивной информации с мышц и суставов для всей противоположной половины тела. Функции этой области лежат в основе осознанного восприятия сенсорной информации и служат фундаментом для последующей когнитивной обработки. Надкраевая извилина задействована в пространственном восприятии и внимании. Она интегрирует данные из различных сенсорных систем, что необходимо для координации движений. Эта структура участвует в обработке тактильной и визуальной информации, что позволяет ощущать положение тела в пространстве. Верхняя теменная долька считается вторичной зоной кожной чувствительности, ответственной за сложные тактильные ощущения: за восприятие на ощупь формы предметов, их веса, поверхности. Нижняя теменная долька отвечает за способность распознавать предметы при помощи ощупывания, а также моторную координацию и речь. Предклинье связано с когнитивными процессами, такими как планирование и принятие решений, что играет важную роль в адаптивном поведении и регуляции эмоциональных реакций. Изменения в морфологии теменной доли часто связаны с такими неврологическими и психоневрологическими состояниями, как синдром дефицита внимания, аутизм, эпилепсия и когнитивные расстройства. В детском возрасте теменные доли подвержены динамичному развитию и пластичности, что делает её исследование морфометрическими методами особенно актуальным и информативным для диагностики и понимания патологии. Ранняя неинвазивная диагностика неврологических заболеваний способствует улучшению их прогноза, однако требует надежных показателей нормы, учитывающих возрастные и гендерные особенности [14, 15].

Современная медицина всё активнее развивается в направлении цифровизации и внедрения автоматизированных технологий диагностики и терапии. Одним из значимых направлений научных исследований становится создание многомерных баз данных, которые служат основой для разработки алгоритмов автоматической обработки и анализа медицинской информации. Магнитно-резонансная морфометрия (МР-морфометрия) доказала свою эффективность как метод объективного количественного исследования структур мозга. Она позволяет оценивать объём и площадь серого и белого вещества, а также толщину коры различных областей больших полушарий [16–18]. В данной работе приводятся результаты морфометрического анализа, демонстрирующие влияние возрастных и гендерных факторов на формирование теменных долей головного мозга у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. Знание закономерностей возрастных изменений и половых различий при нормальном развитии головного мозга имеет принципиальное значение для корректной интерпретации данных нейровизуализации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение морфометрических показателей теменных долей головного мозга у детей в зависимости от возраста и пола с использованием МР-морфометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В анализ включены данные пациентов, собранные ретроспективно и проспективно в период с сентября 2016 по май 2024 года.

Всего обследовано 49 детей (30 мальчиков и 19 девочек), в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, без выявленных при МРТ структурных изменений головного мозга. Участники не имели неврологических или психических расстройств, хронических заболеваний, нарушений обучаемости, а также не получали медикаментозной терапии, способной повлиять на работу нервной системы. Средний возраст обследованных составил 7,94±5,08 года. Данные о распределении по полу и возрасту приведены в таблице 1. Все обследования проводились при наличии письменного информированного согласия родителей пациентов. При невозможности выполнения процедуры без медикаментозной поддержки у 12 детей применялось анестезиологическое обеспечение.

Таблица 1. Распределение участников исследования по возрасту и полу
Table 1. Age and gender distribution of participants

Возраст пациентов, годы	0–2	2–4	4–7	7–10	10–14	14–18
Количество девочек (n=19)	4	2	0	6	3	4
Количество мальчиков (n=30)	3	5	3	5	10	4
Общее количество (n=49)	7	7	3	11	13	8

Всем участникам исследования была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла (n=31) и 3 Тесла (n=18) по стандартизированному протоколу исследования головного мозга с применением стандартных импульсных последовательностей в трёх взаимно перпендикулярных проекциях (T1-, T2-, TIRM), а также 3D T1-MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) – T1-импульсная последовательность градиентного эха с ускоренным сбором данных со следующими параметрами: время повторения (TR) – 2000 мс, время эхо (TE) – 4,38 мс, угол отклонения

(FA) – 10°, FOV – 250 мм, матрица – 256×256, толщина среза – 1 мм, количество срезов – 160, время сканирования – 11 минут. Для морфометрического анализа структур головного мозга применялось программное обеспечении FreeSurfer версии 7.3.2 [19]. МР-морфометрия выполнена в автоматическом режиме, в ходе которой были определены морфометрические показатели (объёма в мм^3, площади в мм^2 и толщины в мм) для каждой структуры теменных долей, представленной на рисунке 1. Постпроцессинговая обработка данных проводилась поэтапно. Подготовительный этап включал линейное преобразование Талайраха, нормализацию интенсивности, удаление черепа и внемозговых тканей с помощью поверхностной деформации, отделение мозжечка и ствола мозга от головного мозга и разделение левого и правого полушарий [19]. Для выделения внутренних (серо-белых) и пиальных (серо-ликворных) поверхностей коры применялся алгоритм деформируемой поверхности [20]. Обработка также включала в себя топологическую коррекцию, сферизацию поверхности и регистрацию в сферическом атласе [21]. Парцелляция коры головного мозга выполнялась с использованием встроенного атласа (атлас Desikan-Killiany), разделивший кортикальную поверхность на области в каждом полушарии [22].

Все наблюдения были распределены на две возрастные группы: от 0 до 7 лет (n=17) и от 7 до 18 лет (n=32). Средний возраст первой группы составил 2,19 ± 1,7 года, средний возраст второй группы составил 11,1 ± 3,0 года. Выбор конкретных возрастных интервалов обусловлен необходимостью выявить ключевые возрастные изменения морфометрических показателей структур теменных долей, соответствующих критическим периодам созревания центральной нервной системы. Период от рождения до 7 лет охватывает ранние этапы нейрогенеза, характеризующиеся быстрым ростом объёма мозга, активной миелинизацией, созреванием нейронных связей и высокой пластичностью и формированием базовых сенсомоторных и пространственных функций. Период от 7 до 18 лет соответствует младшему школьному и подростковому возрасту, когда структурное созревание теменных долей уже завершено, а функциональное развитие сосредоточено на совершенствовании пространственно-когнитивных способностей, визуально-пространственного анализа, планирования движений и контроля действий.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, одобренной локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», выписка №29 из протокола заседания ЛЭК от 12.02.2018 г.

Статистический анализ

Обработка и анализ данных выполнялись с использованием программного обеспечения Jamovi 2.3.28 и Microsoft Excel 2007 [22, 23]. Для выявления статистически значимых различий между группами были применены соответствующие методы статистического анализа. Количественные переменные описывались с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При сравнении двух возрастных групп для количественных переменных применялся непараметрический критерий Манна – Уитни, что позволило учитывать возможные выбросы и асимметрию распределения данных.

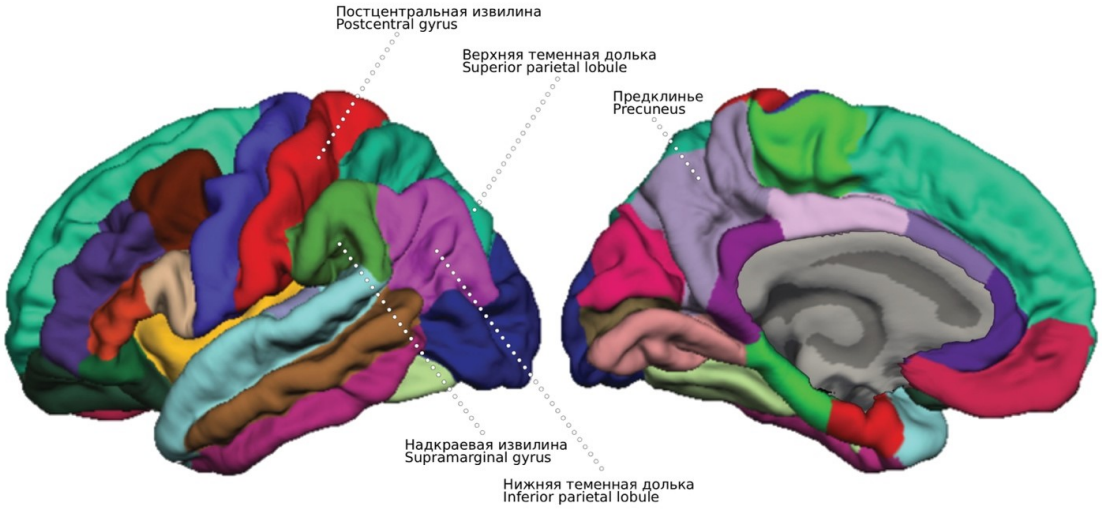


Рисунок 1. Структуры теменной доли, используемые в атласе Desikan-Killiany: верхнелатеральная (слева) и нижнемедиальная (справа) поверхности. Адаптированная иллюстрация Klein A and Tourville J [22]

Figure 1. Parietal lobe structures used in the Desikan-Killiany atlas: superolateral (left) and inferomedial (right) surfaces. Adapted illustration Klein A and Tourville J [22]

Визуализация результатов сегментации структур теменных долей головного мозга с помощью программного пакета FreeSurfer показана на рисунке 2. Для оценки трендов в изменении морфометрических показателей (объёма в мм^3, площади в мм^2 и толщины в мм) структур теменных долей был проведён анализ линейной регрессии и определено процентное изменение средних значений. Процентное изменение средних значений вычислялось по формуле:

$$\Delta P = ((Mend - Mstart)/Mstart) \times 100\% ,$$

где ΔP – процентное изменение; Mend – конечное среднее значение; Mstart – начальное среднее значение.

Для систематизации данных и сравнительного анализа введены описательные процентные диапазоны изменений морфометрических показателей теменных долей: изменения менее 10% классифицировались как маловыраженные, от 10% до 30% – выраженные, а превышающие 30% – значительные. Симметричность оценивалась по разнице между контрлатеральными областями: до 10% считалось симметричным, свыше 10% интерпретировалась как асимметрия. Эти диапазоны имеют описательный, эвристический характер и предназначены исключительно для интерпретации результатов, не являясь формальными статистическими критериями.

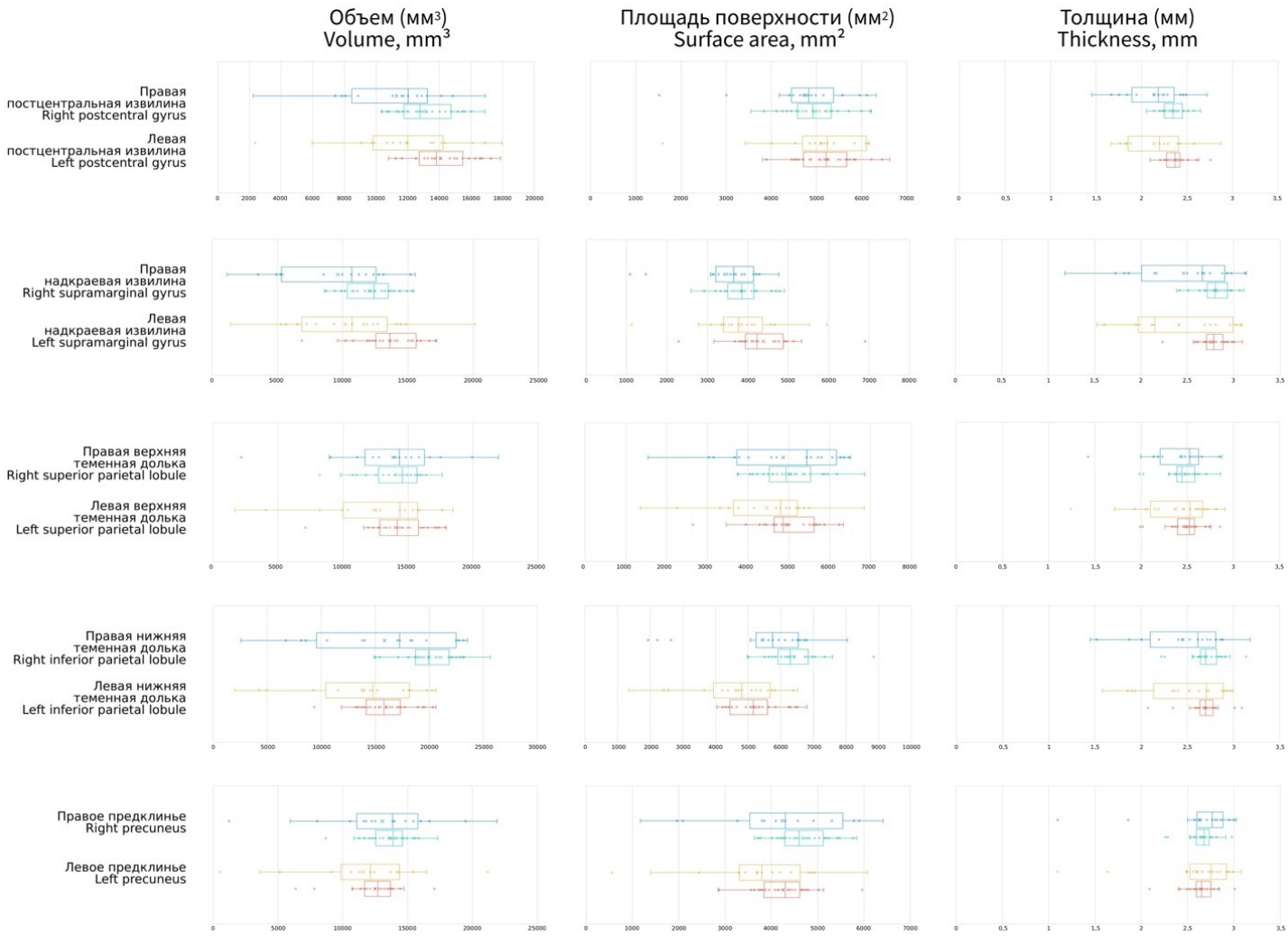


Рисунок 2. Значения объёма, мм^3 (слева), площади поверхности, мм^3 (в центре), и толщины, мм (справа) структур теменных долей для возрастных групп 0–7 лет (верхние столбцы) и 7–18 лет (нижние столбцы). Вертикальные линии обозначают медианы, левые и правые границы прямоугольников указывают на нижний и верхний квартили соответственно. Средние значения показателей приведены в таблице 2

Figure 2. Values of volume, mm^3 (left), surface area, mm^3 (middle), and thickness, mm (right) of parietal lobes structures for the age groups 0–7 years (upper columns) and 7–18 years (lower columns). Vertical lines indicate medians, while the left and right borders of the rectangles denote the lower and upper quartiles, respectively. Mean values are presented in Table 2

Таблица 2. Сравнение морфометрических показателей теменных долей
Table 2. A morphometric comparison of the parietal lobes

Структура	Сторона	Показатель	Группа 1 (0–7 лет)	Группа 2 (7–18 лет)	ΔP	U	p
Постцентральная извилина	правая	объём, мм^3	11291±3484	13139±1832	16,37%	201	0,14
		площадь, мм^2	4749±1143	4941±625	4,06%	256	0,747
		толщина, мм	2,14±0,324	2,35±0,138	9,81%	150	0,011*
	левая	объём, мм^3	11903±3905	14095±1794	18,42%	169	0,03*
		площадь, мм^2	5096±1207	5248±694	2,97%	261	0,827
		толщина, мм	2,14±0,338	2,37±0,14	10,75%	157	0,016*
Надкраевая извилина	правая	объём, мм^3	9646±4183	12084±1992	25,27%	174	0,04*
		площадь, мм^2	3478±944	3829±540	10,10%	222	0,294
		толщина, мм	2,46±0,555	2,83±0,241	15,04%	162	0,021*
	левая	объём, мм^3	10204±4534	13656±2307	33,82%	125	0,002*
		площадь, мм^2	3846±1074	4387±777	14,08%	160	0,019*
		толщина, мм	2,43±0,573	2,77±0,201	13,99%	190	0,087
Верхняя теменная долька	правая	объём, мм^3	13821±4519	14057±2128	1,71%	264	0,876
		площадь, мм^2	4857±1458	5014±743	3,22%	269	0,959
		толщина, мм	2,43±0,351	2,47±0,178	1,65%	248	0,614
	левая	объём, мм^3	12519±4635	14026±2509	12,04%	244	0,567
		площадь, мм^2	4453±1301	4951±768	11,17%	220	0,283
		толщина, мм	2,37±0,438	2,49±0,181	5,06%	269	0,959
Нижняя теменная долька	правая	объём, мм^3	15855±6556	20009±2440	26,20%	179	0,051
		площадь, мм^2	5457±1677	6393±758	17,15%	171	0,034*
		толщина, мм	2,47±0,479	2,71±0,174	9,72%	197	0,115
	левая	объём, мм^3	13796±5680	16010±2581	16,05%	228	0,365
		площадь, мм^2	4625±1429	5198±783	12,39%	225	0,324
		толщина, мм	2,52±0,457	2,69±0,173	6,75%	260	0,801
Предклинье	правая	объём, мм^3	13034±4906	13604±1684	4,37%	264	0,876
		площадь, мм^2	4237±1482	4677±560	10,40%	232	0,411
		толщина, мм	2,64±0,488	2,65±0,156	0,38%	212	0,211
	левая	объём, мм^3	11559±4964	12465±1928	7,83%	246	0,596
		площадь, мм^2	3697±1326	4254±622	15,06%	196	0,113
		толщина, мм	2,61±0,506	2,67±0,266	2,30%	216	0,239

Примечание: значения объема структур (мм^3), площади поверхности структур (мм^2), толщины структур (мм), выраженные как среднее±стандартное отклонение (Mean±SD) для каждой возрастной группы; ΔP: Процентное изменение; U: U-критерий Манна – Уитни; *: p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённый морфометрический анализ выявил структурные изменения в теменных долях у участников обеих групп.

Общие изменения структур теменных долей. Средние значения морфометрических показателей структур теменных долей при сравнении исследуемых возрастных групп представлены в таблице 2, распределение показателей и их вариабельность продемонстрированы на рисунке 2. Процентные изменения средних значений объема (мм^3), площади поверхности (мм^2) и толщины (мм) коры теменных долей при сравнении возрастных групп представлено на рисунке 3.

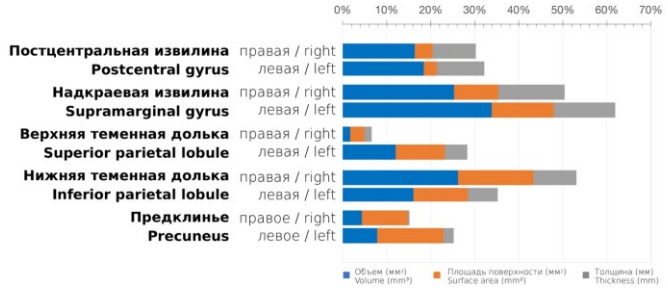


Рисунок 3. Процентное изменение средних значений объема (мм^3), площади поверхности (мм^2) и толщины структур (мм) при сравнении возрастных групп 0-7 лет и 7–18 лет
Figure 3. Percentage change in mean values of volume (mm^3), surface area (mm^2), and thickness (mm) of structures in comparing age groups 0–7 years and 7–18 years

Постцентральная извилина. В ходе исследования было выявлено выраженное симметричное увеличение толщины (правая на 9,81%, левая на 10,75%) коры постцентральных извилин, с достоверной статистической значимостью (критерий Манна – Уитни, $p<0,05$). Объём постцентральных извилин также выраженно симметрично увеличился (правая на 16,37%, левая на 18,42%), при этом показатель правой извилины не является статистически значимым. Достоверных изменений площади поверхности обеих постцентральных извилин не было выявлено (увеличение правой на 4,06%, левой на 2,97%).

Надкраевая извилина. Морфометрические показатели надкраевой извилины демонстрируют значительное и выраженное симметричное увеличение в обоих полушариях. Было выявлено статистически значимое выраженное симметричное увеличение объёма правой надкраевой извилины на 25,27%, и значительное симметричное увеличение левой надкраевой извилины на 33,82%. Площадь поверхности надкраевых извилин выраженно симметрично увеличилась (правая на 10,10%, левая на 14,08%), при этом статистическая значимость достигнута лишь для показателя площади поверхности левой надкраевой извилины. Толщина коры надкраевых извилин выраженно симметрично увеличилась (правая на 15,04%, левая на 13,99%), при этом статистическая значимость подтверждена для правой надкраевой извилины.

Верхняя теменная долька. По критерию Манна – Уитни достоверных изменений объёма, площади и толщины коры не выявлено. Морфометрические показатели изменяются асимметрично. В возрастной группе 0–7 лет объём правой верхней теменной дольки превышает объём левой, однако в возрастной группе 7–18 лет показатели выравниваются за счёт выраженного увеличения объёма левой верхней теменной дольки (на 12,04%) и маловыраженного увеличения объёма правой (на 1,71%). Аналогично увеличилась площадь поверхности (левая на 11,17%, правая на 3,22%). Толщина коры маловыраженно увеличилась (левая на 5,06%, правая на 1,65%).

Нижняя теменная долька. Среди изученных морфометрических показателей только площадь поверхности правой нижней теменной дольки продемонстрировала статистически значимое увеличение с возрастом, тогда как остальные изменения не достигли значимости. Морфометрические показатели объёма и площади поверхности правой нижней теменной дольки выраженно симметрично увеличились (на 26,20% и 17,15% соответственно), левая нижняя теменная долька увеличилась менее выражено (на 16,05% и 12,39% соответственно). Толщина коры маловыраженно увеличилась (правая на 9,72%, левая на 6,75%).

Предклинье. Наблюдаемые изменения морфометрических параметров правого и левого предклиньев не достигли статистической значимости, указывая на отсутствие достоверных различий. Площадь поверхности выраженно и симметрично увеличилась (правая на 10,40%, левая на 15,06%), а объём и толщина коры продемонстрировали незначительное увеличение (справа на 4,37% и 0,38%, слева на 7,83% и 2,30% соответственно).

Половые различия. Сравнительный анализ гендерных различий объёма, площади поверхности и толщины коры теменных долей с учётом процентного соотношения этих морфометрических показателей к общему внутричерепному объёму не выявил статистически значимых различий между возрастными группами 0–7 и 7–18 лет ($p>0,05$). Тем не менее, у мальчиков обеих возрастных групп (0–7 и 7–18 лет) наблюдалась тенденция к большему объёму и площади поверхности в постцентральной и надкраевых извилинах с обеих сторон, а также в верхней и нижней теменных дольках справа по сравнению с девочками. В младшей возрастной группе толщина коры преимущественно была больше у мальчиков в надкраевых извилинах и нижних теменных дольках с обеих сторон по сравнению с девочками. В старшей возрастной группе у девочек наблюдалась тенденция к большей толщине коры в надкраевых извилинах с обеих сторон и левой постцентральной извилине, а также к более высоким показателям объёма, площади поверхности и толщины коры верхней теменной дольки, а также объёма и толщины коры предклинья с обеих сторон по сравнению с мальчиками. При этом площадь поверхности коры предклинья с обеих сторон была преимущественно больше у мальчиков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы нейровизуализации позволяют более детально изучать особенности развития головного мозга у детей. В настоящем исследовании мы сосредоточились на прицельной оценке теменных долей. Полученные данные выявили различные траектории изменения морфометрических показателей, которые подтверждаются результатами зарубежных исследований [10, 24, 25]. Научная новизна нашего исследования заключается в комплексной оценке морфометрических параметров теменных долей у неврологически здоровых детей, а также в выявлении возрастных и половых различий в критические периоды формирования нервной системы.

Участники были разделены на две возрастные группы (0–7 и 7–18 лет), что позволило отразить ключевые этапы созревания центральной нервной системы и выявить особенности морфометрических параметров теменных долей. В первые месяцы жиз-

ни темпы развития мозга особенно высоки, к трём годам завершается процесс активной дифференцировки нейронов, а к восьми годам кора по строению похожа на кору взрослого человека. Период от рождения до 7 лет характеризуется интенсивным формированием нейронных связей и структурной организацией коры головного мозга. Во втором возрастном периоде (7–18 лет) происходят значимые изменения как в нейроанатомии, так и в функциональной организации мозга, что связано с процессами обучения, когнитивного развития и социальной адаптации. Сравнительный анализ данных двух групп позволил определить возрастные тенденции изменения структур теменных долей и проследить влияние факторов внешней среды на их формирование.

При анализе структур головного мозга у мальчиков и девочек в различных возрастных группах не было выявлено достоверно значимых гендерных различий. Некоторые выявленные тенденции могут быть обусловлены различиями в объёме головного мозга, что согласуется с данными о преобладании на 8–15% объёма мозга у мужчин по сравнению с женщинами [27–29]. Вместе с тем, исследования показывают, что у женщин, несмотря на меньший средний объём мозга, большие размеры коры и объёма серого вещества часто сопровождаются более выраженным снижением этих параметров с возрастом по сравнению с мужчинами [29, 30]. Это указывает на существование взаимосвязи между общей величиной мозговых структур и динамикой их возрастного развития. Полученные нами результаты согласуются с данными предыдущих исследований, демонстрирующих преимущественное увеличение объёмов у мальчиков за счёт правого полушария, тогда как у девочек более выраженный рост отмечается в левом полушарии [14]. Эти различия особенно заметны в детском и подростковом возрасте, когда мозг девочек созревает на 2–3 года быстрее по сравнению с мозгом мальчиков, что требует учёта влияния гендерной принадлежности при оценке морфометрических данных [32].

Ограничения исследования

Основные ограничения исследования связаны с трудностью набора репрезентативной выборки здоровых детей, сложностью в получении информированного согласия от родителей и техническими проблемами — обеспечением неподвижности ребенка во время МРТ для получения качественных изображений без артефактов движения. Размер выборки и неравномерное соотношение мальчиков и девочек (30:19) ограничивают возможность получения устойчивых нормативных оценок. Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, с учётом размера выборки и вариабельности показателей, представленных в таблицах.

Дополнительными ограничениями являются использование томографов с различной напряжённостью магнитного поля (1,5 и 3 Тесла) и применение анестезиологического обеспечения у части детей младшего возраста, влияние которых на морфометрические показатели не может быть полностью исключено. Следует учитывать, что в работе не применялась формальная коррекция на множественные сравнения, что требует осторожной интерпретации отдельных статистически значимых результатов.

Большая вариативность структурной конфигурации головного мозга также создаёт трудности для создания популяционных атласов. Полученные данные требуют подтверждения в ходе продольных исследований, однако уже сейчас они позволяют выявить ключевые закономерности развития теменных долей и служат основой для дальнейших исследований нейродегенеративных и неврологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МР-морфометрия зарекомендовала себя как перспективный метод количественной оценки структур головного мозга, который позволяет выявлять специфические возрастные и половые изменения. При анализе теменных долей установлено, что морфометрические показатели у мальчиков в среднем выше, чем у девочек. Настоящее исследование дополняет существующие работы, подробно описывая, морфометрические параметры теменной доли головного мозга. Полученные нами результаты могут быть использованы для повышения объективности исследований, а также для улучшения диагностики нормального развития мозга и раннего выявления нейродегенеративных процессов в детском возрасте.

Литература [References]

1 Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Агеев М.Б. Развитие головного мозга плода и влияние пренатальных повреждающих факторов на основные этапы нейрогенеза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022;22(1):35–44. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L., Ageev M.B. Development of the human fetal brain and the influence of prenatal damaging factors on the main stages of neurogenesis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(1):35–44. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosakush20222201135

2 Giedd J.N., Castellanos F.X., Rajapakse J.C., Vaituzis A.C., Rapoport J.L. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1997;21(8):1185–1201. PMID: 9460086 https://doi.org/10.1016/s0278-5846(97)00158-9

3 Lenroot R.K., Gogtay N., Greenstein D.K., Wells E.M., Wallace G.L., Clasen L.S., et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage.* 2007;36(4):1065–1073. PMID: 17513132 https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.053

4 Sowell E.R., Trauner D.A., Gamst A., Jernigan T.L. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(1):4–16. PMID: 11811649 https://doi.org/10.1017/s0012162201001591

5 Wilke M., Schmithorst V.J., Holland, S.K. Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Human brain mapping*. 2002;17(1):48–60. PMID: 12203688 https://doi.org/10.1002/hbm.10053

6 Воронова Н.В., Климова Н.М., Менджерицкий А.М. Анатомия центральной нервной системы. Москва: Аспект Пресс; 2005. Voronova N.V., Klimova N.M., Mendgeritsky A.M. Anatomy of the Central Nervous System. Moscow: Aspect Press; 2005. (In Russ.)

7 Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O., Castellanos F.X., Liu H., Zijdenbos A., et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2(10):861–863. PMID: 10491603 https://doi.org/10.1038/13158

8 Jernigan T.L., Tallal P. Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32(5):379–385. PMID: 2354751 https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1990.tb16956.x

9 Pfefferbaum A., Mathalon D.H., Sullivan E.V., Rawles J.M., Zipursky R.B., Lim K.O. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol*. 1994;51(9):874–887. PMID: 8080387 https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210046012

10 Vijayakumar N., Allen N.B., Youssef G., Dennison M., Yücel M., Simmons J.G., et al. Brain development during adolescence: A mixed-longitudinal investigation of cortical thickness, surface area, and volume. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:2027–2038. PMID: 26946457 https://doi.org/10.1002/hbm.23154

11 Sowell E.R., Thompson P.M., Holmes C.J., Batth R., Jernigan T.L., Toga A.W. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*. 1999;9(6Pt1):587–597. PMID: 10334902 https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0436

12 Rakic P, Ayoub A.E., Breunig J.J., Dominguez M.H. Decision by division: making cortical maps. *Trends in neurosciences*. 2009;32(5):291–301. PMID: 19380167 https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.01.007

13 Горчаков В.Н., Сергеева И.Г., Тулупов А.А. Нейрохирургическая анатомия головного мозга. Новосибирск: НГУ; 2015. Gorchakov V.N., Sergeeva I.G., Tulupov A.A. Neurosurgical Anatomy of the Brain. Novosibirsk: NSU; 2015. (In Russ.)

14 Байбаков С.Е., Бахарева Н.С., Гордеева Е.К., Бараева Л.М., Хромов Д.А., Юсупова А.И. и др. Динамика роста полушарий головного мозга и его долей у детей периода раннего детства. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;150(12). Baibakov S.E., Bakhareva N.S., Gordeeva E.K., Baraeva L.M., Khromov D.A., Yusupova A.I., et al. Dynamics of growth of cerebral hemispheres and their lobes in children of early childhood period. *International Research Journal*. 2024;150(12). (In Russ.) https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.13

15 Потемкина Е.Г., Саломатина Т.А., Андреев Е.В., Абрамов К.Б., Банникова В.Д., Деньгина Н.О. и др. Применение МР-морфометрии в эпилептологии: достижения и перспективы. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2023;87(3):113–119. Potemkina E.G., Salomatina T.A., Andreev E.V., Abramov K.B., Bannikova V.D., Dengina N.O., et al. MR morphometry in epileptology: progress and perspectives. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2023;87(3):113–119. (In Russ.) PMID: 37325834 https://doi.org/10.17116/neiro202387031113 Backhausen L.L., Herting M.M., Tamnes C.K., Vetter N.C. Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders. *Neuropsychol Rev*. 2022;32(2):400–418. PMID: 33893904 https://doi.org/10.1007/s11065-021-09496-2

16 Fjell A.M., Walhovd K.B. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*. 2010;21(3):187–221. PMID: 20879692 https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.3.187

17 Heinen R., Bouvy W.H., Mendrik A.M., Viergever M.A., Biessels G.J., de Bresser J. Robustness of Automated Methods for Brain Volume Measurements across Different MRI Field Strengths. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165719. PMID: 27798694 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165719

18 Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774–781. PMID: 22248573 https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021

19 Fischl, B., Salat D.H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341–355. PMID: 11832223 https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x

20 Fischl B., Sereno M.I., Dale A.M. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999;9(2):195–207. PMID: 9931269 https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396

21 Klein A., Tourville J. 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. *Front Neurosci*. 2012;6. PMID: 23227001 https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00171

22 The jamovi project. jamovi. Version 2.5 [Computer Software] – [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://www.jamovi.org

23 Microsoft Corporation. Microsoft Excel. Version 16.88 [Computer Software]. – [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://www.microsoft.com

24 Herting M.M., Johnson C., Mills K.L., Vijayakumar N., Dennison M., Liu C., et al. Development of subcortical volumes across adolescence in males and females: A multisample study of longitudinal changes. *Neuroimage*. 2018;172:194–205. PMID: 29353072 https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.020

25 Tamnes C.K., Herting M.M., Goddings A.L., Meuwese R., Blakemore S.J., Dahl R.E, et al. Development of the Cerebral Cortex across Adolescence: A Multisample Study of Inter-Related Longitudinal Changes in Cortical Volume, Surface Area, and Thickness. *J Neurosci*. 2017;37(12):3402–3412. PMID: 28242797 https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3302-16.2017

26 Leonard C.M., Towler S., Welcome S., Halderman L.K., Otto R., Eckert M.A., et al. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. *Cerebral cortex*. 2008;18(12):2920–2931. PMID: 18440950 https://doi.org/10.1093/cercor/bhn052

27 Luders E., Gaser C., Narr K.L., Toga A.W. Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *J Neurosci*. 2009;29(45):14265–14270. PMID: 19906974 https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2261-09.2009

28 Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):718–729. PMID: 16887188 https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001

29 Sullivan E.V., Rosenbloom M., Serventi K.L., Pfefferbaum A. Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol Aging*. 2004;25(2):185–192. PMID: 14749136 https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00044-7

30 Resnick S.M., Goldszal A.F., Davatzikos C., Golski S., Kraut M.A., Metter E.J., et. al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cereb Cortex*. 2000;10(5):464–472. PMID: 10847596 https://doi.org/10.1093/cercor/10.5.464

31 Полунина А.Г., Брюн Е.А. Нейроанатомические особенности головного мозга у мужчин и женщин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;3(11):68–75. Polunina A.G., Bryun, E. A. Neuroanatomic differences of the brain in males and females. *Annals Of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(3):68–75. https://doi.org/10.17816/ACEN.2017.3.10

Авторская справка

Семибратов Николай Николаевич
Врач-рентгенолог отделения амбулаторного лечения с дневным стационаром в составе радиотерапевтического отделения, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»; ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
ORCID 0000-0002-0034-7413; nsemibr@gmail.com
Вклад автора: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Фокин Владимир Александрович
Д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
ORCID 0000-0002-2937-6322; vladfokin@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции и дизайна исследования.

Труфанов Геннадий Евгеньевич
Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
ORCID 0000-0002-1611-5000; trufanovge@mail.ru
Вклад автора: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Ефимцев Александр Юрьевич
Д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.
ORCID 0000-0003-2249-1405; atralf@mail.ru
Вклад автора: сбор и обработка материала, интерпретация и анализ полученных данных.

Абрамов Константин Борисович
Канд. мед. наук, заместитель главного врача, врач-нейрохирург Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова – филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.
ORCID 0000-0002-1290-3659; kalyghanin@mail.ru
Вклад автора: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Кондратьев Глеб Валентинович
Ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, врач-детский онколог, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
ORCID 0000-0002-1462-6907; spbgvk@mail.ru
Вклад автора: поиск литературы, подготовка текста.

Левчук Анатолий Геннадьевич
Младший научный сотрудник НИЛ магнитно-резонансной томографии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
ORCID 0000-0002-8848-3136; feuerlag999@yandex.ru
Вклад автора: поиск литературы, подготовка текста.

Author's reference

Nikolay N. Semibratov
Radiologist, Outpatient Treatment Department with Day Hospital, Radiotherapy Department, N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology); Assistant Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology, and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
ORCID 0000-0002-0034-7413; nsemibr@gmail.com
Author's contribution: collection and processing of material, analysis of the obtained data.

Vladimir A. Fokin
Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, V.A. Almazov National Medical Research Center.
ORCID 0000-0002-2937-6322; vladfokin@mail.ru
Author contribution: development of the concept and design of the study.

Gennadiy E. Trufanov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, V.A. Almazov National Medical Research Center.
ORCID 0000-0002-1611-5000; trufanovge@mail.ru
Author contribution: editing, approval of the final version of the article.

Aleksandr Yu. Efimtsev
Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Leading Researcher at the Research Laboratory of Radiation Imaging, V.A. Almazov National Medical Research Center.
ORCID 0000-0003-2249-1405; atralf@mail.ru
Author's contribution: collection and processing of material, interpretation and analysis of the obtained data.

Konstantin B. Abramov
Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Neurosurgeon, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, a branch of the V.A. Almazov National Medical Research Center.
ORCID 0000-0002-1290-3659; kalyghanin@mail.ru
Author's contribution: collection and processing of material, analysis of the obtained data.

Gleb V. Kondrat'ev
Assistant Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology, and Radiation Therapy; Pediatric Oncologist, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
ORCID 0000-0002-1462-6907; spbgvk@mail.ru
Author's contribution: literature search, text preparation.

Anatoliy G. Levchuk
Junior Researcher, Magnetic Resonance Imaging Research Laboratory, V.A. Almazov National Medical Research Center
ORCID 0000-0002-8848-3136; feuerlag999@yandex.ru
Author's contribution: literature search, text preparation.

Статья поступила 25.09.2025
Одобрена после рецензирования 24.12.2025
Принята в печать 30.12.2025

Received September, 25th 2025
Approwed after reviewing December, 24th 2025
Accepted for publication December, 30th 2025

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ
RULES FOR AUTHORS

Все материалы направляются в редакцию журнала строго через форму на сайте **http://vestnik.reaviz.ru.** Редакция не рассматривает материалы, полученные другим путём. Присланные в редакцию статьи должны быть оригинальными.

Издание осуществляет рецензирование всех поступающих в работу материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются квалифицированными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. Рецензии хранятся в редакции издания в течение 5 лет. Редакция издания направляет копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию соответствующего запроса. Все присланные в редакцию статьи должны быть оригинальными материалами. Статьи могут быть представлены только на русском или английском языках. Редакция не принимает статьи, готовящиеся к публикации или уже опубликованные в других изданиях. Статьи и другие материалы должны быть написаны на хорошем литературном языке без орфографических и стилистических ошибок, тщательно отредактированы, соответствовать научному стилю речи и научной терминологии, не требовать дополнительного редактирования, либо нуждаться в минимальной правке. Все специальные термины, включая термины на латинском языке, должны точно соответствовать международным номенклатурам терминов: Terminologia Anatomica (TA), Terminologia Histologica (TH) и Terminologia Embryologica (TE), Международной классификации болезней 10-го пересмотра и другим международным терминологическим стандартам биомедицинских наук. Названия растений должны быть приведены в соответствии с Международной номенклатурой водорослей, грибов и растений (Мельбурн – Кодексом, 2011 г.) Международной ассоциации по таксономии растений; названия животных – в соответствии с Международным кодексом зоологической номенклатуры (IV издание, 2000 г.) Международной комиссии по зоологической номенклатуре; названия химических веществ и реактивов – в соответствии с номенклатурой Chemical Abstracts Service Registry Number (CASRN) и (или) Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) и т.д. Не допускается использование в статьях терминов «больной» (ед. ч.), «больные» (мн. ч.), рекомендуются термины «пациент» (ед. ч.) и «пациенты» (мн. ч.). Журнал не принимает заказные работы рекламного характера.

При направлении статьи в редакцию рекомендуем руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

РУКОПИСЬ

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в одном из следующих форматов: *.odt, *.doc, *.docx, *.rtf.

Объем полного текста рукописи, в том числе таблиц без списка литературы, для оригинальных исследования должен быть не менее 25 000 знаков, для лекций и обзоров – 60 000.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна быть следующей:

РУССКОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Название статьи. Должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются).

Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов (А.В. Иванов, В.Г. Петров, Д.Е. Сидоров). В случае, если в авторском списке представлено более 1 имени, обязательно указание вклада (процент и описание) в данную работу каждого из авторов. Если авторство приписывают группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов (например: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи), фамилии располагаются в порядке уменьшения размера вклада соавторов. Для ответственного за связь с редакцией автора указывается контактная информация (почтовый и электронный адреса и доступный номер телефона, место работы, должность, научная степень и звание). Для всех авторов статьи следует привести идентификатор ORCID (например, https://orcid.org/0000000207461884), а также место работы, должность, научную степень и звание.

Название учреждения. Необходимо привести полное официальное название учреждения (без сокращений), адрес. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Фамилии первого автора должно соответствовать название учреждения, упоминаемого также первым.

Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения.

Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны по значению и количеству соответствовать друг другу на русском и английском языках.

АНГЛОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Article title. Англоязычное название при соблюдении правил английского языка по смыслу должно полностью соответствовать русскоязычному.

Author names. ФИО необходимо писать так же, как в ранее опубликованных зарубежных работах.

Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

Keywords. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh).

ПОЛНЫЙ ТЕКСТ (на русском, английском или обоих языках), подписанный всеми соавторами, должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение (дискуссия), заключение, выводы.

Цель исследования – отражает необходимость решения актуального вопроса, вытекающую из содержания введения.

Задачи – последовательное представление этапов клинических, лабораторных и экспериментальных исследований, необходимых для достижения цели.

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературных данных, освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется его цель (см. выше).

Материал и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование больных (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных/устройствах, дизайне исследования, использованных клинических, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Результаты – основная часть рукописи. Результаты следует излагать в тексте в логической последовательности, они также могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать или комментировать только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией представляются на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Используемые сокращения, кроме общеупотребительных, должны быть обязательно расшифрованы и вынесены в список, размещаемый в начале статьи.

Обозначения химических элементов и соединений, кроме случаев, когда в написании химических формул имеется объективная необходимость, приводятся в тексте словесно.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью – род и вид (например, *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E. coli, S. aureus, S. lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), а продукты, кодируемые соответствующими генетическими элементами – прописными прямыми буквами (TET).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на ранее опубликованные собственные и работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Необходимо выделить новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить пределы компетенции исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить гипотезы и обоснованные рекомендации.

Заключение. В разделе в тезисном плане подводятся итоги проведенного исследования, основанные на проанализированных данных, и выделяются вопросы, требующие дальнейшего решения.

Выводы. Последовательно, с использованием собственных данных, полученных в ходе исследования, отражают результаты решения поставленных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с правилами оформления пристатейных списков литературы, разработанными в соответствии с рекомендациями PubMed и Scopus (стандарт U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.292005 [R2010]). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под

порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных PubMed. Если журнал не индексируется в PubMed, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать не следует.

В список цитированной литературы рекомендуется включать работы, опубликованные в течение последних 5 лет.

Не допускаются:

ссылки на неопубликованные работы, диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д. Ссылки на тезисы докладов конференций, конгрессов, съездов, законы и т.п. могут быть включены в список литературы **только в том случае**, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете – при этом указывается URL и дата обращения.

Ссылки на работы многолетней давности (исключение – редкие высокоинформативные работы) использовать категорически не рекомендуется.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др. (et al.)».

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (DOI), которые определяются на сайтах (http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed) и (http://www.crossref.org/guestquery/) соответственно. Просим обратить внимание на **единственно правильное** оформление ссылки DOI: **https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1**

После ссылки DOI и URL (http) точка не ставится!

*Все источники (***название** *монографии, сборника, журнала) в списке литературы выделяются курсивом.*

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, кроме русскоязычного списка источников необходимо сформировать аналогичный список в латинице – References (романские источники остаются без изменений, кириллические – транслитерируются (транслитерация – передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BGN/PCGN (United States Boardon Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), если нет оригинального перевода). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой https://translit.ru/ru/bgn/

До помещения текста в рабочее поле для транслитерации убедитесь, что вы выбрали именно стандарт BGN. В самом конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ.).

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

Фамилии и инициалы авторов транслитерируются в стандарте BGN.

Название статьи (монографии) на английском языке следует приводить так, как дано в оригинальной публикации. В случае отсутствия оригинального перевода название монографии (статьи) транслитерируется.

Название русскоязычных журналов транслитерируется, если нет оригинального перевода.

За достоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность, вплоть до отказа в праве на публикацию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

(на русском, английском или обоих языках)

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовки. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Однако выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи. Декларировать конфликт интересов удобно в специальной электронной форме, разработанной ICMJE www.icmje.org/conflictofinterest/

Информация о спонсорстве. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности лицам и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных (M±m; M±SD; Me; Mo и т.д.). Пояснительные примечания при необходимости приводятся под таблицей. Сокращения должны быть перечислены в сноске также под таблицей в алфавитном порядке.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации в растровом и векторном форматах) должны быть контрастными и четкими. Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ниже приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть более 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. Векторные иллюстрации должны быть экспортированы в формат *.svg или *.eps.

В подписях к микрофотографиям указывается увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Ссылки на иллюстрации в тексте обязательны.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы, являющейся проспективным исследованием, необходимо указать, подписывали ли участники исследования (волонтеры) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В ином случае исследование должно удовлетворять принципам Хельсинкской декларации.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). **Редакция не запрашивает у авторов направление в печать, заключение экспертной комиссии или аналогичные им документы, так как решение о качестве работы и допустимости её публикации принимается при рецензировании**. Кроме того, здесь же приводится информация о том, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована и содержит полное раскрытие конфликта интересов (если конфликты интересов нет, то пишется «Конфликт интересов не заявляется»). В случае, если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Порядок отзыва (ретрагирования) статьи от публикации

1. Данный документ подготовлен на основе «Правил отзыва (ретрагирования) статьи от публикации» Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и описывает порядок устранения нарушений в опубликованных Издательством научных материалах.

2. Отзыв текста от публикации (ретракция) – механизм исправления опубликованной научной информации и оповещения читателей о том, что публикация содержит серьезные недостатки, ошибочные данные, которым нельзя доверять, о случаях дублирующих публикаций (когда авторы представляют одни и те же данные в нескольких публикациях), плагиата и сокрытия конфликтов интересов, которые могли повлиять на интерпретацию данных или рекомендации об их использовании.

3. Основания для отзыва статьи: обнаружение плагиата в публикации, дублирование статьи в нескольких изданиях, обнаружение в работе фальсификаций или фабрикаций (например, подтасовки экспериментальных данных), обнаружение в работе серьезных ошибок (например, неправильной интерпретации результатов), что ставит под сомнение ее научную ценность, некорректный состав авторов (отсутствует тот, кто достоин быть автором; включены лица, не отвечающие критериям авторства), скрыт конфликт интересов (и иные нарушения публикационной этики), перепубликация статьи без согласия автора.

4. Издательство осуществляет ретракцию по официальному обращению автора / коллектива авторов статьи, мотивированно объяснившего причину своего решения, а также по решению редакции журнала на основании собственной экспертизы или поступившей в редакцию информации.

5. Редакция в обязательном порядке информирует автора (ведущего автора в случае коллективного авторства) о ретракции статьи и обосновывает ее причины. Если автор/авторский коллектив игнорирует сообщения, редакция информирует об этом Совет по этике научных публикаций АНРИ.

6. Статья и описание статьи остаются на интернет-сайте журнала в составе соответствующего выпуска, но на электронную версию текста наносится надпись ОТОЗВАНА/RETRACTED и дата ретракции, эта же помета ставится при статье в оглавлении выпуска. В комментарии к статье указывается причина ретракции (в случае обнаружения плагиата – с указанием на источники заимствования). Механическое удаление статьи из электронной версии журнала и из архива не происходит, тексты отозванных статей остаются там, где они были ранее, с соответствующей пометой.

7. Информация об отозванных статьях передается в Совет по этике научных публикаций АНРИ (для внесения информации в единую базу ретрагированных статей) и в НЭБ (elibrary.ru) (информация о статье и полный текст остаются на elibrary.ru, но дополняются информацией о ретракции. Отозванные статьи и ссылки из них исключаются из РИНЦ и не участвуют при расчете показателей).

8. Оплата за сопутствующие расходы по публикации ретрагированных статей не возвращается.

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа OpenOffice, Microsoft Word, RTF или WordPerfect.

3. Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.

4. Текст набран с авторской разметкой и оформлением, для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

5. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

6. Выполнены требования документа Обеспечение слепого рецензирования.

7. 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.

8. Текст работы или изображения в ней не были созданы (генерированы) при помощи генеративных нейросетей, включая, но не ограничиваясь технологиями LLM, GPT, GAN, VAE и другими.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье
Учредитель: Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»
Главный редактор: д-р мед. наук, профессор, академик РАН Владимир Николаевич Шабалин

Номер 6 (78) 2025, дата выхода в свет: 30.03.2026.
Подписной индекс 29154 в объединённом каталоге «Пресса России». Цена свободная.

Адрес издателя и редакции: 443001, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Тел./факс: (846) 333-54-51
Сайт: http://vestnik.reaviz.ru Электронная почта: vestnik@reaviz.ru

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 13 июля 2011 г., свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-45784.

Подписано в печать 30.12.2025 г. Формат 60×90 1/8. Гарнитуры Avenir Next Cyr, Avenir Next Cyr Heavy.
Шрифт заголовка DXRussian 1812, © Дмитрий Хорошкин
Бумага офсетная. Печать оперативная. Усл. печ. л. 39,75. Тираж 1000 экз. Заказ 3012.

Отпечатано в типографии ИП И.А. Гапонова.
443099, Самарская область, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57. Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2025

ISSN 2226-762X